

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25340026

研究課題名(和文) ミトコンドリアはX線とドセタキセル耐性に関与しているか; ワールブルグ効果への挑戦

研究課題名(英文) The involvement of mitochondrial membrane potential in cross-resistance between radiation and docetaxel

研究代表者

桑原 義和 (Kawahara, Yoshikazu)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：00392225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)： X線に抵抗性を示すがん細胞のモデルとして、標準的放射線療法である2Gy/日のX線を照射し続けても増殖する臨床的放射線耐性(CRR)細胞を樹立した。複数の抗がん剤への感受性を解析すると、CRR細胞は微小管脱重合阻害剤であるドセタキセル(DTX)に交叉耐性を示した。

ミトコンドリア(mt)からの活性酸素種(ROS)を解析すると、親株ではX線照射及びDTX処理後に検出されたが、CRR細胞では検出されなかった。mtDNA欠失 0細胞を樹立し、X線照射及びDTX処理後のmtROSを解析すると、CRR細胞同様に検出されなかった。以上から、mtROSがDTX抵抗性に関与しているのではないかと考えられる。

研究成果の概要(英文)： To understand the molecular mechanisms underlying cancer cell radioresistance, we established clinically relevant radioresistant (CRR) cells that continue to proliferate during exposure to 2 Gy/day X-rays for more than 30 days. A modified high-density survival assay for anticancer-drug screening revealed that CRR cells were resistant to an anti-microtubule agent, docetaxel (DTX). After treatment with DTX or exposure to X-rays reactive oxygen species from mitochondria (mtROS) were generated in parental cells but not in CRR cells, suggesting that the involvement of mtROS in the cross-resistance to DTX and X-rays. Mitochondrial membrane potential was lower in CRR cells than that in parental cells. Depletion of mtDNA induced DTX resistance in parental cells. In the present study, novel DTX resistant mechanism was found by investigating CRR cells and 0 cells which lack mitochondrial DNA.

研究分野：放射線基礎医学

キーワード：放射線耐性 ドセタキセル耐性 ミトコンドリア ROS 0細胞

1. 研究開始当初の背景

手術療法や化学療法と並ぶがんの三大治療法の一つである放射線療法は、現在広く実施されている。しかし、放射線耐性細胞の出現や存在といった解決すべき課題が残っている。

標準的な放射線療法は 2Gy/日の X 線を 60Gy 照射することで行われる。そこで、放射線耐性を克服し、より有効な放射線療法を開発するために 2Gy/日の X 線を照射し続けても増殖する臨床的放射線耐性 (clinically relevant radioresistant; CRR) 細胞の樹立を試み、由来組織の異なる複数のヒトがん由来細胞株から樹立することに成功した。樹立した CRR 細胞は、親株とゲノム背景が同一であることから、放射線耐性に関わる因子の同定が容易であると考えられる。CRR 細胞の plating efficiency は極めて低いため clonogenic assay では放射線感受性を評価することが困難であった。そこで我々は、CRR 細胞の放射線感受性を簡便に定量出来る、high density survival (HDS) assay を開発し、解析を行ってきた (Kuwahara *et al.*, 2010)。HDS assay の結果、CRR 細胞は X 線分割照射のみならず、単回照射にも抵抗性を示すことが分かった。これまでの解析から、CRR 細胞は親株に比べて DNA 修復能が高いこと (Kuwahara *et al.*, 2009)、また CRR 細胞では autophagy 細胞死が抑制されており、autophagy を誘導する rapamycin 処理で放射線耐性の克服が可能であることを明らかにした (Kuwahara *et al.*, 2011)。さらに、CRR 細胞をヌードマウス背部皮下に移植した放射線耐性腫瘍モデルの解析では、CRR 細胞由来の腫瘍では親株由来の腫瘍に比べて、血管新生が盛んであることを組織学的解析から明らかにした。そして、rapamycin の誘導体である RAD001 を経口投与すると、腫瘍血管内に血栓が生じ、血流遮断により腫瘍壊死の生じることが分かった (Kuwahara *et al.*, 2014)。また、CRR 細胞は親株に比べて栄養要求性が高いことも分かっている。

2. 研究の目的

がんの放射線耐性を克服するためには、X 線と作用機序の異なる複数の抗がん剤の使用が有効である。放射線耐性細胞に有効な抗がん剤を特定することは、放射線化学療法を行う上で重要な課題である。一方、X 線耐性と交叉耐性を示す抗がん剤を特定し、その作用機序を明らかにすることが出来れば、がん細胞の X 線耐性獲得のメカニズムに迫れるのではないかと考えられる。そこで、本研究では CRR 細胞において作用機序の異なる

複数の抗がん剤に対する感受性を解析した。そして、交叉耐性を示す抗がん剤を特定し、その抗がん剤への耐性のメカニズムを明らかにすることで、放射線耐性獲得のメカニズムを明らかにしようと考えた。

3. 研究の方法

[CRR 細胞に交叉耐性を示す抗がん剤の特定] 作用機序の異なる複数の抗がん剤に対する細胞の感受性は、HDS assay で解析した。本研究のスクリーニングで用いた抗がん剤は、5-フルオロウラシル (5-fluorouracil; 5-FU)、アドリアマイシン (adriamycin; ADM)、プレオマイシン (bleomycin; BLM)、シスプラチン (cisplatin; CDDP)、ドセタキセル (docetaxel; DTX)、エトポシド (etoposide; VP-16)、パクリタキセル (paclitaxel; PTX)、ビンクリスチン (vincristine; VCR) である。HDS assay により CRR 細胞で有意に抵抗性がみられた抗がん剤については、さらに Water Soluble Tetrazolium Salts (WST) assay でも差がみられるのかを解析した。[DTX 抵抗性に関与する遺伝子の発現解析] DTX 抵抗性には、チューブリン isotype の過剰発現や MDR1 などの薬剤排出ポンプの高発現が知られている。そこで、チューブリンの isotype、Class I、Class II、Class III、Class IVa、Class IVb を、薬剤排出ポンプは multiple drug resistance 1 (MDR1)、multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)、multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)、breast cancer resistance protein (BCRP)、pregnane X receptor (PXR)、lung-resistance related protein (LRP) の遺伝子発現を polymerase chain reaction (PCR) で解析した。また、reactive oxygen species (ROS) の代謝に関与する catalase、glutamylcysteine synthetase (GCS)、glutathione peroxidase (GPX)、superoxide dismutase 1 (CuZnSOD or SOD1)、superoxide dismutase 2 (MnSOD or SOD2)、superoxide dismutase 3 (FeSOD or SOD3) の遺伝子発現を PCR で解析した。

[catalase の発現抑制] siRNA を用いて発現を抑制した。

[ミトコンドリア (mitochondria; MT) の解析] MT 由来の ROS の検出は MitoSOX red 染色で、MT の形態は MitoTracker で、MT の膜電位は JC-1 染色で解析した。

[X 線誘発 DNA 二本鎖切断の解析] MUSE cell analyzer を用いて H2AX を検出することで解析した。

[0 細胞の樹立] 低濃度の ethidium bromide (EtBr)処理をおよそ1か月間行うことで樹立した。

4. 研究成果

[CRR 細胞と交叉耐性を示す抗がん剤の特定] HDS assay を用いた複数の抗がん剤に対する感受性の解析から、樹立した全ての CRR 細胞は共通して、微小管脱重合阻害剤である抗がん剤 DTX に抵抗性を示すことが分かった。WST assay による解析でも、樹立した全ての CRR 細胞は DTX に抵抗性を示した。また、全ての CRR 細胞は DTX と同様に微小管を標的とする抗がん剤 PTX にも抵抗性を示した。

[DTX 抵抗性に関与する遺伝子の発現解析] DTX 抵抗性には、チューブリンの高発現や MDR1 などの薬剤排出ポンプの高発現が知られている。そこで、これらの遺伝子発現を PCR で解析した。解析の結果、全ての CRR 細胞に共通して発現が上昇している遺伝子は見られなかった。このことから、CRR 細胞における DTX 抵抗性には既存のメカニズムは関与していないことが示唆された。

[CRR 細胞における mt の解析] MitoTracker 染色の結果、親株及び CRR 細胞における mt の形態や数に、差は見られなかった。mt 由来の ROS を MitoSOX red 染色で検出すると、DTX 処理及び X 線照射後、親株では検出されたが、CRR 細胞では検出できなかった。mt の膜電位を JC-1 染色で解析すると、CRR 細胞では膜電位が低下していることが分かった。そこで、mt が X 線抵抗性と DTX 抵抗性に関与しているのではないかと考え、低濃度の EtBr 処理により mtDNA 欠失 0 細胞の樹立に取り組んだ。

[ROS の代謝に関与する遺伝子の解析] CRR 細胞では X 線照射及び DTX 処理後に検出される mtROS が親株に比べて極めて少ないことが分かった。このことから、CRR 細胞では ROS の代謝に関与する遺伝子発現が上昇しており、mtROS が検出されにくいのではないかと考えた。しかし、mtROS の代謝に関与する遺伝子を PCR で解析したところ、CRR 細胞に共通して発現の上昇している遺伝子は catalase 以外に無かった。そこで、CRR 細胞における catalase 遺伝子の発現を siRNA で抑制し、X 線感受性を解析したところ、変化は見られなかった。

[DTX 誘発 DNA 二本鎖切断の解析] DTX は微小管を標的とするため、DTX 処理により DNA 二本鎖切断は生じないと考えられる。しかし、親株では DTX 処理後 mtROS が検出されることから、DTX 処理で DNA 二本鎖切断が形成されるのではないかと推測した。解析の結果、DTX 処理により親株では DNA の二本鎖切断が誘発され、

CRR 細胞では誘発されないことが分かった。

[0 細胞の樹立及び解析] HepG2, SAS, HeLa から 0 細胞の樹立を試み、SAS 及び HeLa から樹立することに成功した。

0 細胞の mt 膜電位は +細胞に比べて低下していた。HDS assay の結果、0 細胞は +細胞に比べて X 線単回照射に抵抗性を示した。また、0 細胞は +細胞に比べて DTX に抵抗性を示した。

以上の解析から、親株では DTX 処理により mtROS が生じ DNA の二本鎖切断が誘発され細胞死が誘導されるが、CRR 細胞では DTX 処理で mtROS が生じないため DTX に抵抗性を示すのではないかということが示唆された。

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 11 件)

- (1) Yamashiro H, Abe Y, Hayashi G, Urushihara Y, Kuwahara Y, Suzuki M, Kobayashi J, Kino Y, Fukuda T, Tong B, Takino S, Sugano Y, Sugimura S, Yamada T, Isogai E, Fukumoto M. Electron probe X-ray microanalysis of boar and inobuta testes after the Fukushima accident. *Journal of Radiation Research*. 2015. 56. Suppl 1:i42-i47. (査読有)
- (2) Takahashi S, Inoue K, Suzuki M, Urushihara Y, Kuwahara Y, Hayashi G, Shiga S, Fukumoto M, Kino Y, Sekine T, Abe Y, Fukuda T, Isogai E, Yamashiro H, Fukumoto M. A comprehensive dose evaluation project concerning animals affected by the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident: its set-up and progress. *Journal of Radiation Research*. 2015. 56. Suppl 1:i36-i41. (査読有)
- (3) Fukuda T, Hiji M, Kino Y, Abe Y, Yamashiro H, Kobayashi J, Shimizu Y, Takahashi A, Suzuki T, Chiba M, Inoue K, Kuwahara Y, Morimoto M, Katayama M, Donai K, Shinoda H, Sekine T, Fukumoto M, Isogai E. Software development for estimating the concentration of radioactive cesium in the skeletal muscles of cattle from blood samples. *Animal Science Journal*. 2015. (査読有)
- (4) Saito Y, Abiko R, Kishida A, Kuwahara Y, Yamamoto Y, Yamamoto F, Fukumoto M, Ohkubo Y. Loss of EGF-dependent cell proliferation ability on radioresistant cell HepG2-8960-R. *Cell Biochemistry and*

- Function. 2015. 33(2):73-79. (査読有)
- (5) Momoki Y, Kitahara S, Kuwahara Y, Sasaki R, Ando T. Establishment of a normalized revascularization mouse model using tumor transplantation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. 2014. 26(1):80-88. (査読有)
- (6) Fukuda T, Kino Y, Abe Y, Yamashiro H, Kobayashi J, Shimizu Y, Takahashi A, Suzuki T, Chiba M, Takahashi S, Inoue K, Kuwahara Y, Morimoto M, Shinoda H, Hiji M, Sekine T, Fukumoto M, Isogai E. Cesium radioactivity in peripheral blood is linearly correlated to that in skeletal muscle: Analyses of cattle within the evacuation zone of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. *Animal Science Journal*. 2015. 86(1):120-124. (査読有)
- (7) Fukumoto M, Amanuma T, Kuwahara Y, Shimura T, Suzuki M, Mori S, Kumamoto H, Saito Y, Ohkubo Y, Duan Z, Sano K, Oguchi T, Kainuma K, Usami S, Kinoshita K, Lee I, Fukumoto M. Guanine nucleotide-binding protein 1 is one of the key molecules contributing to cancer cell radioresistance. *Cancer Science*. 2014. 105(10):1351-1359. (査読有)
- (8) Takahashi A, Ma H, Nakagawa A, Yoshida Y, Kanai T, Ohno T, Kuwahara Y, Fukumoto M, Nakano T. Carbon-ion beams efficiently induce cell killing in X-ray resistant human squamous tongue cancer cells. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*. 2014. 3(3):133-142. (査読有)
- (9) Kuwahara Y, Mori M, Kitahara S, Fukumoto M, Ezaki T, Mori S, Echigo S, Ohkubo Y, Fukumoto M. Targeting of tumor endothelial cells combining 2 Gy/day of X-ray with Everolimus is the effective modality for overcoming clinically relevant radioresistant tumors. *Cancer Medicine*. 2014. 3:310-321. (査読有)
- (10) Yamashiro H, Abe Y, Fukuda T, Kino Y, Kawaguchi I, Kuwahara Y, Fukumoto M, Takahashi S, Suzuki M, Kobayashi J, Uematsu E, Tong B, Yamada T, Yoshida S, Sato E, Shinoda H, Sekine T, Isogai E, Fukumoto M. Effects of radioactive caesium on bull testes after the Fukushima nuclear plant accident. *Scientific Report*. 2013. 3:2850. (査読有)
- (11) Fukuda T, Kino Y, Abe Y, Yamashiro H, Kuwahara Y, Nihei H, Sano Y, Irisawa A, Shimura T, Fukumoto M, Shinoda H, Obata Y, Saigusa S, Sekine T, Isogai E, Fukumoto M. Distribution of artificial radionuclides in abandoned cattle in the evacuation zone of the Fukushima Daiichi nuclear power plant. *PLoS One*. 2013. 8(1):e54312. (査読有)
- 〔学会発表〕(計 60 件)
- (1) 齋藤陽平、山本由美、桑原義和、福本学、山本文彦. 老化による脂肪蓄積が肝細胞に及ぼす影響の解析. 日本薬学会第 136 年回. パシフィコ横浜. 横浜. 2016 年 3 月 26-29 日.
- (2) 西本明功、濱進、中村伊吹、桑原義和、福本学、小暮健太郎. 低酸素環境下の臨床的放射線耐性癌細胞におけるミトコンドリアのターンオーバーの活性化. 日本薬学会第 136 年回. パシフィコ横浜. 横浜. 2016 年 3 月 26-29 日.
- (3) 鈴木正敏、漆原佑介、福本基、桑原義和、福本学. 臨床的放射線耐性細胞ではがん幹細胞様細胞が増加する. 第 74 回日本癌学会学術総会. 名古屋国際会議場. 名古屋. 2015 年 10 月 8-10 日.
- (4) 福本基、桑原義和、福本学. 臨床的放射線耐性細胞と HIF1 アルファの関係. 第 74 回日本癌学会学術総会. 名古屋国際会議場. 名古屋. 2015 年 10 月 8-10 日.
- (5) 桑原義和、鷲尾亮太、福本基、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. 臨床的放射線耐性細胞での X 線で誘発される HPRT 遺伝子座の突然変異率と mutation spectrum. 日本放射線影響学会第 57 回大会. かがしま県民交流センター. 鹿児島. 2014 年 10 月 1~3 日.
- (6) 桑原義和、鷲尾亮太、福本基、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. 放射線耐性細胞の起源、性質、そして克服～臨床的放射線耐性細胞の性質～. 日本放射線影響学会第 57 回大会. かがしま県民交流センター. 鹿児島. 2014 年 10 月 1~3 日.
- (7) 鈴木正敏、ロジヌエメ メタッセホンコワ、吉田幸代、井上和也、漆原佑介、桑原義和、福本学. 小線量放射線分割照射による放射線抵抗性の増強. 日本放射線影響学会第 57 回大会. かがしま県民交流センター. 鹿児島. 2014 年 10 月 1~3 日.
- (8) 志村勉、桑原義和、福本学. 放射線耐性細胞の起源、性質、そして克服～AKT 経路を標的としてがん細胞の放射線耐性の抑制～. 日本放射線影響学会第 57 回大会. かがしま県民交流センター. 鹿児島. 2014 年 10 月 1~3 日.
- (9) 高橋昭久、馬洪玉、中川彰子、吉田由香里、金井達明、桑原義和、福本学、中野隆史. 放射線耐性細胞の起源、性質、そして克服～重粒子線および温熱による X 線耐性の克服～. 日本放射線影響学会第

- 57 回大会. かがしま県民交流センター. 鹿児島. 2014 年 10 月 1~3 日.
- (10) 鷺尾亮太、桑原義和、高橋慎太郎、福本基、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. 臨床的放射線耐性とドセタキセル交叉耐性の機構解析、ミトコンドリア関与の検討. 日本放射線影響学会第 57 回大会. かがしま県民交流センター. 鹿児島. 2014 年 10 月 1~3 日.
- (11) 安彦亮、漆原佑介、常小紅、桑原義和、鈴木正敏、福本学. 癌細胞の放射線耐性における DNA-PK の寄与. 日本放射線影響学会第 57 回大会. かがしま県民交流センター. 鹿児島. 2014 年 10 月 1~3 日.
- (12) 桑原義和、鷺尾亮太、福本基、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. 臨床的放射線耐性細胞に生じた DNA 損傷は親株に比べて正確に修復される. 第 73 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 横浜. 2014 年 9 月 25~27 日.
- (13) 福本基、桑原義和、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. GBP1 は臨床的放射線耐性細胞の形質に寄与する遺伝子である. 第 73 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 横浜. 2014 年 9 月 25~27 日.
- (14) 鈴木正敏、桑原義和、福本学. 段階的に照射線量を増加させる分割照射を長期間行うと、放射線抵抗性が増強される. 第 73 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 横浜. 2014 年 9 月 25~27 日.
- (15) 桑原義和、鷺尾亮太、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. 放射線耐性がんの克服に向けて:臨床的放射線耐性細胞の樹立と解析. 文部科学省復興対策特別人材育成事業「被ばくの瞬間から生涯」を見渡す放射線生物・医学の学際教育 平成 26 年度第 1 回集中講義若手放射線生物学研究会企画 平成 26 年度京都大学原子炉実験所専門研究会. 京都大学原子炉実験所. 大阪府泉南郡. 2014 年 8 月 8~10 日.
- (16) 鈴木正敏、鈴木啓司、桑原義和、山下俊一、福本学. FUCCI 導入生細胞イメージングによる老化様増殖停止誘導過程の細胞周期解析-放射線誘発分裂期スキッピングの p53 依存性-. 第 11 回日本病理学会カンファレンス 2014 六甲山. 六甲山ホテル. 神戸. 2014 年 8 月 1~2 日.
- (17) 桑原義和、高橋慎太郎、鷺尾亮太、福本基、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. X 線及びドセタキセル耐性におけるミトコンドリア関与の検討. 第 33 回分子病理学研究会宮城蔵王シンポジウム. 宮城蔵王ロイヤルホテル. 蔵王. 2014 年 7 月 25~26 日.
- (18) 鷺尾亮太、桑原義和、高橋慎太郎、福本基、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. 臨床的放射線耐性とドセタキセル交叉耐性の機構解析;ミトコンドリア関与の検討. 第 33 回分子病理学研究会宮城蔵王シンポジウム. 宮城蔵王ロイヤルホテル. 蔵王. 2014 年 7 月 25~26 日.
- (19) 安彦亮、齋藤陽平、桑原義和、山本由美、山本文彦、福本学、大久保恭仁. 肝癌細胞株 HepG2 の放射線耐性獲得に対する Transglutaminase 2 の関与. 第 33 回分子病理学研究会宮城蔵王シンポジウム. 宮城蔵王ロイヤルホテル. 蔵王. 2014 年 7 月 25~26 日.
- (20) 鈴木正敏、メタッセホンコワ ロジヌエメ、吉田幸代、井上和也、漆原佑介、桑原義和、福本学. 臨床的放射線耐性(CRR)獲得過程における少線量放射線分割照射の意義. 第 33 回分子病理学研究会宮城蔵王シンポジウム. 宮城蔵王ロイヤルホテル. 蔵王. 2014 年 7 月 25~26 日.
- (21) 桑原義和、高橋慎太郎、鷺尾亮太、福本基、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. X 線及びドセタキセル耐性におけるミトコンドリア関与の検討. 第 2 回がん代謝研究会. 東京理科大学葛飾キャンパス図書館大ホール. 東京. 2014 年 7 月 10~11 日.
- (22) 桑原義和、福本基、鈴木正敏、福本学. 臨床的放射線耐性細胞における X 線誘発 HPRT 遺伝子座の突然変異率. 第 103 回日本病理学会総会. 広島国際会議場. 広島. 2014 年 4 月 24~26 日.
- (23) 福本基、桑原義和、鈴木正敏、福本学. 腫瘍血管内皮を標的としたホウ素中性子捕獲法の臨床的放射線耐性細胞に対する影響. 第 103 回日本病理学会総会. 広島国際会議場. 広島. 2014 年 4 月 24~26 日.
- (24) 鈴木正敏、桑原義和、福本学. 臨床的放射線耐性(CRR)獲得過程における少線量放射線分割照射の役割. 第 103 回日本病理学会総会. 広島国際会議場. 広島. 2014 年 4 月 24~26 日.
- (25) 齋藤陽平、桑原義和、山本由美、山本文彦、福本学、大久保恭仁. 肝がん細胞の TG2 による増殖応答制御. 第 87 回日本薬理学会年会. 仙台国際センター. 仙台. 2014 年 3 月 19~21 日.
- (26) 安彦亮、齋藤陽平、桑原義和、山本由美、山本文彦、福本学、大久保恭仁. 肝がん細胞株 HepG2 の放射線耐性獲得に対する Transglutaminase2 の関与. 日本薬学会第 134 年会. ホテル日航熊本. 熊本. 2014 年 3 月 27~30 日.
- (27) 鈴木正敏、井上和也、桑原義和、福本学. 臨床的放射線耐性(CRR)獲得過程における少線量放射線分割照射の意義. 日本放射線影響学会第 56 回大会. ホテルクラウンパレス青森. 青森. 2013 年 10 月 18~20 日.
- (28) 桑原義和、工藤千春、福本基、漆原佑介、鈴木正敏、福本学. ドセタキセル耐性におけるカタラーゼ関与の検討. 日

本放射線影響学会第 56 回大会. ホテル
クラウンパレス青森. 青森. 2013 年 10
月 18 ~ 20 日.

- (29) Fukumoto M, Kuwahara Y, Ono K, Fukumoto M. The effect of boron neutron capture therapy targeting tumor endothelial cells to clinically relevant radioresistant cells. 日本放射線影響学会第 56 回大会. ホテルクラウンパレス青森. 青森. 2013 年 10 月 18 ~ 20 日.
- (30) 桑原義和, 福本基, 鈴木正敏, 福本学. ドセタキセル耐性におけるカタラーゼ関与の検討. 第 72 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 横浜. 2013 年 10 月 3 ~ 5 日.
- (31) 鈴木正敏, 桑原義和, 福本学. 臨床的放射線耐性細胞は長期放射線分割照射による獲得耐性を経過する必要がある. 第 72 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 横浜. 2013 年 10 月 3 ~ 5 日.
- (32) Takahashi A, Ma H, Kubo M, Nakagawa A, Yoshida Y, Kuwahara Y, Fukumoto M. 放射線抵抗性がん幹細胞様細胞における温熱感受性. 日本ハイパーサーミア学会第 30 回大会. 横浜シンポジウム. 横浜. 2013 年 8 月 30 ~ 31 日.
- (33) 桑原義和, 鈴木正敏, 福本学. ドセタキセル耐性におけるカタラーゼ関与の検討. 第 32 回分子病理学研究会. 竹林院群芳園. 奈良県吉野郡. 2013 年 7 月 20 ~ 21 日.
- (34) 桑原義和, 工藤千春, Amalia Dewi, 鈴木正敏, 福本学. ドセタキセル耐性におけるカタラーゼ関与の検討. 第 42 回放射線による制癌シンポジウム, 第 51 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会. 良陵会館. 仙台. 2013 年 7 月 5 ~ 6 日.
- (35) 鈴木正敏, アプリヤンティ リカ, 井上和也, 桑原義和, 福本学. 臨床的放射線耐性獲得過程における放射線獲得耐性の意義. 第 42 回放射線による制癌シンポジウム, 第 51 回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会. 良陵会館. 仙台. 2013 年 7 月 5 ~ 6 日.
- (36) 桑原義和, 工藤千春, 福本基, 高橋慎太郎, 鈴木正敏, 福本学. X 線及びドセタキセル耐性におけるミトコンドリア関与の検討. 第 102 回日本病理学会総会. ロイトン札幌. 札幌. 2013 年 6 月 6 ~ 8 日.
- (37) 鈴木正敏, 鈴木啓司, 桑原義和, 山下俊一, 福本学. p53-p21 経路に依存した放射線誘発分裂期スキッピングの誘導. 第 102 回日本病理学会総会. ロイトン札幌. 札幌. 2013 年 6 月 6 ~ 8 日.
- (38) 福本基, 桑原義和, 福本学. 腫瘍血管内皮を標的としたホウ素中性子獲得法の臨床的放射線耐性細胞に対する影響. 第 102 回日本病理学会総会. ロイトン札

幌. 札幌. 2013 年 6 月 6 ~ 8 日.

〔図書〕(計 1 件)

- (1) Yamashiro H, Abe Y, Kuwahara Y, Fukuda T, Kino Y, Inoue K, Takahashi S, Fukumoto M, Kobayashi J, Tong B, Takino S, Yamada T, Sekine T, Isogai E, Fukumoto M. Chapter 5 Cryopreservation of Cattle, Pig, Inobuta Sperm and Oocyte after the Fukushima Nuclear Plant Accident. in Recent Advances in Cryopreservation Edited by Hideaki Yamashiro. 73-81 頁. Publisher: InTech. 2014 年 7 月 25 日

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑原 義和 (YOSHIKAZU KUWAHARA)
東北大学・加齢医学研究所・助教
研究者番号 : 00392225

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :