

令和 2 年 8 月 21 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H02667

研究課題名(和文)放射線曝露個体に最適な治療法の開発

研究課題名(英文)Development of the optimal medication for individuals exposed to lethal radiation

研究代表者

柏倉 幾郎(Kashiwakura, Ikuo)

弘前大学・保健学研究科・教授

研究者番号：00177370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、障害予測や治療効果の指標となるバイオマーカー探索と承認薬を活用した緊急時に有効な薬物治療プロトコルの確立を目的に取り組んだ。0.5～3 Gy X線全身照射24時間後のマウス血液由来RNAからのマイクロアレイの結果、7種類のmRNA発現が用量依存的な応答を示し、被ばくマーカーへの可能性が示唆された(特許出願)。致死線量照射マウスへの複数の承認薬の検証から、慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬であるロミプロスチムが100%の30日生存率をもたらし、その作用機序にはDNA損傷修復促進、細胞死や炎症抑制など多様な作用による多臓器不全軽減・回復によるものであることが明らかとなった(特許取得)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、障害予測や治療効果の指標となる幾つかのバイオマーカー候補を複数特定出来たことは、緊急事故後の迅速な被ばく量推定や薬物療法の効果判定への応用の可能性が期待され、キット化も視野に入る。また、血小板減少症治療薬であるロミプロスチムが強い放射線障害軽減効果を示すことから、緊急時に有効な薬物治療プロトコル提言に向けた基礎的検討ができた。ロミプロスチムはサルでの有効性が2019年に報告されており、事故時での活用も可能になってきている。本研究成果は、学術的意義に加えて危機管理対策としての社会的意義も高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to establish an effective emergency drug treatment protocol using biomarkers and approved drugs as indicators of disability prediction and treatment efficacy. Microarray results from mouse blood-derived RNAs after 24 h of 0.5 to 3 Gy total body irradiation showed a dose-dependent response of seven different mRNA expressions, suggesting their potential as exposure markers (patent application). Validation of several approved drugs in lethal-dose-irradiated mice revealed that Romiprostim, a drug for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, produced a 100% 30-day survival rate, and its mechanism of action included the reduction and recovery of multiple organ failure by various actions such as promoting DNA damage repair, suppressing cell death and inflammation (patented).

研究分野：放射線科学

キーワード：被ばく医療 薬物療法 トロンボポエチン受容体作動薬 急性放射線症候群 骨髄死 多臓器不全 間葉系幹細胞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19, F - 19 - 1, Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高線量放射線曝露個体における急性放射線症候群 (Acute Radiation Syndrome, ARS) では、放射線感受性の高い腸管や骨髄が重度の障害を起こして死に至る場合もある。国際原子力機関は、中程度から重度被ばくによる ARS に対しては、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) と granulocyte macrophage-colony stimulating (GM-CSF) のいずれかのサイトカインの投与、深刻な被ばくもしくは致死線量の ARS に対しては Interleukin-3 (IL-3) と G-CSF, GM-CSF, Erythropoietin (EPO) 及び Thrombopoietin (TPO) の併用と骨髄移植の実施を推奨している。高線量放射線曝露個体への即応可能な医療措置は薬物療法であり、上記治療薬は海外での事故例において造血機能回復に有効であることが確認されている一方、各々の投与量を含めた詳細な治療方法は定まっておらず、さらに IL-3 と GM-CSF は国内未承認薬である。また、消化管障害では有効な治療法が無く、生体幹細胞である iPS 細胞や間葉系幹細胞の活用が期待されているが、日本では未だ放射線曝露個体への治療例はない。さらに、過去の多くの事例では全身に加え、全身の不均一や局所被ばくも多く報告されているが、正確な線量当量評価方法とそれに対応する詳細な治療法に関する指針は明確ではない。

2. 研究の目的

本研究は平成 28 年度からの 4 年間の研究期間で、曝露後の個体の線量分布評価方法と、生体内分子の障害予測バイオマーカーへの活用と両者の関連性把握、線量当量及び放射線感受性の個体差の把握とそれに応じた放射線障害を軽減する治療法の確立、さらには治療効果やその後の晩発影響を予測可能にする治療効果マーカーの探索を目的とする。この課題達成のために、次の 3 つの課題に取り組み、緊急時に有効な薬物治療プロトコルの確立を目指す。

- (1) 曝露個体の線量分布評価と、障害予測バイオマーカーへの生体内分子の活用と両者の関連性把握
- (2) 線量当量及び放射線感受性の個体差の把握とそれに応じた障害軽減する薬物療法の確立
- (3) 治療効果の評価及び白血病やがん発症等後の晩発影響を予測可能なマーカーの探索

3. 研究の方法

本研究は下記の実験方法により行った。

- ・ 人体の線量評価のシミュレーションを行うために、蛍光ガラス線量計を用いた人体ファントムを作製し、シミュレーションから求めた吸収線量の妥当性を検討する。放射線輸送コード (モンテカルロシミュレーション) の適切な設定を行うとともに、数値ファントムの設計を行った。
- ・ 使用動物: C57BL/6Jcl は、多くの実験にて汎用されている為。また、群飼育において、メスはオスに比べ闘争による傷害を受ける可能性が低いためである。
- ・ 照射実験: ガンマセル (^{137}Cs , 662 KeV) もしくは X 線発生装置を用い、線量率 0.9 Gy/分、目的に応じ積算線量として 1~10 Gy 程度の照射を行った。
- ・ 被験薬物: TPO 受容体作動薬として Romiplostim (RP, 協和キリン, 東京), G-CSF (中外製薬, 東京), EPO (協和キリン, 東京), Ancer (ゼリア新薬工業, 東京), Leucon (大原薬品工業, 滋賀), Cepharanthine (化研生薬, 東京), Leukoprol (JCR ファーマ, 兵庫) を主とした国内承認薬を単独もしくは組合せて用いた。投与量は臨床投与量及びこれまでの報告を基に行う。投与は照射日を含め照射後 1~5 日間行った。対象となるプロトコルとして非照射コントロールには、薬剤の希釈に用いた滅菌生理食塩水を用いた。
- ・ 動物処理: 薬物投与後経時的に、生存しているマウスを麻酔下で採血後、安楽死させて解剖し骨髄、肝臓、胸腺、脾臓、消化管の臓器摘出を行い、末梢血解析、骨髄細胞解析、病理解析、遺伝子解析、血清の質量分析法での成分分析に供した。
- ・ 質量分析: 採取した血清を nanoLC Eksigent 400 システム (Eksigent, AB Sciex, 東京) をオンラインで Triple TOF6600 質量分析計 (AB Sciex) に結合した液体クロマトグラフトンデム質量分析計で分析した。すべてのマウス血清サンプルを Simaca ソフトウェアプログラム (Infocom Corp., 東京) を使用して、主成分分析 (Principal component analysis) 及び直交部分最小二乗判別分析 (Orthogonal partial least square-discriminant analysis) を多変量解析として実行した。また、PANTHER 分類システムを使用して、非照射群と照射群及び照射群と照射 + RP 投与群で発現差のあるタンパク質の遺伝子オンロジー濃縮解析を Gene Ontology Consortium (<http://www.geneontology.org/>) にて実施した。

4. 研究成果

平成 28 年度からの 4 年間で、目標とした 3 つの課題においてそれぞれ大きな成果をあげ、**障害予測や治療効果の指標となる幾つかのバイオマーカー候補を見出すと共に、緊急時に有効な薬物治療プロトコル提言に向けた基礎的検討ができた。**

- (1) 曝露個体の線量分布評価と、障害予測バイオマーカーへの生体内分子の活用と両者の関連性把握

事故後の迅速な線量評価をシミュレーションからアプローチするための数値ファントムの設計を行った (*Radiat Emerg Med*, 2017; *Health Physics*, 2019)。

抗酸化応答機構において重要な制御転写因子である Nuclear factor-erythroid-2-related factor 2 transcription factor (Nrf2)は、活性酸素種によって活性化され、酸化還元調節や抗酸化機能に関与する標的遺伝子のプロモーター領域で抗酸化応答要素と結合する。本研究では、0.5 ~ 3Gy での全身照射量後の heme oxygenase 1, ferritin heavy polypeptide 1 (*Fth1*), NADPH dehydrogenase quinone 1 (*Nqo1*), glutamate-cysteine ligase catalytic subunit (*Gclc*), glutamate-cysteine ligase modifier subunit (*Gclm*), glutathione reductase (*Gsr*) and thioredoxin reductase 1 genes の発現を解析した。その結果、放射線量と *Fth1* の mRNA 発現との間には統計的に有意な正の相関が認められた。これらの結果から、Nrf2 標的遺伝子の発現は放射線量と密接に関連しており、そのレベルは電離放射線による生物学的損傷を反映している可能性があることが示唆された。これらの結果は、これらの標的遺伝子が電離放射線被曝者の生体線量計や損傷マーカーとして応用できる可能性を示唆している (*Radiat Res*, 2019)。

被ばく個体の迅速な医療対応のために必要な線量推定・障害予測の為の新たなバイオマーカー探索を目的に、0.5, 1 及び 3 Gy X 線全身照射 24 時間後のマウス血液中から RNA を抽出し DNA マイクロアレイを行った。結果のパターンマッチング及び PCR による検証で 7 種類の mRNA (*Slfn4*, *Itgb5*, *Smim3*, *Tmem40*, *Litaf*, *Gp1bb*, *Cxx1c*) 発現が用量依存的に直線性の応答を示し、被ばくマーカーへの応用の可能性が示唆された (*Radiat Res*, 2020)。

バイオマーカー探索成果の一部を特許出願した。「血中 mRNA の放射線被ばくマーカーへの応用」(特願 2018 - 223161, 平成 30 年 11 月 29 日)

(2)線量当量及び放射線感受性の個体差の把握とそれに応じた障害軽減する薬物療法の確立

¹³⁷Cs 線致死線量 (7 Gy) 照射マウスに、慢性特発性血小板減少性紫斑病治療薬であるトロンボポエチン受容体 (TPOR) 作動薬であるロミプロスチム (RP) の 3 日もしくは 5 日間の連続投与でマウス 30 日生存率は 100%となった。30 日目までに、RP 照射マウスの末梢血細胞、骨髄細胞、造血前駆細胞はすべて非照射マウスと有意差のないレベルまで回復した。30 日目まで完全に回復しなかった骨髄抑制とは対照的に、いくつかの骨髄細胞表面抗原の発現はより早く回復し、造血細胞では DNA 修復が同時に増加し、二本鎖切断の解決を早め、アポトーシスの発生率を低下させた。これらの結果から、RP は放射線事故の被害者の治療のための臨床応用可能な対策法である可能性が示唆された (*Sci Rep*, 2018)。

致死量の放射線を受けたマウスに RP を投与すると、肺を含む多臓器の造血が促進されるだけでなく、臓器や細胞の損傷が減少することを示した。また、RP は脾臓の間葉系幹細胞の数を急速に増加させる。さらに、RP は放射線誘発性白血病発生に関与する miRNA (miR-296-5p, miR-328-3p 及び miR-486-5p) の発現を抑制することから、TPOR 以外の標的の存在が示唆された。現在承認されている医薬品の中で、RP は高線量の電離放射線被ばく者に最も適した候補である (*Free Radical Biol Med*, 2019)。

国内承認造血薬の Ancer, Leucon, Cepharanthine 及び Leukoprol それぞれを用いて、7 Gy 照射マウスへの投与実験を行った。その結果、30 日生存率が 25%であったのに対し、Cepharanthine, Leucon 及び Leukoprol の 12 時間毎 3 日間の投与で生存率はそれぞれ 100%, 75%, 及び 100%まで改善され、障害軽減治療薬の可能性が期待された (*Atom Indonesia, in press*)。

高い放射線障害軽減作用を示す RP と上記国内承認医薬品との至適組み合わせ投与プロトコル探索を目的検討したが、単独及び複数の組合せいずれにおいても RP を上回る効果は見出せなかった。

細胞増殖や細胞死など多くの生理現象に関与するタンパクである転写調節因子 NF- κ B の活性化に関わる IKK β の抑制を標的とした治療戦略が関節リウマチ及び様々な癌に対して報告されている。IMD-0354 は IKK β 阻害剤として開発され抗炎症及び抗腫瘍効果が報告されているが、放射線防護効果については不明である。そこで IMD-0354 の放射線障害軽減効果をマウスモデルで検証したところ、造血細胞での NF- κ B 及び I κ B α の活性化を抑制することで、全身放射線被ばくマウスの生存率を有意に改善することが明らかとなった (*Oxid Med Cell Longev*, 2019)。

国内承認薬である G-CSF と RP の臨床投与量での障害軽減効果の可能性を検討した。30 日間生存率の検討の結果、致死線量 (7 Gy) 照射マウスに G-CSF (10 μ g/kg/day) を 4 日、RP (10 μ g/kg/week) を 3 週投与する組合せで最も高い放射線緩和効果が得られ (照射コントロールの生存率 20%が薬剤投与で 80%まで改善)、G-CSF と RP の臨床量での放射線障害軽減における有効性が明らかとなった (投稿中)。

本研究成果の一部が特許取得につながった。「放射線被ばく治療剤及び放射線被ばく治療方法」特許第 6150374 号 (平成 29 年 6 月 2 日登録)

(3)治療効果の評価及び白血病やがん発症等後の晩発影響を予測可能なマーカーの探索

過去の放射線事故と治療例の情報を取り纏め専門誌で発表した (*Radiat Emerg Med*, 2017; *Jpn J Health Phys*, 2017 & 2018)。

Nrf2 標的遺伝子の変動を解析し、致死線量照射個体への RP 投与個体の脾臓において、*Fth1*, *Nqo1*, *Gclc*, *Gclm* の発現が有意に増加することを見出した。即ち、RP の作用機序の 1 つに抗酸化機構の活性化が示唆された (投稿中)。

これら個体より採取した血清成分について、高精度質量分析による血清成分の解析から 269 種類のタンパク質が同定され、そのうち照射後 10 日目と 18 日目に有意に増加し、RP 投与個体で有意に低下する 1 種類と 8 種類の以下のタンパク質をそれぞれ同定した； keratin, type II cytoskeletal 1 (*KRT1*), fructose-1-6-bisphosphatase (*FBP1*), cytosolic 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase (*ALDH1L1*), peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A (*PPIA*), glycine N-methyltransferase (*GNMT*), glutathione S-transferase Mu 1 (*GSTM1*), regucalcin (*RGN*), fructose-bisphosphate aldolase B (*ALDOB*) and betain-homocysteine S-methyltransferase 1 (*BHMT*) (投稿中)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Nishida Teruki, Mukh Syaifudin, Yamaguchi Masaru, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 46
2. 論文標題 Radiomitigative effects of approved hematopoietic drugs on mice exposed to lethal total-body irradiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Atom Indonesia	6. 最初と最後の頁 19 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.17146/aij.2020.950	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 該当する
1. 著者名 Yamaguchi Masaru, Nishida Teruki, Sato Yoshiaki, Nakai Yuji, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 193
2. 論文標題 Identification of Radiation-Dose-Dependent Expressive Genes in Individuals Exposed to External Ionizing Radiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 274 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1667/RR15532.1	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 Waga Kengo, Yamaguchi Masaru, Miura Shuta, Nishida Teruki, Itai Akiko, Nakanishi Reiko, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 2019
2. 論文標題 IKK Inhibitor IMD-0354 Attenuates Radiation Damage in Whole-body X-Irradiated Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1155/2019/5340290	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 Shiroma Yoshitaka, Hosoda Masahiro, Iwaoka Kazuki, Hegedus Mikuros, Kudo Hiromi, Tsujiguchi Takakiyo, Yamaguchi Masaru, Akata Naofumi, Kashiwakura Ikuo, Tokonami Shinji	4. 巻 184
2. 論文標題 CHANGES OF ABSORBED DOSE RATE IN AIR BY CAR-BORNE SURVEY IN NAMIE TOWN, FUKUSHIMA PREFECTURE AFTER THE FUKUSHIMA DAIICHI NUCLEAR POWER PLANT ACCIDENT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Protection Dosimetry	6. 最初と最後の頁 527 ~ 530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/rpd/ncz096	査読の有無 有
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 Yamaguchi Masaru, Tsujiguchi Takakiyo, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 184
2. 論文標題 COMPREHENSIVE EXPRESSION ANALYSIS OF MIRNAS IN MICE EXPOSED TO LETHAL RADIATION AND/OR RADIO-MITIGATIVE DRUG	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Protection Dosimetry	6. 最初と最後の頁 482 ~ 485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/rpd/ncz113	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 Tsujiguchi Takakiyo, Ito Katsuhiko, Sato Daishi, Mikami Junko, Shiroma Yoshitaka, Hasegawa Arifumi, Yamamura Hitoshi, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 13
2. 論文標題 The Development of an Active Learning Program for the Medical Responders in a Nuclear Disaster	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Disaster Medicine and Public Health Preparedness	6. 最初と最後の頁 853 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1017/dmp.2018.168	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 Sohrabi Mehdi, Kashiwakura Ikuo, Tokonami Shinji	4. 巻 184
2. 論文標題 NINTH INTERNATIONAL CONFERENCE ON HIGH LEVELS OF ENVIRONMENTAL RADIATION AREAS; FOR UNDERSTANDING CHRONIC LOW-DOSE-RATE RADIATION EXPOSURE HEALTH EFFECTS AND SOCIAL IMPACTS	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Protection Dosimetry	6. 最初と最後の頁 275 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/rpd/ncz123	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Tsujiguchi Takakiyo, Shiroma Yoshitaka, Suzuki Takahito, Tamakuma Yuki, Yamaguchi Masaru, Iwaoka Kazuki, Hosoda Masahiro, Tokonami Shinji, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 184
2. 論文標題 INVESTIGATION OF EXTERNAL RADIATION DOSES DURING RESIDENTS' TEMPORAL STAY TO NAMIE TOWN, FUKUSHIMA PREFECTURE	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Protection Dosimetry	6. 最初と最後の頁 514 ~ 517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/rpd/ncz107	査読の有無 有
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 Yamaguchi Masaru, Hirouchi Tokuhisa, Yoshioka Haruhiko, Watanabe Jun, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 136
2. 論文標題 Diverse functions of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim rescue individuals exposed to lethal radiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 60 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.023	査読の有無 有
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 (168)D. Ramadhani, S. Purnami, S. Nurhayati, M. Lubis, D. Teriana, W. Mailana, K.D. Purwanti, E. Pudjadi, I. Kashiwakura, R. Okazaki and M. Syaifudin	4. 巻 45
2. 論文標題 Assessment of Individual Radiosensitivity in Inhabitants of Takandeang Village - A High Background Radiation Area in Indonesia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Atom Indonesia	6. 最初と最後の頁 27 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.17146/aij.2019.724	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 該当する

1. 著者名 Miura Shuta, Yamaguchi Masaru, Yoshino Hironori, Nakai Yuji, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 191
2. 論文標題 Dose-Dependent Increase of Nrf2 Target Gene Expression in Mice Exposed to Ionizing Radiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 176 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1667/RR15203.1	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 Hosoda Masahiro, Iwaoka Kazuki, Tokonami Shinji, Tamakuma Yuki, Shiroma Yoshitaka, Fukuhara Takahiro, Imajyo Yusuke, Taniguchi Jun, Akata Naofumi, Osanai Minoru, Tsujiguchi Takakiyo, Yamaguchi Masaru, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 116
2. 論文標題 Comparative Study of Performance using Five Different Gamma-ray Spectrometers for Thyroid Monitoring under Nuclear Emergency Situations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Health Physics	6. 最初と最後の頁 81 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1097/HP.0000000000000954	査読の有無 有
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 Yamaguchi Masaru, Hirouchi Tokuhisa, Yokoyama Koki, Nishiyama Ayaka, Murakami Sho, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 8
2. 論文標題 The thrombopoietin mimetic romiplostim leads to the complete rescue of mice exposed to lethal ionizing radiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-018-29013-5	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 Monzen Satoru, Kimura Shunta, Yamaguchi Masaru, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 38
2. 論文標題 Protective Effect of the c-mpl Agonist Romiplostim on Megakaryocytopoiesis of Human CD34+Hematopoietic Progenitor Cells Exposed to Ionizing Radiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Interferon & Cytokine Research	6. 最初と最後の頁 206 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1089/jir.2017.0104	査読の有無 有
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 TSUJIGUCHI Takakiyo, ITAKI Chieko, KITAYA Taichi, SHIROMA Yoshitaka, KASHIWAKURA Ikuo	4. 巻 53
2. 論文標題 Nuclear Emergency Protection Measures and Standards: Outline of Evacuation Exit Inspections in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Health Physics	6. 最初と最後の頁 169 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.5453/jhps.53.169	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 KASHIWAKURA Ikuo	4. 巻 52
2. 論文標題 Overview of Radiation-protective Agent Research and Prospects for the Future	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Health Physics	6. 最初と最後の頁 285 ~ 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.5453/jhps.52.285	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 Tsujiuchi Takakiyo, Yamamura Hitoshi, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 6
2. 論文標題 The medical treatment of radiation exposure and contamination in radiation accidents	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiation Emergency Medicine	6. 最初と最後の頁 94 ~ 103
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 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 Iwaoka Kazuki, Hosoda Masahiro, Tsujiuchi Takakiyo, Osanai Minoru, Tokonami Shinji, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 62
2. 論文標題 Utilization of Monte Carlo particle transport simulation code on radiation emergency medicine at Hirosaki University	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiation Emergency Medicine	6. 最初と最後の頁 108 ~ 111
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 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30件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Yamaguchi Masaru and Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 Diverse functions of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim rescue individuals exposed to lethal total-body irradiation
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kashiwakura Ikuo, Yamaguchi Masaru, Nishida Teruki, Chiba Akane, Hirouchi Tokuhisa
2. 発表標題 Inflammation and aging induced by multiple sub-lethal ionizing radiation in mice
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiba Akane, Yamaguchi Masaru, Nishida Teruki, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 Romiplostim regulates the activation of the master redox regulator Keap1-Nrf2 system in mice exposed to lethal total-body irradiation
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishida Teruki, Yamaguchi Masaru, Sato Yoshiaki, Nakai Yuji, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 Identification of the radiation dose-responsive gene expression in mice exposed to total-body irradiation
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaguchi Masaru and Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 Diverse functions of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim rescue individuals exposed to lethal total-body irradiation
3. 学会等名 2019 KIRAMS-Hirosaki University Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 The activities of Hirosaki University on radiation sciences
3. 学会等名 2019 Unified Radiological Seminar in KIRAMS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 The activities of Hirosaki University on radiation sciences
3. 学会等名 2nd Workshop on Radiation Research and Its Related Issues 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田晃規、山口平、佐藤嘉晃、中井雄治、柏倉幾郎
2. 発表標題 放射線ばく露マウスにおける放射線量応答遺伝子発現の同定
3. 学会等名 第57回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏倉幾郎
2. 発表標題 放射線障害軽減作用を有する血小板減少症治療薬の作用機序
3. 学会等名 第17回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏倉幾郎
2. 発表標題 災害 時の被ばく 医療 - 弘前大学の取り組み -
3. 学会等名 第4回 北海道・東北新潟 ブロックリハコー ディネタ連携推進委員会 連携推進委員会 連携推進委員会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏倉幾郎
2. 発表標題 トロンボポエチン受容体作動薬ロミプロスチムの放射線障害軽減作用～マウスを用いた検討～
3. 学会等名 北関東骨髄不全セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口平，廣内篤久，吉岡治彦，渡邊純，柏倉幾郎
2. 発表標題 高線量放射線被ばく個体に対する国内承認薬ロミプロスチムの放射線緩和効果
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第56回生物部会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦柊太，山口平，吉野浩教，中井雄治，柏倉幾郎
2. 発表標題 放射線ばく露個体におけるKeap1-Nrf2系生体防御遺伝子発現解析
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第56回生物部会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato Yoshiaki, Yoshino Hironori, Kazama Yuka, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 Cotreatment with retinoic acid-inducible gene-1-like receptor agonist and ionizing radiation effectively induces apoptosis through caspase-8 mediated apoptotic pathway in human non-small cell lung cancer A549
3. 学会等名 The 5th Educational Symposium on Radiation and Health by young scientists (ESRAH2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishida Teruki, Miura Shuta, Yamaguchi Masaru, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 A gene expression analysis of the keap1-nrf2 biological defence system in mice exposed to ionizing radiation.
3. 学会等名 The 5th Educational Symposium on Radiation and Health by young scientists (ESRAH2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Waga Kengo, Yamaguchi Masaru, Miura Shuta, Nishida Teruki, Itai Akiko, Nakanishi Reiko, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 The I B kinase inhibitor, IMD-0354, attenuated the radiation-induced individual death in mice exposed to lethal ionizing radiation
3. 学会等名 The 5th Educational Symposium on Radiation and Health by young scientists (ESRAH2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato Yoshiaki, Yoshino Hironori, Kazama Yuka, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 Ionizing radiation enhances double-Stranded RNA-induced apoptosis in human lung epithelial cells through Caspase-8 activation
3. 学会等名 9th International Conference on High Levels of Environmental Radiation Areas (ICHLERA) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamaguchi Masaru, Tsujiguchi Takakiyo, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 The relationship between the mitigative effects of romiplostim on the survival of mice exposed to lethal ionizing radiation and the serum miRNA expression
3. 学会等名 9th International Conference on High Levels of Environmental Radiation Areas (ICHLERA) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Waga Kengo, Yamaguchi Masaru, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 The I B kinase inhibitor, IMD-0354, attenuated the radiation-induced individual death in mice exposed to lethal ionizing radiation
3. 学会等名 9th International Conference on High Levels of Environmental Radiation Areas (ICHLERA) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口平, 廣内篤久, 吉岡治彦, 渡邊純, 柏倉幾郎
2. 発表標題 高線量放射線被ばく個体に対する国内承認薬ロミプロスチムの放射線緩和効果.
3. 学会等名 第19回Pharmaco-Hematology シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口平, 廣内篤久, 柏倉幾郎
2. 発表標題 高線量放射線被ばく個体に対する国内承認薬ロミプロスチムの放射線緩和効果.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第61回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamaguchi Masaru, Hirouchi Tokuhisa, Miura Shuta, Waga Kengo, Yoshioka Haruhiko, Watanabe Jun, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 Thrombopoietin-Receptor Agonist Romiplostim Attenuates Hematopoietic System Injury By Promoting the Recovery of Early Hematopoiesis and the Hematopoietic Environment in the Bone Marrow and Spleen of Mice Exposed to Lethal Total Body Irradiation.
3. 学会等名 The 4th Educational Symposium on Radiation and Health by young scientists(ESRAH2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamaguchi Masaru, Hirouchi Tokuhisa, Miura Shuta, Waga Kengo, Yoshioka Haruhiko, Watanabe Jun, Kashiwakura Ikuo
2. 発表標題 Thrombopoietin-Receptor Agonist Romiplostim Attenuates Hematopoietic System Injury By Promoting the Recovery of Early Hematopoiesis and the Hematopoietic Environment in the Bone Marrow and Spleen of Mice Exposed to Lethal Total Body Irradiation.
3. 学会等名 59th ASH Annual Meeting & Exposition(ASH2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口 平, 廣内 篤久, 三浦 柁太, 柏倉 幾郎.
2. 発表標題 致死線量放射線ばく露個体に対するトロンボポエチン受容体作動薬の放射線緩和効果.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第60回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和賀 健吾, 山口 平, 三浦 柁太, 板井 昭子, 中西 玲子, 柏倉 幾郎.
2. 発表標題 高量放射線照射マウスにおけるIKK 阻害剤の放射線障害軽減効果の検討.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第60回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉野 浩教, 今埜 遼香, 小倉 巧也, 柏倉 幾郎.
2. 発表標題 ヒト単球系細胞の細胞分化に伴う放射線抵抗性獲得とCASAPSE-8の発現制御の関連.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第60回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamaguchi Masaru, Yokoyama Kouki, Ito Yuki, Miura Shuta, Chiba Mitsuru, Kashiwakura Ikuo.
2. 発表標題 The mitigative effects of Romiplostim, a recombinant c-mpl agonist, on the survival of mice exposed to lethal ionizing radiation.
3. 学会等名 The 3rd Educational Symposium on Radiation and Health by young scientists(ESRAH2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 三浦 柗太, 伊藤 優樹, 山口 平, 千葉 満, 柏倉 幾郎.
2. 発表標題 高線量放射線ばく露マウス血清中のmicroRNA 発現変化の被ばくマーカーとしての可能性の検討.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第59回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山口 平, 廣内 篤久, 横山 昂生, 千葉 満, 小村 潤一郎, 柏倉 幾郎.
2. 発表標題 致死線量放射線ばく露マウスに対するトロンボポエチン受容体作動薬の放射線緩和効果.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第59回大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 阿部悠, 三浦富智, 吉田光明, 氏家里紗, 黒須由美子, 柳亜希, 津山尚宏, 川村文彦, 藤岡来実, 稲葉俊哉, 神谷研二, 坂井晃.
2. 発表標題 低線量 線照射による細胞遺伝学的線量評価用線量応答曲線の作製.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第59回大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 放射線被ばくの検出方法	発明者 柏倉幾郎、中井雄治、山口平	権利者 国立大学法人弘前大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-223161	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 放射線被ばく治療剤及び放射線被ばく治療方法	発明者 柏倉幾郎 他6名	権利者 国立大学法人弘前大学
産業財産権の種類、番号 特許、特許第6150374号	取得年 2017年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

国立大学法人弘前大学大学院保健学研究科 放射線技術科学領域 柏倉研究室 http://www.hs.hirosaki-u.ac.jp/~kashiwakura/ 弘前大学大学院 保健学研究科 柏倉研究室 http://www.hs.hirosaki-u.ac.jp/~kashiwakura/

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	稲波 修 (INANAMI Osamu) (10193559)	北海道大学・獣医学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	渡邊 純 (WATANABE Jun) (10201188)	弘前大学・保健学研究科・教授 (11101)	
研究分担者	中井 雄治 (NAKAI Yuji) (10321788)	弘前大学・地域戦略研究所・教授 (11101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	吉野 浩教 (YOSHINO Hironori) (10583734)	弘前大学・保健学研究科・助教 (11101)	
研究分担者	細田 正洋 (HOSODA Masahiro) (30457832)	弘前大学・保健学研究科・講師 (11101)	
研究分担者	床次 眞司 (TOKONAMI Shinji) (80247254)	弘前大学・被ばく医療総合研究所・教授 (11101)	
研究分担者	山村 仁 (YAMAMURA Hitoshi) (10438228)	弘前大学・医学研究科・教授 (11101)	
研究分担者	山盛 徹 (YAMAMORI Tohru) (00512675)	北海道大学・獣医学研究院・准教授 (10101)	削除：平成29年11月9日
研究分担者	三浦 富智 (MIURA Tomisato) (20261456)	弘前大学・保健学研究科・准教授 (11101)	
研究分担者	千葉 満 (CHIBA Mitsuru) (20583735)	弘前大学・保健学研究科・講師 (11101)	
研究分担者	岩岡 和輝 (IWAOKA Kazuki) (70466051)	弘前大学・被ばく医療総合研究所・助教 (11101)	