

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22609

研究課題名(和文)低線量、低濃度における低分子有機化合物の放射線応答に関する基礎的研究

研究課題名(英文)Basic research on the radiation response of small molecule organic compounds at low concentrations by low dose X-ray irradiation

研究代表者

高橋 淳子(Takahashi, Junko)

早稲田大学・理工学術院(情報生産システム研究科・センター)・教授(任期付)

研究者番号：80415702

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文):5-アミノレブリン酸投与によりがん細胞に選択的に蓄積するプロトポルフィリンIX(PpIX)が、X線照射による活性酸素の生成を増強し、放射線治療における放射線増感剤として機能することをこれまでに明らかにした。本課題では、PpIX以外の低分子有機化合物の放射線応答性を調べるために、活性酸素生成を指標とした放射線応答評価系の妥当性の検証、増感剤候補物質の放射線応答性および細胞障害性の評価、生体分子であるDNA障害性の評価等を行った。その結果、様々な種類の有機化合物が放射線応答性を示し、放射線増感作用を有することが判明した。また、有機化合物の放射線応答性は分子構造が関係することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PpIXは分子量563の低分子有機化合物であり、放射線吸収の小さい有機化合物の存在により、放射線の活性酸素生成能が増強されること、またその物理化学的な反応メカニズムに関しては、これまでにほとんど知られていない。低分子有機化合物の放射線応答性に関する詳細なデータを蓄積し、それを体系化して、放射線応答性の理解を深めることは、これまで着目されなかった低濃度、低線量における低分子有機化合物の応答に関する新規の学術分野の開拓につながる。いかなる高精度な放射線治療装置でも細胞レベルでの照射は困難であり、がん細胞選択性を有する放射線増感剤の開発は現在の放射線治療を凌駕する新規放射線治療法の実用化につながる。

研究成果の概要(英文):Protoporphyrin IX (PpIX), which selectively accumulates in cancer cells by administration of 5-aminolevulinic acid, enhances the production of reactive oxygen species (ROS) by X-ray irradiation and functions as a radiosensitizer in radiotherapy.

The purpose of this study is to investigate the X-ray responsiveness of small molecule organic compounds other than PpIX. We verified the integrity of our methodology using ROS detection probe reactions in X-ray irradiation. We investigated the X-ray responsiveness and cytotoxicity of sensitizer candidate substances. In addition, we evaluate DNA strand break properties of PpIX by X-ray irradiation. As a result, various kinds of small molecule organic compounds show X-ray responsiveness and radiosensitizing effect. Evaluation using derivatives also suggested that the radiation responsiveness of organic compounds is related to the molecular structure.

研究分野：医用工学

キーワード：放射線増感 放射線応答 有機化合物 プロトポルフィリン 活性酸素 スーパーオキシド OHラジカル ジヒドロエチジウム(DHE)

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

放射線治療において、身体的影響に注目して人間が障害を受けずに長期間にわたり耐え得る線量は耐容線量と呼ばれ、組織(例えば骨、脳、皮膚等)毎に定められている。放射線治療時には耐容線量を超えた照射は行えず、十分な治療効果が得られない患者が極めて多いのが現状である。治療効果を高める方法の一つとして、放射線のエネルギーを、物理化学的反応を介して伝える放射線増感剤の利用が考えられるが、重金属等は毒性が高く、現在リニアックやガンマナイフ等の放射線治療で用いられている放射線増感剤は無い。

提案者は、低分子化合物であるプロトポルフィリン IX (PpIX、 $C_{34}H_{34}N_4O_4$ ) が低濃度(数  $\mu M$ ) で低線量(数 Gy) の X 線との物理化学的に反応し、活性酸素を生成することを見出した。さらに活性酸素種に対して検出感度が異なる 2 種類の活性酸素検出試薬、および活性酸素種に特異的な消去剤(=クエンチャー)を組み合わせた実験により、生成される活性酸素種は、一重項酸素( $^1O_2$ ) またはスーパーオキシド( $O_2^{\cdot -}$ ) およびヒドロキシラジカル( $\cdot OH$ )であることを検証した[1]。放射線と PpIX の応答は、ポルフィリン類化合物とレーザーと組み合わせるがん治療を行う光線力学療法・診断(Photodynamic Therapy: PDT, Photodynamic Diagnosis: PDD)の光増感剤の励起メカニズムと類似しており、光の代わりに X 線を用いる「放射線力学療法」の可能性が示唆された。一方、5-アミノレブリン酸(5-ALA)の経口投与により、生合成される PpIX の腫瘍細胞への蓄積性は公知であり、光線力学療法で既に実用化されている[2]。これまでに、担癌マウスを用いた実験で、腫瘍内 PpIX が放射線増感剤として機能し、腫瘍増殖抑制効果を有することを検証されている[3-6]。

しかし、PpIX をはじめ他の低分子有機化合物に関しても、細胞内に存在可能な濃度かつ放射線治療の線量(数 Gy ~ 数十 Gy)条件での放射線応答性に関する研究報告が殆ど無い。そこで、この応答の普遍性または特異性を調べる為に、構造多様性等を考慮して選抜された約 1 万種類の低分子有機化合物ライブラリー(平均分子量約 300)を用い、低濃度(数  $\mu M$ )、低線量(数 Gy)の条件下で、活性酸素種特異性の異なる 2 種類の活性酸素検出試薬の応答を指標としてスクリーニングを行った。その結果、約 2% が PpIX と同程度以上の放射線応答性を示した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、放射線と物理化学的応答を生じるのは放射線吸収の大きい重金属であるという既成概念を覆し、放射線吸収の小さい有機化合物の放射線との物理化学的応答を利用の可能性を検証することである。特に既に人への適用実績がある医薬品が放射線応答性を示せば、その臨床応用の可能性は高くなると考えられる。そこで、スクリーニングの結果得られているヒット化合物、他から特徴的な化合物を選択し、I. 活性酸素種解析や構造変化等の放射線応答性評価、および II. 細胞障害性や障害メカニズム解析による生体適用性評価を行う。また、データを俯瞰して構造活性相関の有無や特徴等について考察し、低分子有機化合物の放射線応答性に対する理解を深める。

### 3. 研究の方法

#### (1) 放射線応答評価系の妥当性検証

これまで X 線照射により生成される活性酸素の評価は、放射線応答性の検出には、 $^1O_2$  または  $O_2^{\cdot -}$  に特異性を有する活性酸素検出試薬 Dihydrorhodamine : DHE は、および  $\cdot OH$  特異性を有する Aminophenyl Fluorescein : APF を用いてきた。しかし、X 線照射下における挙動は確認されていない。そこで、これらのプローブに基づく方法論の妥当性を確認するために、X 線照射下で DHE または APF から生成される化合物を HPLC により確認した。

#### (2) 増感剤候補物質の放射線応答性

放射線増感剤の候補物質として、ヒット化合物および約 1200 種類の既存の医薬品を用い評価を行った。終濃度 5  $\mu M$  の既存薬に 5Gy の X 線を照射した時の DHE, APF の応答を指標とした。放射線応答の標準物質としてケルセチンを用いた。ケルセチンは X 線照射により  $^1O_2$  を産生し、 $\cdot OH$  の産生を抑制する。この為、は DHE の反応はケルセチン 0 $\mu M$ , 5 $\mu M$  の反応をそれぞれ 0%, 100% として換算し、APF はそれぞれ 100%, 0% として換算した。

#### (3) 増感剤候補物質の細胞障害性

黒色腫細胞 B16/BL6 を 96 穴マイクロプレートに 500 cell/well で播種した。終濃度 5 $\mu M$  となる様に既存薬を添加し、化合物添加してから 4 時間培養した後、5Gy の X 線を照射した。その後、1 時間 37 °C で培養し、回復培養として新たな培地に交換して 48 時間培養した。回復培養後に細胞増殖測定試薬 Cell Counting kit-8(WST8)を 5%量添加した培地に交換し、37 °C で 1 時間保温後、マイクロワンプレートミキサーで攪拌したサンプルをマイクロプレートリーダーで 450 nm の吸収波長を測定した。測定結果より以下の式を用いて細胞生存率を算出した。

$$\cdot \text{細胞生存率}(\%) = 100 \{ (\text{Sample-Background}) / (\text{Negative Control} - \text{Background}) \}$$

#### (4) プロトポルフィリン IX (PpIX) の DNA 障害性評価

放射線応答性を有する有機化合物と生体分子の反応を調べるため、代表的な放射線増感剤 PpIX による DNA 切断の増強効果を検討した。DNA は直鎖と環状二本鎖 DNA を使用した。環状 DNA 切断を評価するために、pBR322 プラスミド(50 ng/ $\mu L$ )に 0, 90, 180, および 270  $\mu M$  PpIX に添加し、60Gy, 120 Gy, および 240Gy の X 線を照射した。照射されたプラスミドはアガロースゲル電気泳動

で分析し、NIH Image ソフトウェア ImageJ( <http://rsb.info.nih.gov/ij/> )により定量化した。直鎖 DNA 切断の検出には、DNA ラダー X174HaeIII ダイジェスト ( 50 ng /  $\mu$ L ) を用い、0、90、および 180  $\mu$ M の PpIX を加えた。 それに対し 60Gy、120 Gy、および 240Gy の X 線を照射し、Agilent DNA 12,000 キット ( Agilent 社 ) によるキャピラリーゲル電気泳動によって分析した。

#### (5) 放射線応答性の構造活性に関する検討

有機化合物の分子構造が放射線応答性に与える影響を検討する為に、類似の構造を有する化合物の DHE, APF に対する応答を調べた。化合物はフラボノイド構造を有する 19 種類の化合物を選択した。

### 4 . 研究成果

#### (1) 放射線応答評価系の妥当性検証

DHE とスーパーオキシドの主な反応生成物は 2-ヒドロキシエチジウム ( 2-OH-E<sup>+</sup> ) である。ただし、エチジウム ( E<sup>+</sup> ) も生成され、これらは HPLC で分離、同定が可能である [7,8]。活性酸素検出のプロープとして使用される DHE と O<sub>2</sub><sup>·-</sup> から形成された酸化生成物のクロマトグラムを Fig.1A に示す。 O<sub>2</sub><sup>·-</sup> ヒポキサンチン/キサンチンオキシダーゼ ( HX/XO ) により生成した。 DHE と HX/XO から形成される化合物 2-OH-E<sup>+</sup> と E<sup>+</sup> は HPLC により区別できる。 Fig.1B は、PpIX およびケルセチン存在下で 30Gy の X 線を照射した時の、DHE のクロマトグラムである。 PpIX は 2-OH-E<sup>+</sup> 産生を増強した ( Fig.1C )。一方、ケルセチンは X 線線量依存的に E<sup>+</sup> 産生を増強した ( Fig.1D )。いずれの場合も、SOD ( 7.5 units / ml ) の存在下で生成が抑制された ( Fig.1E、F )。

さらに、DHE と同様に APF と  $\cdot$ OH の反応生成物であるフルオレセイン [9] について、HPLC による同定を行なった。 $\cdot$ OH の生成にフェントン反応を用いた。 Fig.2B は、PpIX およびケルセチン存在下で 30Gy の X 線を照射した時の、APF のクロマトグラムである。 PpIX は X 線によるフルオレセインの生成を線量依存的に増強するが、ケルセチンは生成を抑制した ( Fig.2C )。フルオレセインの生成は、 $\cdot$ OH のクエンチャーであるエタノール ( 10% ) の存在下で抑制された ( Fig.2D )。これらの結果から DHE、APF を活性酸素指示薬として用いる妥当性が検証された。

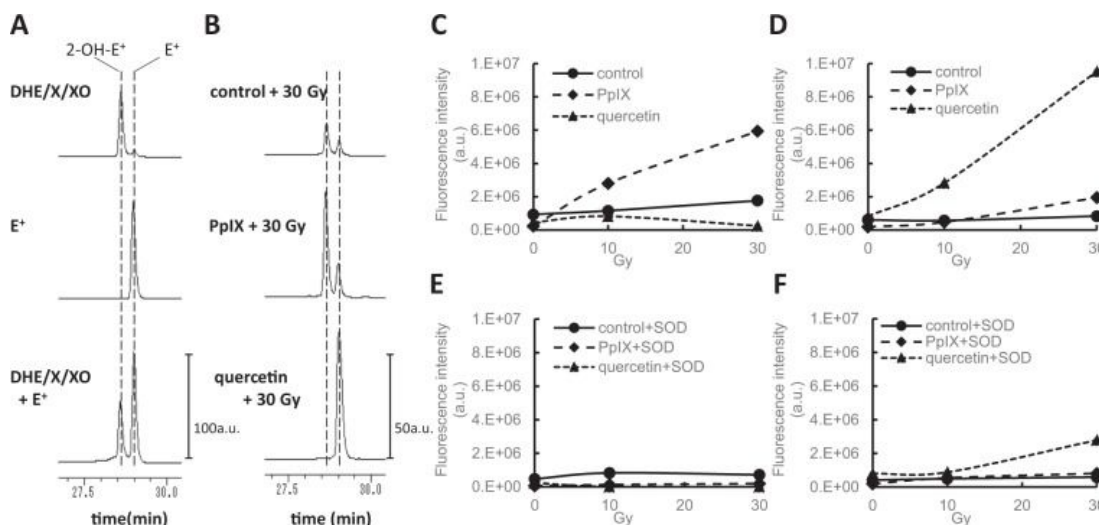


Fig.1 X 線照射による DHE 生成物の HPLC 同定 ( A ) X/XO 反応による DHE 生成物の HPLC クロマトグラム。( B ) PpIX またはケルセチンを添加し X 線照射した際の DHE 生成物の HPLC クロマトグラム。( C ) 2-OH-E<sup>+</sup> の照射線量依存効果。( D ) E<sup>+</sup> の照射線量依存効果。( E ) 2-OH-E<sup>+</sup> 生成に対する SOD ( O<sub>2</sub><sup>·-</sup> クエンチャー ) の影響。( F ) E<sup>+</sup> 生成に対する SOD の影響。

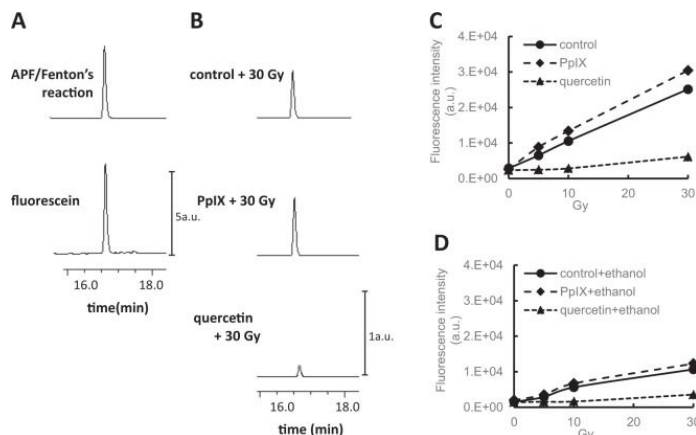


Fig.2 X 線照射による APF 生成物の HPLC 同定 ( A ) フェントン反応による APF 生成物の HPLC クロマトグラム。( B ) PpIX またはケルセチンを添加し X 線照射した際の APF 生成物の HPLC クロマトグラム。( C ) APF 生成物の照射線量依存効果。( D ) APF 生成物に対するエタノール (  $\cdot$ OH クエンチャー ) の影響。

## (2) 増感剤候補物質の放射線応答性

DHE、APF の応答性の高い代表的な既存薬の応答を Fig.3 に示す。既存の医薬品からも数多くの X 線に反応し活性酸素を生成する物質が得られた。

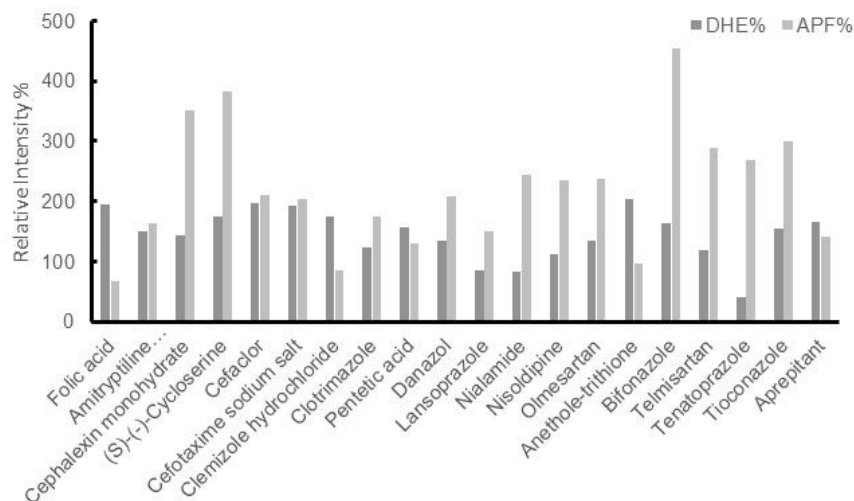


Fig.3 X線を照射したターゲット化合物のDHEとAPFの相対蛍光強度。各化合物5 $\mu$ Mに50 $\mu$ M DHE ( $O_2^{\cdot-}$ アッセイ)または5 $\mu$ M APF ( $\cdot OH$ アッセイ)を加えのX線を5Gy照射した際の相対蛍光強度(%)。DHEアッセイ:ケルセチン0,5 $\mu$ Mをそれぞれ0%、100%。APFアッセイ:ケルセチン0,5 $\mu$ Mをそれぞれ100%、0%として算出。

## (3) 増感剤候補物質の細胞障害性

前項で選択したDHE、APFの応答性の高い既存の医薬品について、X線照射による細胞障害性を調べた結果をFig.4に示す。薬剤によって程度は異なるが、X線増感剤として機能する薬剤が確認された。

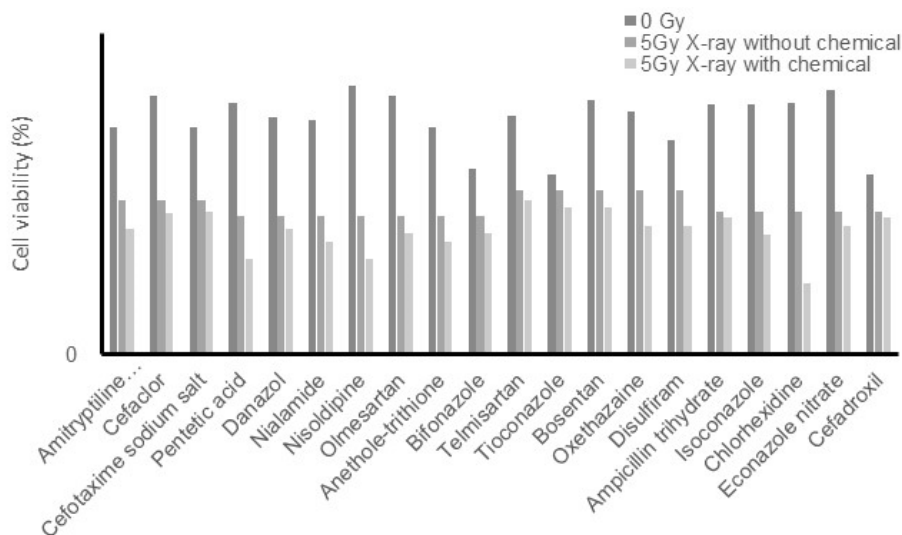


Fig.4 増感剤候補物質の細胞障害性 X線照射無し、5Gy照射、化合物を加え培養した後に5Gy照射を行った場合の、照射48時間後のB16-BL6細胞の生存率。

## (4) プロトポルフィリンIX (PpIX)のDNA障害性評価

X線増感剤のメカニズムを確認するため、DNAとの物理化学反応に関する検討を行った。その結果、一本鎖切断 (Single Strand Break, SSB) と二本鎖切断 (Double Strand Break, DSB) の発生は、Fig.3AB, Fig.3Cに示される様に、環状か直鎖か等のDNAの状態によって異なるが、いずれも、PpIXの濃度依存性、X線量依存性に、DNAの切断が進むことが確認された。

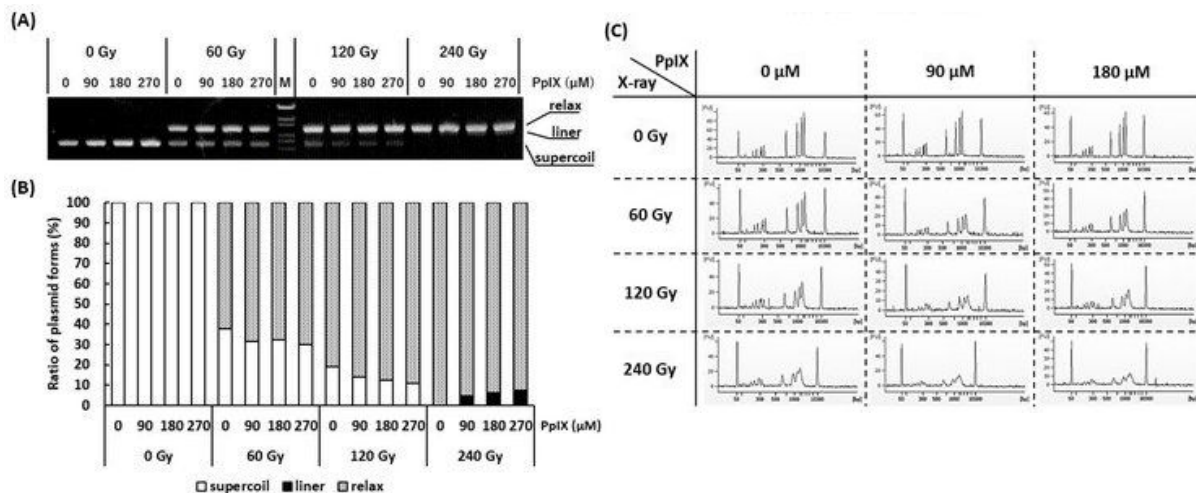


Fig.5 X線照射によるDNA鎖切断(Strand Break)の評価(A)環状DNA(pBR322 プラスミド)に異なる濃度のPpIXを添加しX線照射後のアガロースゲル電気泳動(0.7%アガロース)。(B)プラスミドの状態(Supercoil, Linear, Relax)を定量化しそれぞれの比率を計算。(C)直鎖DNAにPpIX添加しX線照射後のキャピラリーゲル電気泳動像。50bpおよび10,380bpのピークは、内部標準マーカである。

#### (5) 放射線応答性の構造活性に関する検討

試験に用いたフラボノイドの構造、X線照射による活性酸素の生成の結果を表1に示す。O<sub>2</sub><sup>·-</sup>の生成には、2-3二重結合が重要であり、·OHの生成能の高い物質の芳香環にOH基が無いという特徴がみられた。この様に、活性酸素生成能は有機化合物の構造に関連することが示された。

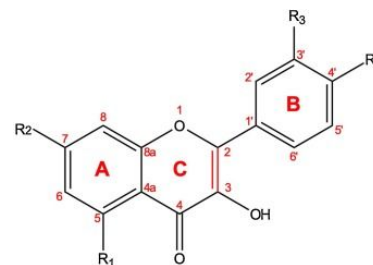


表1.フラボノイドの構造とX線照射による活性酸素生成能( ++:比較的高い生成; +:比較的低い生成量; -:ほとんど生成なし)

No	Ring Carbon	A		C		B					Structure			ROS generating capacity by X-ray		
		C5	C7	C2-C3	C3	C4	C2'	C3'	C4'	C5'	2,3-double bond	3-OH	Aromatic OHs	O <sub>2</sub> <sup>·-</sup>	·OH	·O <sub>2</sub>
1	Myricetin	OH	OH	=	OH	C=O	H	OH	OH	OH	Yes	Yes	5	+	-	-
2	Quercetin	OH	OH	=	OH	C=O	H	OH	OH	H	Yes	Yes	4	++	-	-
3	Morin	OH	OH	=	OH	C=O	OH	H	OH	H	Yes	Yes	4	+	-	-
4	Kaempferol	OH	OH	=	OH	C=O	H	H	OH	H	Yes	Yes	3	+	-	-
5	Galangin	OH	OH	=	OH	C=O	H	H	H	H	Yes	Yes	2	+	-	+
6	Robinetin	H	OH	=	OH	C=O	H	OH	OH	OH	Yes	Yes	4	++	-	-
7	Fisetin	H	OH	=	OH	C=O	H	OH	OH	H	Yes	Yes	3	++	-	-
8	3,5-Dihydroxyflavone	OH	H	=	OH	C=O	H	H	H	H	Yes	Yes	1	+	-	+
9	3-Hydroxyflavone	H	H	=	OH	C=O	H	H	H	H	Yes	Yes	0	-	-	+
10	Luteolin	OH	OH	=	H	C=O	H	OH	OH	H	Yes	No	4	+	-	-
11	Apigenin	OH	OH	=	H	C=O	H	H	OH	H	Yes	No	3	-	-	+
12	Taxifolin	OH	OH	-	OH	C=O	H	OH	OH	H	No	Yes	4	-	-	-
13	Fustin	H	OH	-	OH	C=O	H	OH	OH	H	No	Yes	3	-	-	-
14	Naringenin	OH	OH	-		C=O	H		OH	H	No	No	3	-	-	-
15	Catechin	OH	OH	-	OH	CH <sub>2</sub>	H	OH	OH	H	No	Yes	4	-	-	-
16	3',4',5,7-Tetra-O-methylquercetin	OMe	OMe	=	OH	C=O	H	OMe	OMe	H	Yes	Yes	0 (OMe×4)	++	++	++
17	3',4',5,7-Tetra-O-benzylquercetin	OBn	OBn	=	OH	C=O	H	OBn	OBn	H	Yes	Yes	0 (OBn×4)	+	++	++
18	Rutin	OH	OH	=	ORut	C=O	H	OH	OH	H	Yes	No	4	+	-	-
19	Epigallocatechin-3-gallate	OH	OH	-	O-gallate	CH <sub>2</sub>	H	OH	OH	OH	No	No	5	+	-	-

#### <引用文献>

- [1] Takahashi J, Misawa M, *Radiat Phys Chem*, **2009**, 78(11), 889-898.
- [2] Grebenová D, Kuzelová K, Smetana K, et al. *J Photochem Photobiol B*. **2003**, 69(2), 71-85.
- [3] Takahashi J, Murakami M, Mori T, Iwahashi H. *Sci. Rep.* **2018**, 8, 2728.
- [4] Yamamoto J, Ogura S, Shimajiri S, et al. *Mol. Med. Rep.* **2015**, 11, 1813-1819.
- [5] Yamada K, Murayama Y, Kamada Y. et al. *Oncol Lett.* **2019**, 17, 5132-5138.
- [6] Miyake M, Tanaka N, Hori S et al. *Prostate* **2019**, 79, 340-35
- [7] Zhao H, Joseph J, Fales HM, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2005**, 102, 5727-5232.
- [8] Michalski R, Michalowski B, Sikora A, et al. *Free Radic. Biol. Med.* **2013**, 67, 278-84.
- [9] Setsukinai K, Urano Y, Kakinuma K, et al. *J. Biol. Chem.* **2002**, 278, 3170-3175.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Takahashi Junko, Nagasawa Shinsuke, Doi Motomichi, Takahashi Masamichi, Narita Yoshitaka, Yamamoto Junkoh, Ikemoto Mitsushi J., Iwahashi Hitoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 In Vivo Study of the Efficacy and Safety of 5-Aminolevulinic Radiodynamic Therapy for Glioblastoma Fractionated Radiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9762 ~ 9762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22189762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Junko, Nagasawa Shinsuke, Doi Motomichi, Takahashi Masamichi, Narita Yoshitaka, Yamamoto Junkoh, Ikemoto Mitsushi J., Iwahashi Hitoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 In Vivo Study of the Efficacy and Safety of 5-Aminolevulinic Radiodynamic Therapy for Glioblastoma Fractionated Radiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9762 ~ 9762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22189762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Junko, Nagasawa Shinsuke	4. 巻 21
2. 論文標題 Immunostimulatory Effects of Radiotherapy for Local and Systemic Control of Melanoma: A Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9324 ~ 9324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21239324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagasawa Shinsuke, Takahashi Junko, Suzuki Gen, Hideya Yamazaki, Yamada Kei	4. 巻 22
2. 論文標題 Why Concurrent CDDP and Radiotherapy Has Synergistic Antitumor Effects: A Review of In Vitro Experimental and Clinical-Based Studies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3140 ~ 3140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22063140	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高橋淳子	4. 巻 1
2. 論文標題 新たな放射線治療法開発の取り組み：放射線力学療法 (Radiodynamic Therapy)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 光アライアンス	6. 最初と最後の頁 7-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Takema, Takahashi Junko, Nagasawa Shinsuke, Doi Motomichi, Moriyama Akihiro, Iwahashi Hitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 DNA Strand Break Properties of Protoporphyrin IX by X-ray Irradiation against Melanoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072302	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Moriyama Akihiro, Hasegawa Takema, Jiang Lei, Iwahashi Hitoshi, Mori Takashi, Takahashi Junko	4. 巻 9
2. 論文標題 Screening of X-ray responsive substances for the next generation of radiosensitizers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-54649-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Junko, Nagasawa Shinsuke, Ikemoto Mitsushi J., Sato Chikara, Sato Mari, Iwahashi Hitoshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Verification of 5-Aminolevulinic Radiodynamic Therapy Using a Murine Melanoma Brain Metastasis Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20205155	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jiang Lei, Yanase Emiko, Mori Takashi, Kurata Kanae, Toyama Michiru, Tsuchiya Ayaka, Yamauchi Kosei, Mitsunaga Tohru, Iwahashi Hitoshi, Takahashi Junko	4. 巻 384
2. 論文標題 Relationship between flavonoid structure and reactive oxygen species generation upon ultraviolet and X-ray irradiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry	6. 最初と最後の頁 112044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphotochem.2019.112044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計4件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高橋 淳子
2. 発表標題 5-アミノレブリン酸を用いる放射線力学療法 (Radiodynamic Therapy) の可能性
3. 学会等名 第41回 日本レーザー医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 淳子, 長澤 慎介
2. 発表標題 黒色腫脳転移モデルマウスを用いた5-ALA放射線力学療法の検証
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第33回学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 淳子
2. 発表標題 新たな放射線治療法開発の取り組みー放射線力学療法 (Radiodynamic Therapy)
3. 学会等名 第40回レーザー医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 高橋淳子、他
2. 発表標題 放射線治療用増感剤開発のためのX線反応性物質の大規模スクリーニング
3. 学会等名 日本放射線影響学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 放射線増感剤	発明者 Junko Takahashi et al,	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/006381	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩橋 均  (Iwahashi Hitoshi)  (60356540)	岐阜大学・応用生物科学部・教授    (13701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------