

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 9 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390288

研究課題名(和文)がんに対する重粒子線治療法高度化の為に基礎的・臨床的研究

研究課題名(英文)Translational and clinical studies for sophistication of heavy ion therapy for cancer

研究代表者

中野 隆史 (Nakano, Takashi)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20211427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：重粒子線治療の革新のためのトランスレーショナル研究を展開し、重粒子線の高い生物学的効果はNHEJ遺伝子修復機構が関係しており、炭素線と抗がん剤併用で局所進行肺がんの局所制御率が向上すること、炭素線照射がRhoシグナル経路を介してA549肺腺癌細胞の細胞遊走能を増大させること、放射線治療でがん患者に抗原特異的な抗腫瘍免疫が活性化されること、樹状細胞の静脈内投与と炭素線照射の併用は肺転移を抑制すること、肺がんではEGFR変異陰性がんは炭素線治療の効果が大きいこと、低酸素下ではmTOR阻害剤の併用により、放射線増感効果が認められ、その機序にはHIF-1 $\alpha$ 発現低下が関連していることなどが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study promoted translational research for innovative heavy ion therapy to elucidate characteristic biological effects of carbon ions and preferable cancers for carbon therapy and also to develop optimal methods of the treatment. Results of the research were strong biological effect of heavy ions being related to NHEJ gene repair mechanism, carbon beam therapy for locally advanced lung cancer enhance local control with combination with anti-cancer drugs, carbons increase the cell migration ability of A549 lung cancer cells through the Rho signaling pathway, antigen-specific anti-tumor immunity being activated in cancer patients with radiation therapy, intravenous administration of dendritic cells augment anti-tumor immune with combination of carbon therapy to suppress the lung metastasis, greater enhanced effect of carbon therapy being expected for EGFR mutation-negative lung cancers, the combination of radiation and mTOR inhibitors sensitizing radiation effect under hypoxia.

研究分野：放射線腫瘍学、重粒子線治療、放射線生物学

キーワード：重粒子線 放射線治療 放射線生物学 粒子線治療 放射線腫瘍学

## 1. 研究開始当初の背景

癌は国民の3人に1人の死亡原因となるなどがん死者数は年々増加し、がん対策は国民衛生上の急務となっている。がん医療においては、生存率の向上のみでなく、QOL(Quality Of Life)を重視した治療が強く望まれ、低侵襲がん治療法の確立が重要な課題となっている。重粒子線治療はまさに、この目的にあった革新的ながん治療法の一つである。我々は、重粒子線治療の普及を目指し、ハイデルベルグ大学に次いで世界の大学で2番目に重粒子線治療装置を導入し、2010年3月から、がんの重粒子線治療を開始した。しかし、放医研での重粒子線治療の高い治療効果は世界を驚かせたが、この重粒子線治療の生物効果のメカニズムは依然十分解明されていない。さらに、この高価な重粒子線治療法に対しては、最も効果的な治療方法の開発が求められると同時に、真に重粒子線治療の対象となる疾患に限定して選択されなければならない。そこで、重粒子線治療に応用可能な、トランスレーショナル研究を積極的に推進し、重粒子線の生物効果のメカニズムを基礎研究から解明するとともに、並行して、どのような癌あるいは癌以外の疾患が真に重粒子線治療の適応となるか、臨床研究で科学的に検証し、治療対象を明らかにすることが求められている。

## 2. 研究の目的

本研究は重粒子線治療の革新的展開のためのトランスレーショナル研究を以下の3サブ課題に分けて展開し、重粒子線に特徴的な生物効果を基礎研究から解明し、さらに臨床データの解析から科学的に検証し、どのような腫瘍が真に重粒子線治療の適応となるかを明らかにするとともに、最適な治療方法を開拓する基礎的臨床的研究を行う。

### (1)重粒子線の生物効果

炭素イオンは高LET放射線としての強い生物効果を持つが、低LETである慣用X線やガンマ線、陽子線によるDNA損傷に比べ、高率にDNA2重鎖切断を生成するため、相対的に高い生物効果となると説明されている。しかし、高LET放射線の生物効果の特徴を十分説明できるメカニズムは明らかでない。また、悪性黒色腫、骨肉腫などきわめて放射線抵抗性の腫瘍組織が炭素イオンで通常の放射線感受性の扁平上皮癌と同程度の放射線感受性を示すメカニズムは解明されていない。そこで、低LET放射線との基本的な相違である放射線反応の初期課程、DNA損傷とその認識ならびに修復過程の特徴を解明し、その特徴と反応下流の諸現象との関連性を解明する。

まず、炭素イオン照射により、どのようなDNAの損傷構造の相違が起こるのかを解明する。そし

て、この相違と高LET放射線の生物学的特徴が関連するかを解析する。

特に、重粒子線治療による腫瘍の放射線感受性について、(senescence、とapoptosis)の面から、重粒子線による分裂死や細胞老化現象がX線など一般の放射線と異なるメカニズムで起きるのか、最近明らかとなりつつあるCancer stem cellの重粒子線感受性と転移能などについてu70-80蛋白、DNA-PK等DNA修復機構ならびにAKTカスケード蛋白、Bystander Effect等に焦点を当て研究する。特に、Cancer stem cellについては、最近、G0期細胞と関連から、G0期細胞数を制御するFbw7によるc-Mycのコピキチン依存性分解とCDKインヒビターp57がCDK活性を抑制することが関係すると言われている。重粒子線治療におけるG0細胞の意義について研究する。

### (2)脳機能ならびに脳腫瘍に対する重粒子線による照射効果に関する研究

脳腫瘍細胞の遊走能に関する重粒子線による増進のメカニズムをAkt蛋白関連シグナル伝達経路を中心として研究する。そして、本腫瘍の遊走能を阻止する薬剤を開発を目指し、その併用による遊走能阻止効果を解析する。脳ニューロン、グリア細胞のみの培養系を用いて、脳正常組織・神経細胞、血管内皮細胞における炭素イオン線のX線に対するRBE(生物学的効果比)の検討をおこなう。

### (3)重粒子線治療の最適な分割効果や抗癌剤併用効果の解析

本研究では、少分割照射法の放射線生物学的根拠ならびに分子機構を解明し、放射線生物学的なアプローチにより、種々の腫瘍や正常組織の生物学的な特性に応じた至適分割照射法の開発研究を行う。低酸素細胞関連遺伝子HIF1や血管新生関連遺伝子HIF2の重粒子線効果への修飾、重粒子線と抗ガン剤との併用、アポトーシスの誘導能について明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1)重粒子線治療の生物効果の研究では、重イオンビームによる細胞質照射とp53依存性およびp53非依存性アポトーシス誘発の検討と老化細胞様変化による放射線細胞死の検討について、主に、免疫組織学的手法でアポトーシス誘発とアポトーシス以外の細胞死誘発、さらにこれらに関連するシグナル伝達を明らかにする。

(2)脳機能ならびに脳腫瘍に対する重粒子線による照射効果に関する研究については、複数のmodalityによる遊走抑制効果の解析と脳ニューロンに対する重粒子線による照射効果について、X線および炭素イオン線照射を行い、分割照射時の炭素イオン線のX線に対する生物学的効果比(RBE)を評価し、至適な分割回数を評価する。工

ンドポイントは、細胞生残率 (Apoptag・WST-1 test) にて評価する。また、成熟細胞と未成熟細胞との相違も確認する。

(3)重粒子線治療の最適な分割効果や抗癌剤併用効果の解析については、低酸素細胞に対する放射線感受性の検討：重イオンマイクロビーム(炭素線)による照射効果の検討、重イオンと薬剤の併用効果に関する検討を行い、重粒子線とX線の照射効果の相違を計測し、各エンドポイントのRBEなどを計測する。

#### 4. 研究成果

##### H24 年度

##### (1)高い生物学的効果比及び増感比を決定づける要因は NHEJ 修復である

DNA 損傷において DNA 二本鎖切断(DSB)の修復機序の相同組換え(HR)および非同末端結合(NHEJ)の修復欠損細胞を用いて、重粒子線治療における、LET 依存的な殺細胞効果を検討した。がん抑制遺伝子 *p53* 欠損マウス由来の肺線維芽細胞で、DSB 修復が正常、NHEJ の *LIG4* 欠損、HR の *Rad54* 欠損、それらの二重欠損の同細胞株を用いて、HR および NHEJ の機構を検討した。その結果、高い生物学的効果比及び増感比を決定づける要因は NHEJ 修復であり、炭素線においても NHEJ 修復を分子標的にすることでがん細胞の殺細胞効果をさらに高められる可能性が示唆された。

##### (2)放射線治療によって抗原特異的な抗腫瘍免疫が活性化される

化学放射線療法が施行された食道がん患者のうち、HLAがA2もしくはA24の患者のみ、臨床検体(血液)を採取して研究を行い、そのうち約40%の患者において、癌精巢抗原特異的細胞障害性Tリンパ球が治療中～治療後に有意に増加することを確認した。また、化学放射線療法にて有意にHMGB1の増加が認められ、また、予後と有意に相関することが認められた。これらの成果は、放射線治療によって抗原特異的な抗腫瘍免疫が活性化されたことを証明したものであり、放射線治療と免疫療法の併用療法の可能性を示唆するものである。

##### (3)新しい ROB 合成線量分布による信頼性の高い治療計画評価

粒子線治療では、微量な SE で粒子の飛程に大きな誤差を生む場合があり、線量分布の頑強性

(robustness:ROB)の弱い治療計画となる状況が危惧されているため、治療計画の ROB を評価できる線量分布評価手法を新たに考案し、検討を行った。その結果、新しい合成線量分布による評価法により信頼性の高い治療計画評価が行えることが示唆された。

##### H25 年度

##### (1)カルボプラチン(CBDCA)およびパクリタキセル (PTX) は非小細胞肺癌 (NSCLC) における炭素イオンビーム照射の殺細胞効果を増大させる

CBDCA および PTX は、NSCLC 細胞中の炭素イオンビームによる殺細胞に対して相乗効果を示した。CBDCA または PTX は、炭素イオン誘発アポトーシスと老化死を促進した。これらの結果は、炭素イオン線療法と CBDCA と PTX の併用は、局所進行 NSCLC の治療の局所制御率向上につながると考えられた。

##### (2)マウスモデルにおける炭素イオン線療法と組み合わせた樹状細胞の静脈内投与による肺転移の抑制

転移抑制に対する照射および樹状細胞 (DC) 投与の最適な組み合わせ方法は確立していないので、C-イオン照射と組み合わせた静脈内の DC 投与の抗転移効果を検討した。[結果]静脈内および腫瘍内の DC 投与は、光子治療併用では転移抑制効果はなかったが、C-イオン照射併用で、C-イオン単独照射や、DC 単独のみに比べ大幅に肺転移抑制(それぞれ  $p = 0.02$  および  $p = 0.02$ )が見られた。転移抑制効果は腫瘍内投与より静脈内投与の方が大きかった ( $P = 0.046$ )。[結論]C-イオン照射は DC の成熟に寄与し、その静脈内投与と C-イオン線療法の併用は肺転移抑制のための新規治療法の可能性を示唆した。

##### (3)ヒト肺腺癌細胞 A549 における炭素線誘発遊走能増加と、増加した遊走能に対する ROCK 阻害剤 Y-27632 の抑制作用について

放射線照射により癌細胞の遊走能が増強することで腫瘍細胞が照射範囲外へ移動することが放射線治療後の再発の原因の一つとして示唆されている。そこで、本研究ではヒト肺腺癌細胞株を用いて、癌細胞の遊走能におよぼす炭素線の影響およびそのメカニズムについて、遊走能シグナル伝達経路において遊走能をコントロールしている Rho-associated coiled coil-forming protein kinase (ROCK)との関連を含め検討した。炭素線照射群(2 Gy または 8 Gy)では、非照射群と比較して、遊走距離が有意に長く、X線照射に比べ、遊走能が約4倍程度強かった。Fアクチン染色では、炭素線(2 Gy または 8 Gy)を照射した細胞群において細胞遊走時に見られる突起形成の出現率が非照射群と比較して有意に高く、遊走能亢進を示唆する細胞形態学的所見と考えられた。また、ストレスファイバー形成に必要なリン酸化ミオシン軽鎖(P-MLC2-S19)の発現が炭素線 8 Gy 照射群で増加した。さらに Y27632 の併用により炭素線 8 Gy の照射で亢進した P-MLC 2-S19 の発現レベルは非照射群と同様のレベルにまで減少した。同時に、炭素線照射(2 Gy または 8 Gy)で亢進した wound-healing -assay による遊走能亢進を有意に減少させた。以上より、本研究は炭素線照射が Rho シグナル経路の ROCK を介して A549 肺腺癌細胞の細胞遊走能を増大させることを明らかとした。

#### (4)がんの放射線治療では、DNA二本鎖切断(DSB)の誘導ががん細胞死誘導の主要因

放射線により生じた DSB は主に非相同末端結合修復経路 (NHEJ) によって修復されるため、NHEJ 経路の阻害はがん放射線治療の増感手段となりうる。CBP/p300 蛋白質が DSB 部位においてヒストンアセチル化酵素 (HAT) として機能し、SWI/SNF クロマチンリモデリング因子と協力することにより NHEJ を促していること、CBP/p300 HAT 阻害活性を有する天然化合物 garcinol が NHEJ を抑制し、放射線増感効果を示すこと、この知見を臨床応用するために、低分子選択的 HAT p300 阻害剤 C646 により、がん細胞において照射後に誘導される mitotic catastrophe が亢進し、放射線増感効果を示すことを明らかにした。

#### H26 年度

##### (1)肺腺癌における新規ドライバー融合遺伝子

###### KIF5B-RET

肺腺癌における新規ドライバー融合遺伝子 *KIF5B-RET*、クロマチンリモデリング因子 BRG1 と BRM の合成致死性、クロマチンリモデリング因子 p300 阻害による放射線増感、がん関連遺伝子 (*TP53* や *EGFR* など) 変異が X 線・炭素イオン線感受性へ与える影響について調べた。次世代の「個別化・放射線増感治療」が期待される。

##### (2)放射線誘発の細胞周期停止、DNA 損傷修復や細胞死誘導メカニズムがヒト ES 細胞由来正常神経幹細胞 NSC およびヒト神経膠芽腫細胞株 A172 間で異なる

脳腫瘍の放射線治療を考慮して、神経幹細胞および神経膠芽腫細胞の増殖率を指標とした放射線感受性について比較検討した。【方法】ヒト ES 細胞由来正常神経幹細胞 NSC およびヒト神経膠芽腫細胞株 A172 を用いた。細胞播種後翌日に X 線 (150 kVp) または炭素線 (290 MeV、6 cm SOBP 中心) 照射を行い、照射後 96 時間まで 24 時間毎に細胞数を計数し、増殖曲線を作成し RBE を求めた。さらに、Ethidium bromide/Acridine orange 二重蛍光染色を行い、後期アポトーシスおよびネクローシスの頻度を解析した。【結果】増殖率を指標とした放射線感受性は A172 と比べて NSC の方が約 4 倍高く、両細胞共に RBE は約 2 であった。また、両放射線による細胞死型は、NSC でアポトーシスが主であったのに対し、A172 ではアポトーシスもネクローシスも顕著に検出されず、誘発される細胞死型も異なることが明らかとなった。このことは放射線誘発の細胞周期停止、DNA 損傷修復や細胞死誘導メカニズムが両細胞間で異なる可能性が示唆された。

#### H27 年度

##### (1)炭素イオン線誘導 DSB の修復能は、EGFR 変異ステータスに関わらず全ての細胞株において X 線誘導 DSB の修復能より有意に低い

ヒト NSCLC 細胞株、*EGFR* 変異を有する細胞株、*KRAS* 変異を有する細胞株、*EGFR/KRAS* 野生型 NSCLC 細胞株を用いて炭素イオン線の RBE を解析した。*EGFR* 変異型細胞株の RBE は *EGFR* 野生型細胞株と比較して有意に低値であった。変異型 *EGFR* 発現 A549 細胞は野生型 *EGFR* 発現 A549 細胞株と比較して有意な X 線高感受性および RBE 低値を示した。一方、*KRAS* 変異ステータスによる X 線感受性、炭素イオン線感受性および RBE の差は認められなかった。

*EGFR* 変異型細胞株における X 線誘導 DSB の修復能は、*EGFR* 野生型細胞株のそれと比較して有意に低かった。X 線照射 *EGFR* 変異型細胞株において、NHEJ 活性阻害剤併用による  $\gamma$ H2AX foci 数の乗せ効果は明らかでなかった。このことから、*EGFR* 変異型細胞株では NHEJ の活性が低いことが示唆された。一方、上記 6 細胞株における炭素イオン線誘導 DSB の修復能は、*EGFR* 変異ステータスに関わらず全ての細胞株において X 線誘導 DSB の修復能より有意に低かった。*EGFR* 変異型 NSCLC 細胞株は *EGFR* 野生型 NSCLC 細胞株と比較して NHEJ 活性が低く、X 線高感受性と炭素イオン線 RBE 低値を示した。このことから、「*EGFR* 変異陰性」が炭素イオン線治療による利益の大きい NSCLC 症例を抽出するためのバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

##### (2)通常酸素・低酸素条件下でのヒト肺腺癌 A549 に対する、mTOR 阻害剤 Temsirolimus の放射線増感効果

mammalian target of rapamycin (mTOR) は細胞の増殖・生存と深く関わることから、mTOR 阻害剤は分子標的薬として臨床応用されている。低酸素条件下の放射線治療抵抗性と mTOR の関連を明らかにするため、本研究では通常酸素/低酸素状態における mTOR 阻害剤による放射線感受性の修飾を *in vitro* で検討した。ヒト肺腺癌由来細胞株 (A549)、mTOR 阻害剤として Temsirolimus (TM) を用い、酸素増感比 (OER) を常酸素、または低酸素条件下でコロニーアッセイ法にて、細胞の生存が 10% となる線量 (D10) から求めた。また、細胞内の mTOR 関連タンパクおよび低酸素下で誘導される HIF-1 $\alpha$  の発現をウェスタンブロット法で解析した。その結果、TM 併用により低酸素条件下の mTOR の発現は抑制され、低酸素下では HIF-1 $\alpha$  の発現も減少した。X 線単独での OER は 2.8、TM 併用群では 1.1 であった。低酸素下では TM 併用により、放射線増感効果が認められ、その機序には HIF-1 $\alpha$  発現低下が関連している可能性が示唆された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 78 件)

Musha A, Shimada H, Saitoh J, Ohno T, Nakano T. (8人中4,7,8番目) Prediction of Acute Radiation Mucositis using an Oral Mucosal Dose Surface Model in Carbon Ion Radiotherapy for Head and Neck Tumors. PLoS One. 査読有, 10, 2015, e0141734. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0141734>

Isono M, Yoshida Y, Takahashi A, Shibata A, Ohno T, Nakano T. (9人中8,9番目) Carbon-ion beams effectively induce growth inhibition and apoptosis in human neural stem cells compared with glioblastoma A172 cells. J Radiat Res. 査読有, 2015, 56(5):856-61. DOI:10.1093/jrr/rrv033

Ushijima H, Suzuki Y, Yoshimoto Y, Noda SE, Saito J, Nakano T. (11人中2,9,10,11番目) Radio-sensitization effect of an mTOR inhibitor, temsirolimus, on lung adenocarcinoma A549 cells under normoxic and hypoxic conditions. J Radiat Res. 査読有, 2015, 56(4):663-8. DOI:10.1093/jrr/rrv021

Amornwichee N, Shibata A, Ohno T, Nakano T. (13人中11,13番目) The EGFR mutation status affects the relative biological effectiveness of carbon-ion beams in non-small cell lung carcinoma cells. Sci Rep. 査読有, 2015, 5:1130. DOI:10.1038/srep11305

Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, Tamaki T, Nakano T. (11人中4,6,9番目) Clinical trial of prophylactic extended-field carbon-ion radiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer (protocol 0508). PLoS One. 査読有, 2015, 10(5):e0127587. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0143301>

Nakajima NI, Hagiwara Y, Nakano T, Shibata A. (7人中6番目) Pre-exposure to ionizing radiation stimulates DNA double strand break end resection, promoting the use of homologous recombination repair. PLoS One. 査読有, 2015, 10(3):e0122582. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122582>

Amornwichee N, Oike T, Shibata A, Ohno T, Nakano T. (13人中11,13番目) Carbon-ion

beam irradiation kills X-ray-resistant p53-null cancer cells by inducing mitotic catastrophe. PLoS One. 査読有, 2014, 9(12):e115121. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115121>

Mimura K, Kua LF, Suzuki Y, Nakano T. (11人中7,8番目) Inhibition of mitogen-activated protein kinase pathway can induce upregulation of human leukocyte antigen class I without PD-L1-upregulation in contrast to interferon- treatment. Cancer Sci. 査読有, 2014, 105(10):1236-44. DOI: 10.1111/cas.12503

Okonogi N, Nakamura K, Suzuki Y, Nakano T. (8人中3, 7番目) Cranial irradiation induces bone marrow-derived microglia in adult mouse brain tissue. J Radiat Res. 査読有, 2014, 55(4):713-9. DOI:10.1093/jrr/rru015

Murata K, Noda SE, Takahashi A, Suzuki Y, Ohno T, Nakano T. (11人中2,6,7,11番目) Increase in cell motility by carbon ion irradiation via the Rho signaling pathway and its inhibition by the ROCK inhibitor Y-27632 in lung adenocarcinoma A549 cells. J Radiat Res. 査読有, 2014, 55(4):658-64. DOI:10.1093/jrr/rru002

Imaeda M, Ishikawa H, Nakano T. (9人中9番目) Long-term pathological and immunohistochemical features in the liver after intraoperative whole-liver irradiation in rats. J Radiat Res. 査読有, 2014, 55(4):665-73. DOI:10.1093/jrr/rru005

Oike T, Ogiwara H, Nakano T. (5人中4番目) Chromatin-regulating proteins as targets for cancer therapy. J Radiat Res. 2014, 55(4):613-28. DOI:10.1093/jrr/rrt227

Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, Tamaki T, Nakano T. (11人中3,6,9番目) Clinical outcomes of carbon ion radiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the uterine cervix in phase 1/2 clinical trial (protocol 9704). Cancer. 査読有, 2014, 120(11):1663-9. DOI: 10.1002/cncr.28621

Mizukami T, Shiraishi K, Nakano T. (11人中10番目) Molecular mechanisms underlying oncogenic RET fusion in lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 査読有, 2014, 9(5):622-30.

<http://dx.doi.org/10.1097/JTO.000000000000000135>

Oike T, Komachi M, Torikai K, Nakano T. (9人中8番目) C646, a selective small molecule inhibitor of histone acetyltransferase p300, radiosensitizes lung cancer cells by enhancing mitotic catastrophe. *Radiother Oncol.* 査読有, 2014, 111(2):222-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2014.03.015>

Okonogi N, Saitoh J, Suzuki Y, Noda SE, Ohno T, Nakano T. (10人中2,3,4,5,10番目), Changes in bone mineral density in uterine cervical cancer patients after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 査読有, 2013,87(5):968-74.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.08.036>

Oike T, Ogiwara H, Nakano T. (15人中13番目) A Synthetic Lethality-Based Strategy to Treat Cancers Harboring a Genetic Deficiency in the Chromatin Remodeling Factor BRG1. *Cancer Res.* 査読有, 2013, 73(17):5508-18.

DOI:10.1158/0008-5472

Suzuki Y, Mimura K, Yoshimoto Y, Nakano T. (10人中1,9番目) Immunogenic Tumor Cell Death Induced by Chemoradiotherapy in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res.* 査読有,2012, 72(16):3967-76. DOI:10.1158/0008-5472

Oike T, Ogiwara H, Torikai K, Nakano T. (6人中4番目), Garcinol, a histone acetyltransferase inhibitor, radiosensitizes cancer cells by inhibiting non-homologous end joining. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 査読有, 2012, 84(3):815-21.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.017>

(学会発表)(計30件)

中野隆史、放射線腫瘍学の温故知新と放射線腫瘍医養成そして国際展開へ、日本放射線腫瘍学会第28回学術大会、2015年11月20日、ベシア文化ホール(群馬県・前橋市)

中野隆史、Current status of carbon beam therapy for cancers、AROI、2014年11月8日、Imphal (India)

中野隆史、重粒子線治療について、第23回沖縄県医師会県民講座、2013年6月8日、沖縄都ホテル(沖縄)

中野隆史、日本における粒子線治療の歴史と将来展望、日本放射線腫瘍学会大25回大会、2012年11月23日、東京国際フォーラム(東京)

中野隆史、癌に対する重粒子線治療、第34回日本癌局所療法研究会、2012年6月8日、コラッセ福島(福島市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中野 隆史 (NAKANO, Takashi)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 20211427

### (2) 研究分担者

鈴木 義行 (SUZUKI, Yoshiyuki)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 60334116

大野 達也 (OHNO, Tatsuya)  
群馬大学・重粒子線医学推進機構・教授  
研究者番号: 10344061

野田 真永 (NODA, Shin-ei)  
群馬大学・医学部・講師  
研究者番号: 60396645

加藤 弘之 (KATOH, Hiroyuki)  
群馬大学・重粒子線医学推進機構・助教  
研究者番号: 30334121

齋藤 淳一 (SAITO, Junichi)  
群馬大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 70572816

田巻 倫明 (TAMAKI, Tomoaki)  
福島医科大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 20400749

白井 克幸 (SHIRAI, Katsuyuki)  
群馬大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号: 10400748

吉田 由香里 (YOSHIDA, Yukari)  
群馬大学・重粒子線医学推進機構・助教  
研究者番号: 90431717