

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 10 日現在

機関番号：82406

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670569

研究課題名(和文)新規抗酸化剤を用いた新しい放射線傷害軽減対策

研究課題名(英文)Novel antioxidant therapy for radiation-induced injuries

研究代表者

木下 学(Kinoshita, Manabu)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・免疫・微生物学・准教授)

研究者番号：70531391

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：種々の抗酸化剤による放射線傷害軽減策を検討した。非致死線量の全身被ばくの場合、被ばく後24時間以内であればビタミンCの大量投与によりマウスでの生存率改善効果が得られた。また、ビタミンCより安定性の高い糖転移ビタミンCをラット膀胱癌に対する骨盤分割照射治療時に経口投与すると、癌への放射線治療効果を減弱せずに放射性腸炎を軽減し得た。このようにビタミンC等の抗酸化剤は放射線被ばく時の放射線防護剤や放射線治療時の副作用軽減剤として有用性が期待された。

研究成果の概要(英文)：We studied vitamin C as a radioprotective agent, focusing on its antioxidative effect. We examined the effect of post-exposure treatment with intraperitoneal administration of vitamin C on radiation-induced bone marrow dysfunction in mice. Administration with high-dose vitamin C, even at 24 h after whole-body irradiation, was still effective in avoiding bone marrow dysfunction, thereby increasing mouse survival after radiation. Ascorbic acid 2-glucoside (AA2G) is a stabilized derivative of vitamin C and rapidly hydrolysed into vitamin C and glucose in the hosts. We examined the effect of AA2G treatment during pelvic radiotherapy against bladder tumors in tumor-bearing rats. AA2G treatment during the pelvic radiotherapy improved radiation-induced intestinal damage without reducing antitumor effect of pelvic radiotherapy. Vitamin C as well as AA2G may be useful for patients receiving not only accidental radiation exposure but also scheduled radiotherapy against neoplasms.

研究分野：放射線防護学

キーワード：放射線防護剤 ビタミンC 糖転移ビタミンC 抗酸化アルブミン 糖転移ヘスペリジン 放射線治療

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は癌治療における最も有効な治療法の1つであるが、照射部位に含まれる正常組織の細胞をも傷害する側面がある。我々はビタミンCの抗酸化作用による放射線傷害軽減対策を腸管傷害等に着眼して研究してきたが(文献1, 2)、ビタミンC単剤で放射線防護効果を誘導するには大量投与の必要性があり、かつ臨床応用を考慮した場合、ビタミンCの易失活性等の注意すべき点も認められた。しかしながら、新規の抗酸化剤を効果的に用いることで、放射線治療に合併する正常組織への放射線傷害に対する軽減策を確立することは放射線治療の有用性をより高めるためにも重要と考える。放射線による生体への傷害は、照射時に大量に発生する活性酸素による細胞組織への傷害によるものが多く、抗酸化剤はこの活性酸素を消去するのに効果的である。しかし、放射線照射で発生した活性酸素は癌細胞への殺細胞効果も誘導することから、強力な抗酸化剤は放射線治療時の抗腫瘍効果も減弱させることが懸念される。一方で、興味深いことにビタミンCの大量投与による癌患者へのbeneficialな効果も報告が散見される。ビタミンCのような強力な抗酸化剤を用いて放射線傷害を軽減し、かつ放射線の抗腫瘍効果を温存することが出来れば、今後さらに放射線治療の応用範囲が広がっていくと期待される。

2. 研究の目的

放射線傷害に対する軽減効果を各種抗酸化剤に着目して検討することを目的とし、以下の4項目について検討を行った。

- (1) まず、放射線照射線量と放射線傷害の関係を見るために、マウスでの放射線全身照射モデルを確立することを目的とした。さらに本モデルを用いて、ビタミンCの放射線被ばく後投与の効果に着目し検討した。
- (2) ビタミンCには還元型と酸化型があるが、抗酸化作用を有するのは還元型のみで酸化型にはない。ヘスペリジンには酸化型のビタミンCを還元型に戻す作用があり、ビタミンCと併用することで相乗効果が期待される。そこで、ヘスペリジンとビタミンCの併用による放射線傷害防護効果の相乗作用について検討することを目的とした。
- (3) アルブミンにはSH基が1つ付いており、これが抗酸化作用を有している。そこでSH基を5倍に増やして抗酸化力を増強したSHアルブミンや(図1)、SH基よりさらに抗酸化力を増したSSH基で修飾したSSHアルブミンを用いて、(1)や(2)と同様にマウスの全身照

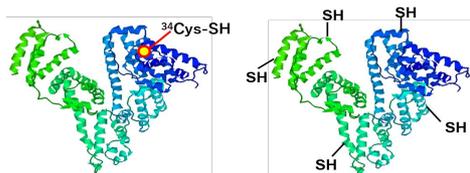


図1. 通常のアルブミン(左) とSHアルブミン(右)

射モデルでの放射線防護効果を検討した。(4) 臨床でのビタミンCの大量投与を考えた場合、水溶状態でも失活しにくい抗酸化力の安定した糖転移ビタミンC(グルコースとビタミンCが1:1結合している、図2)はその有用性が期待される。

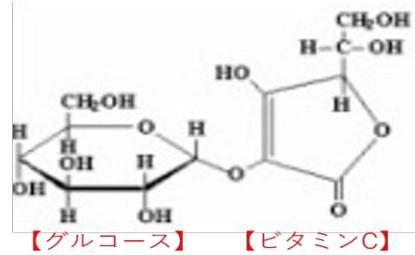


図2 糖転移ビタミンC

そこで、まず糖転移ビタミンCがビタミンCと同様の放射線防護効果が認められるかを検討することを目的とした。次に実臨床においても懸念されるであろう、放射線治療時の抗腫瘍効果が糖転移ビタミンCの抗酸化力によって減弱してしまうかをラット担癌モデルを用いて検討した。

3. 研究の方法

- (1) C57BL/6 マウス (雄, 8週齢)に7~8 Gy(全身照射)を行った。放射線照射直後から48時間後にかけて、ビタミンCを投与量や投与タイミングを調節しながら腹腔内投与し、放射線被ばく後のビタミンC投与で最も救命効果が得られるポイントを検討した。さらにビタミンC大量投与での負担を軽減するために分割投与による放射線傷害軽減対策も試みた。
- (2) ヘスペリジンとビタミンCの併用によるマウス全身照射モデル(7.5~8 Gy)に対する放射線防護効果を検討した。ヘスペリジンは安定性の高い糖転移ヘスペリジンを用いた。糖転移ヘスペリジンの投与レジメは以前に行なった、照射後の生存率が飛躍的に向上したビタミンCの投与レジメに基づいて作製した(文献2)。すなわち糖転移ヘスペリジンを250 mg/kg/dayで照射3日前から照射14日後まで持続的に経口投与し、さらに照射8時間前に1日量(250 mg/kg)をbolusで追加経口投与した。照射後はビタミンCが消費され(文献1)、欠乏状態に陥る可能性があるためビタミンCも250 mg/kg/dayで追加経口投与した(図3)。対照群にはヘスペリジン、ビタミンCの代わりに生理食塩水を投与した。

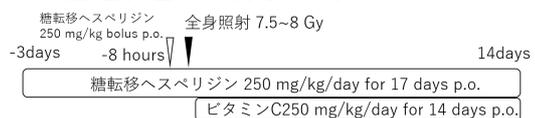


図3. 糖転移ヘスペリジンの投与レジメとマウス全身被ばくモデル

- (3) 抗酸化力のあるSHアルブミン、さらに抗酸化力を高めたSSHアルブミンを作製し、マウスの放射線全身照射モデルで防護効果を検討した。マンノース受容体はマクロファージの表面に発現し異物貪食に関与する。このリガンドであるマンノースをSH基に付ける

ことでマクロファージと特異的に結合し、マクロファージから産生される活性酸素を消去できる SH-Man-アルブミンを作製した。これを用いて活性酸素が病態発現に与える肝臓モデルである Concanavalin-A 肝臓や acetoaminophen 肝臓での効果を検討した。

(4) 臨床応用を念頭に安定性の高い糖転移ビタミン C を用いて、マウスの放射線誘発腸管傷害モデル (14Gy 全身被ばく + 骨髄移植モデル) で腸管傷害予防効果があるかを検討した。さらにラットに膀胱癌モデルを作製し、これに対する骨盤への放射線分割照射を行った (5 Gy を 1 週間に 2 回、計 4 週間で 40 Gy 照射)。放射線治療期間中に糖転移ビタミン C を 500 mg/kg/day で経口投与し、さらに各照射の 8 時間前に 1 日量 (500 mg/kg) を bolus 経口投与した (図 4)。これにより、放射線照射による腸管傷害軽減効果と膀胱癌への抗腫瘍効果に与える影響を検討した。

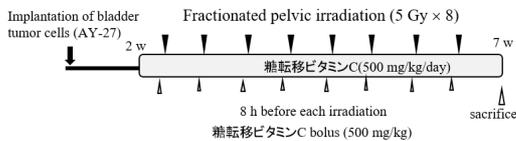


図 4. 糖転移ビタミン C の投与レジメとラット膀胱癌への骨盤分割照射

4. 研究成果

(1) マウスにおける 7 Gy の全身照射では生存率が 60% となり、7.5 Gy では 50%、8 Gy では全例が死に至った (0%)。これは以前の我々の検討結果とほぼ一致していた (文献 1)。ビタミン C を 7 Gy の被ばく直後に 3 g/kg 腹腔内投与すると全例を救命出来たが、1 g/kg や 2 g/kg の照射後投与では効果はなかった。一方、7.5 Gy の全身被ばく直後にビタミン C を 3 g/kg 腹腔内投与すると生存率が 50% から 90% へと向上した。しかし 4.5 g/kg の腹腔内投与では逆に生存率が低下してしまった。8

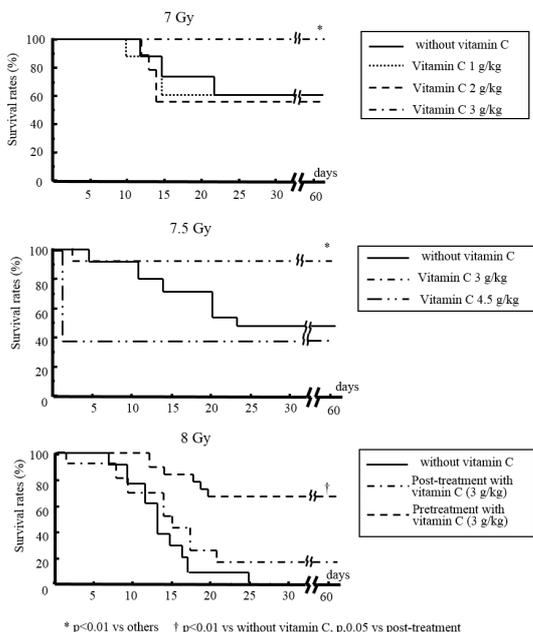


図 5. ビタミン C の被ばく後投与と予後への影響

Gy の全身照射では被ばく直後にビタミン C を 3 g/kg 腹腔内投与してもわずかに 10% の生存率が得られたに留まった。対照的にビタミン C 3 g/kg の照射前投与では 70% の生存率が得られ、ビタミン C の予防投与での著効性が再確認された (図 5)。次に被ばくからどの程度までビタミン C の投与時期を遅らせても予後改善効果があるかを検討した。7.5 Gy の全身被ばくの際にビタミン C を後投与した場合、被ばくから 24 時間後の投与でも顕著な改善効果が得られたが、これ以上遅らせると効果は消失した。一方、ビタミン C を 3 g/kg 投与することはヒトでもかなりの大量投与となるため、次に分割投与について検討した。7.5 Gy の全身被ばく直後と 24 時間後に 1.5 g/kg ずつ 2 回に分けて分割投与したが、顕著な予後改善効果が得られた。1.5 g/kg は Hoffer らの癌患者へのビタミン C 大量投与時 (1 週間に 3 回投与する) の 1 回分の静脈内投与量とほぼ同じ量であった (文献 3)。このように、たとえ全身被ばく後であっても致死量に至らない場合はビタミン C の大量投与の有用性が示された。これらの研究成果 (論文 18) は社会的にも強い関心が集まり全国紙でも紹介された (図 6)。

**ビタミン C 投与
放射線障害軽減**

強い放射線に被曝した後にビタミン C を大量投与すると、急性放射線障害が軽減されることをマウスの実験で確かめたとする論文を、防衛医科大のチームが発表した。米科学誌「プロスワン」電子版に 5 日掲載された。新しい放射線防護剤になる可能性があるという。

防衛医大の木下学准教授 (免疫微生物学) は、放射線障害の原因になる活性酸素を消去する作用が強く、安全性も高いビタミン C に着目。水に溶かして飲ませたマウス

防衛医大、マウス実験で確認

は、被曝しても腸の障害が軽くなることを実験で見つけていた。今回、マウスの全身に 7.5 Gy という過半数が死に至るほどの強い放射線をあて、直後に体重 1 キログラムあたり 3 g のビタミン C を腹部に注射した。すると骨髄の急性障害が軽くなり、15 匹中 14 匹が 2 カ月間生き延びた。24 時間後に注射した場合も大半が生存。直後と 24 時間後に半分ずつ注射しても効果があった。ただ、今回の量は体重 60 g の人だと 180 g にも相当する。木下さんは「今後、人体への取り入れ方を改良していけば、身近なビタミン C が新しい放射線防護剤になるかもしれない」と話している。(福富智代)

図 6. ビタミン C の放射線傷害軽減効果 (朝日新聞 2015.2.5.)

(2) 本検討では、7.5 Gy の全身照射時の生食投与群 (対照群) の生存率は 20% であったが、糖転移ヘスペリジンの投与により生存率は 60% へと改善した。さらに 8 Gy の全身照射では非投与群が全例致死であったのに対し、糖転移ヘスペリジン投与群では 40% の生存率が得られた。これまでの研究で 7~8 Gy の全身照射では骨髄傷害によりマウスが死に至ることが確認されているが、今回の検討結果から糖転移ヘスペリジン投与による骨髄傷

害の軽減効果が示唆された。一方、糖転移ヘスペリジン投与で血中の活性酸素代謝産物の発生は抑制傾向にあったにもかかわらず、骨髄細胞のアポトーシスはやや遅延している程度に留まっていた。照射直前の骨髄でのヘスペリジン濃度は、糖転移ヘスペリジン非投与群では検出域以下であったが、ヘスペリジン投与群では 13.4 ± 1.3 pMと骨髄への移行が示唆された。しかし、骨髄でのヘスペリジン濃度は血中より低値であった。放射線腹部照射による腸管傷害ではビタミン C の投与で、予後が 0% から 100% に飛躍的に改善したが(文献 2)、糖転移ヘスペリジンの骨髄傷害への軽減効果はこれほどの著効性は認められなかった。しかしながら、致死線量の全身被ばくで経口投与により 40% の生存率が得られたことは注目に値すると考える。

(3) SH アルブミンもしくは通常のアラブミンを照射前にマウスに 1 mg/kg 静脈内投与しておき、その後 8~12 Gy の全身照射を行った。8 Gy の全身照射では無処置群では全例が死に至ったが、アラブミンの前投与で 70% が生存し得た。しかし SH アルブミンの前投与では生存率が 60% とアラブミンより救命効果が減弱してしまった。12 Gy の全身照射ではアラブミンや無処置群が被ばく 10 日目までに全例死亡したが、SH アルブミン群では 10 日目の時点で半数が生存し、有意な予後の延長が認められた(図 7)。

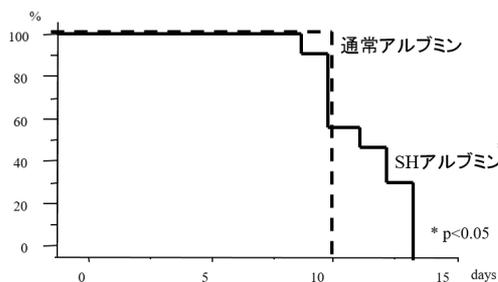


図7 SHアラブミンとマウス全身被ばく(12 Gy)時の予後

しかしながら最終的には SH アルブミン群も 14 日目までに全例が死に至った。血中の活性酸素代謝産物濃度でも SH アルブミン群で他群に比し低い傾向が認められたが有意ではなかった。10 Gy の全身照射も行ったが、同様に最終的には全例が死に至っていた。そこで、SH 基よりさらに抗酸化能が高い SSH 基を修飾したアラブミンを合成し、その放射線防護効果を検討したが、やはり被ばくマウスへの予後改善効果はなかった。いずれのアラブミン化合物も *in vitro* では過酸化水素添加時の活性酸素消去実験ではあるが抗酸化作用が認められており(文献 4)、*in vivo* での合成アラブミンの代謝動態などを詳しく検討する必要があると考えられた。また、マンノースを SH 基に付け、マクロファージに貪食されやすくした SH-Man-アラブミンを作製し、その抗酸化力を *in vitro* で同様に検証した。この結果、マクロファージが産生した活性酸素が、この SH-Man-アラブミンの添加により消去されたことが示唆された。さらに活性酸素が病

態発生に深く関与する肝炎モデルである Concanavalin-A 肝炎や acetoaminophen 肝炎での SH-Man-アラブミンの投与効果を検討したが、*in vivo* においてもその有効性が示唆された(論文 19)。

(4) 抗酸化剤による放射線防護効果の臨床的な応用としては、癌放射線治療時の副作用軽減策への応用が考えられる。患者へのビタミン C 大量投与療法を考えると、錠剤よりはその特性を活かした水溶状態での内服が理想的と考えるが、これにはビタミン C の安定性が問題となって来る。そこで安定化ビタミン C である糖転移ビタミン C の臨床応用を念頭に、まずその放射線防護効果を検討した。すなわち既報(文献 1)のように、マウスに 14 Gy の全身照射を行い、1 日後に骨髄移植を施行した。本モデルでは放射線による骨髄不全は骨髄細胞の移植により回避されるが、マウスは放射線誘発腸管傷害で死に至る。照射 3 日前より照射直前まで糖転移ビタミン C を 500 mg/kg/day(ビタミン C 換算で 250 mg/kg/day)で経口投与すると、ビタミン C の経口投与と同様に過半数のマウスを救命することが出来、糖転移ビタミン C の放射線防護効果が確認された(図 8)。

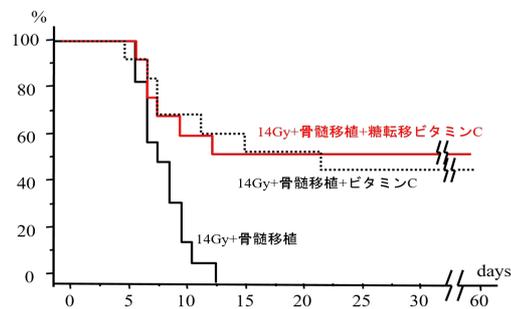


図8 糖転移ビタミンCの放射線誘発腸管傷害への効果

臨床的に膀胱癌や直腸癌への放射線治療時には放射線腸炎を時に合併することがあるが、抗酸化剤にはこれらに対する防護効果が期待される。しかし一方で、抗酸化剤が放射線治療時の抗腫瘍効果を減弱することも懸念される。糖転移ビタミン C の膀胱癌放射線治療時における放射線腸炎防護効果を、放射線抗腫瘍効果が減弱しないかに着目しラットで検討した。ラットの膀胱に腫瘍株 AY-27 を移入すると 80% に近い割合で進行膀胱癌が認められた(図 9A)。これに対して、計 40 Gy となる放射線のラット骨盤腔内への分割照射を行った。これにより膀胱癌は根治したが(図 9B)、一部に腎転移が認められた。腎は照射範囲外となるため、放射線治療中であっても転移した癌が増殖したと考えられた。一方、照射範囲内となる回腸末端部付近の小腸粘膜では放射線誘発の粘膜傷害が認められた(図 9C)。これに対して放射線治療中に糖転移ビタミン C を経口投与したところ、放射線治療による抗癌効果を全く減弱せずに放射線腸炎に対する軽減効果が認められた(図 9D, E)。本研究結果に関して現在論文投稿中である。今後、膀胱癌患者の骨盤照射治療の際に

糖転移ビタミンCを内服させ、その腸管傷害軽減効果を臨床的に検討する予定である。

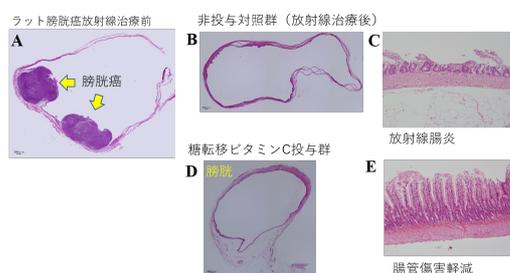


図9 糖転移ビタミンC投与時の放射線抗腫瘍効果の維持と放射線腸炎軽減効果

<引用文献>

1. Yamamoto T, Kinoshita M, et al. Pretreatment with ascorbic acid prevents lethal gastrointestinal syndrome in mice receiving a massive amount of radiation. *J. Radiat. Res.* 51; 145-156, 2010.
2. Ito Y, Kinoshita M, Yamamoto T, et al. A combination of pre- and post-exposure ascorbic acid rescues mice from radiation-induced lethal gastrointestinal damage. *Int. J. Mol. Sci.* 14; 19618-35, 2014.
3. Hoffer LJ, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol* 19: 1969-74, 2008.
4. Anraku M, Maruyama T, et al. Quantitative analysis of cysteine-34 on the antioxidant properties of human serum albumin in hemodialysis patients. *J. Pharm. Sci.* 100; 3968-76, 2011.

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23件)

1. Kinoshita M(1/11), Seki S (11/11). *In vivo* LPS tolerance recruits CD11b⁺ macrophages to the liver with enhanced bactericidal activity and low TNF-releasing capability, resulting in drastic resistance to lethal septicemia. *J. Innate Immun.* (*in press*)
2. Nakashima H (1/7), Kinoshita M (3/7), Seki S (7/7). Activation and increase of radio-sensitive CD11b⁺ recruited Kupffer cells/macrophages in diet-induced steatohepatitis in FGF5 deficient mice. *Scientific Repots* 6, article# 34466, 2016. Doi: 10.1038/srep34466.
3. Hagsawa K (1/13), Kinoshita M (2/13), Seki S (9/13). Fibrinogen γ -chain peptide-coated, ADP-encapsulated liposomes rescue mice from lethal blast lung injury via adenosine signaling. *Crit. Care Med.* 44; e827-37, 2016.
4. Ikeda M (1/9), Ishima Y (2/9), Maruyama T (9/9). Apoptosis induction of Poly-S-nitrosated human serum albumin in resistant solid tumor under hypoxia can be

restored by phosphodiesterase 5 inhibition, Nitric Oxide (*in press*)

5. Watanabe H (1/4), Maruyama T (4/4). Clinical Implications Associated with the Posttranslational Modification-Induced Functional Impairment of Albumin in Oxidative Stress Related Diseases, *J Pharm Sci* (*in press*)
6. Ikeda M (1/16), Ishima Y (2/16), Maruyama T (16/16). Quantitative determination of polysulfide in albumins, plasma proteins and biological fluid samples using a novel combined assays approach, *Anal Chim Acta* (*in press*)
7. Setoyama H (1/12), Maruyama T (11/12). Oral branched-chain amino acid granules improve structure and function of human serum albumin in liver cirrhotic patients, *J Gastroenterol.* (*in press*)
8. Shibata A (1/12), Ishima Y (2/12), Maruyama T (12/12). Human serum albumin hydropersulfide is a potent reactive oxygen species scavenger in oxidative stress conditions such as chronic kidney disease. *Biochem Biophys Res Comm*, 479, 578-583, 2016. Doi: 10.1016/j.bbrc.2016.09.113
9. Enokida T (1/8), Maruyama T (6/8). Tyrosine411 and Arginine410 of human serum albumin play an important role in the binding of sodium 4-phenylbutyrate to Site II. *J Pharm Sci*, 105, 1987-94, 2016. doi: 10.1016/j.xphs.2016.03.012.
10. Miyamura S (1/8), Ishima Y (8/11), Maruyama T (8/8). Comparison of posttranslational modification and the functional impairment of human serum albumin in commercial preparations. *J Pharm Sci.*105,1043-9, 2016. Doi: 10.1016/j.xphs.2015.12.015
11. Miyawaki H (1/13), Kinoshita M (6/13). Catecholamine vasomotive effect rescue mice with blast lung injury caused by laser-induced shock wave in super acute phase. *Int Care Med Exp*3; 32, 2015. doi: 10.1186/s40635-015-0069-7.
12. Zulaziz N (1/10), Kinoshita M (6/10). Photodynamic therapy mediates innate immune responses via fibroblast-macrophage interactions. *Hum. Cell* 28; 159-66, 2015. doi: 10.1007/s13577-015-0118-2.
13. Nishiyama K (1/7), Kinoshita M (4/7), Seki S (7/7), Yamamoto J. Mouse CD11b⁺ Kupffer cells recruited from bone marrow accelerate liver regeneration after partial hepatectomy. *PLoS ONE* 10: e0136774, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0136774.
14. Hashimoto M (1/11), Kinoshita M (5/11), Maruyama T (11/11). Pharmacokinetic

- properties of single and repeated injection of liposomal platelet substitute in a rat model of red blood cell transfusion-induced dilutional thrombocytopenia. *J. Pharm. Sci.* 104; 3968-3976, 2015. doi: 10.1002/jps.24607.
15. Miyazaki H (1/5), Kinoshita M (2/5), Seki S (4/5), Saitoh D. Burn-evoked reactive oxygen species immediately after injury are crucial to restore the neutrophil function against postburn infection in mice. *Shock* 44; 252-7, 2015. doi: 10.1097/SHK.0000000000000404.
 16. Yoshida K (1/11), Kinoshita M (4/11), Seki S (9/11). CD47 is an adverse prognostic factor and a therapeutic target in gastric cancer. *Cancer Medicine* 4; 1322-1333, 2015. doi: 10.1002/cam4.478.
 17. Nishikawa K (1/11), Kinoshita M (3/11), Seki S (10/11). Resveratrol increases CD68⁺ Kupffer cells co-localized with adipose differentiation-related protein (ADFP) and ameliorates high-fat-diet-induced fatty liver in mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 59; 1155-1170, 2015. doi: 10.1002/mnfr.201400564.
 18. Sato T (1/9), Kinoshita M (2/9), Yamamoto T (3/9), Seki S (8/9). Treatment of irradiated mice with high-dose ascorbic acid reduced lethality. *PLoS ONE* 10: e0117020, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0117020.
 19. Maeda H (1/12), Ishima Y (4/11), Kinoshita M (8/11), Maruyama T (12/12). Polythiol-containing, recombinant mannosylated-albumin is a superior CD68⁺/CD206⁺ Kupffer cell-targeted nano-antioxidant for the treatment of two acute hepatitis models. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 352; 244-257, 2015. doi: 10.1124/jpet.114.219493.
 20. Ishima Y (1/7), Maruyama T (7/7). Nitration of indoxyl sulfate facilitates its cytotoxicity in human renal proximal tubular cells via expression of heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 465, 481-7, 2015. Doi: 10.1016/j.bbrc.2015.08.043.
 21. Kinoshita R (1/14), Ishima Y (2/14), Maruyama T (14/14). S-Nitrosated human serum albumin dimer as novel nano EPR enhancer applied to macromolecular anti-tumor drugs such as micelles and liposomes. *J Control Release*, 217, 1-9, 2015. Doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.036
 22. Ishima Y (1/9), Maruyama T (9/9). Poly-S-nitrosated human albumin enhances the antitumor and antimetastasis effect of bevacizumab, partly by inhibiting autophagy via the generation of nitric oxide. *Cancer Sci*, 106, 194-200, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399024/>
 23. Sato A (1/7), Kinoshita M (6/7), Seki S (7/7). Involvement of the TNF and FasL produced by CD11b Kupffer cells/macrophages in CCl₄-induced acute hepatic injury. *PLoS ONE* 9: e92515, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0092515. eCollection 2014.
- 〔学会発表〕(計2件)
1. 木下学. 放射線防護剤としての新規安定型ビタミンC製剤の開発. 日本集団災害医学学会. 2015 東京.
 2. 伊藤靖利, 木下学, 山本哲生. 骨髄放射線傷害に対する糖転移ヘスペリジンの予防効果. 防衛衛生学会. 2015 東京.
- 〔図書〕(計2件)
1. Yamamoto T, Kinoshita M. Radioprotective effect of Vitamin C as an Antioxidant. In *Tech – Open science*.
 2. 木下学. 放射線被爆時の intestinal Failure とその対策. *消化と吸収* 36; 341-7, 2014.
6. 研究組織
- (1)研究代表者
木下学 (Kinoshita Manabu)
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・准教授
研究者番号：70531391
 - (2)研究分担者
関修司 (Seki Shuhji)
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・教授
研究者番号：80531392
山本哲生 (Yamamoto Tetsuo)
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・兼務講師
研究者番号：20647979
加地辰美 (Kaji Katsumi)
防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・教授
研究者番号：50148110
異島優 (Ishima Yuu)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授
研究者番号：00457590
 - (3)連携研究者
丸山徹 (Maruyama Toru)
熊本大学・薬学部・教授
研究者番号：90423657