

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04268

研究課題名(和文) ヒトがん細胞・正常細胞間における放射線誘発双方向シグナリングの研究

研究課題名(英文) Studies on radiation induced bidirectional response between cancer and normal cells

研究代表者

小西 輝昭 (Konishi, Teruaki)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子生命科学領域・グループリーダー(定常)

研究者番号：70443067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：放射線を直接照射された細胞だけでなく、その周辺の非照射細胞にまでも影響が表れるといった放射線誘発バystander効果がある。本課題は、放射線がん治療のがん患部と周辺正常組織の環境を可能な限り培養細胞で再現し、詳細な知見を得るために、単一細胞への照準・照射・追跡を可能にするマイクロビーム細胞照射装置SPICEを活用した。本課題において、照射がん細胞は周辺の正常細胞と双方向的なシグナル伝達によって照射されたがん細胞のDNA二本鎖切断修復の促進し、また、このような異種細胞間における防御的な細胞応答は、細胞膜のギャップ結合を介したシグナル伝達(GJIC)によって誘導されることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、放射線がん治療は、がん患部への線量集中性の向上などハード面の高度化の他、新規抗がん剤開発や免疫療法の併用など、患者の高いQOLを実現しつつある。本課題は、放射線がん治療におけるがん患部とその周辺組織における異種細胞間における生体応答について、培養細胞レベルで可能な限り模擬し、個々の細胞の照射・照準・観察を可能とするマイクロビーム照射技術を応用することで、単一細胞レベルでの異種細胞間における細胞応答解析を実現した。また、本研究課題の成果である異種細胞間特異的ながん細胞と正常細胞間における双方向なシグナル伝達による防御応答メカニズムは、放射線がん治療の高度化に向けて非常に重要な知見である。

研究成果の概要(英文)：The radiation-induced bystander effect (RIBE) is the phenomenon in which unirradiated cells exhibit irradiated effects as a result of signals received from nearby irradiated cells. In this project, we mimicked irradiation environment of the target cancer region and surrounding normal tissue in radiation cancer therapy to obtain in detailed information in single cell resolution. We adapted advanced microbeam irradiation technology, SPICE-NIRS microbeam, which enables one to target, irradiated and visualize the irradiated and surrounding cells. As for results, we found that the DNA double strand break repair pathway were upregulated in targeted cancer cells through bi-directional signaling between cancer cell-normal cell through gap junction inter-cellular communication.

研究分野：放射線生物学

キーワード：放射線がん治療 放射線生物学 放射線誘発バystander効果 マイクロビーム ギャップ結合 DNA二本鎖切断 シグナル伝達

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

主に、放射線の生物への作用は照射された細胞への線量付与に依存した生物効果として現れる。しかし、照射細胞の近傍の非照射細胞にもその影響が及び放射線誘発バイスタンダー効果 (Radiation Induced Bystander Effect; RIBE) が知られている。この RIBE は、低線量領域において、低線量リスクの観点から予想される線量依存的な生物効果以上に負の (有害な) 影響が起こりえるのではないかと懸念から様々な研究がおこなわれてきた。この RIBE を起こす要因となるバイスタンダー因子およびその伝搬経路についても世界的に研究がなされている。そのシグナル伝搬経路には、窒素酸化ラジカル (NO) などの培地介在性のバイスタンダー因子によって細胞損傷や細胞応答が誘発される培地介在性経路ならびに細胞膜間情報伝達 (GJIC) によるシグナルの授受がなされる経路の二つに大きく分類されている。一方で、さらに近年では、従来の照射細胞からバイスタンダー細胞へと誘発される RIBE とは逆方向のシグナル伝達の存在についても報告がなされている。つまり、非照射細胞より照射細胞へフィードバック作用がみられ、その結果照射細胞の放射線障害応答が軽減されるといった“レスキュー効果”を示唆する報告もある。つまり、RIBE は、一方向 (照射細胞から非照射細胞へ) ではなく、照射細胞とバイスタンダー細胞間における双方向的な細胞情報伝達機構であると考えられる。また、負の効果と考えられていたのに対して、細胞の生存を助ける正の効果と考えられるレスキュー効果は、防衛的な双方向シグナリングの結果である。

この RIBE を起点とするレスキュー効果は、細胞集団的な防衛応答機構の一つではないかと考えた。また、この正の効果は、低線量放射線照射だけでなく、高線量照射である放射線がん治療においても、報告が見られる。そこで、本課題では、放射線がん治療の高度化に資する基礎研究として、放射線がん治療におけるがん患部とその周辺正常組織を可能な限り細胞レベル (in vitro) で模擬することで、この細胞集団的な防衛応答メカニズムの解明を目的とした。

我々は、これまでに単一細胞レベルでの照射・照射・追跡を可能にするマイクロビーム細胞照射装置 SPICE の開発と高度化を行ってきた。この SPICE は、3.4MeV 陽子線 (線エネルギー付与 LET: 12 keV/um) を直径 2 μm 以下に集束し、陽子線 1 個から任意の数を細胞核、細胞質、またはその両方に“狙い撃ち”照射が可能な放射線発生装置である。また、SPICE は毎分 400 個の細胞に照射するだけでなく、細胞への照射・照射までのプロセスの自動化を実現した。本課題では、この SPICE の先端量子科学技術を活用し、そのアドバンテージを最大限に活かすことで、単一細胞レベルでの細胞集団的な防衛細胞応答メカニズムの解明を目的とした。

2. 研究の目的

放射線がん治療におけるがん患部の環境条件には、細胞集団的な防衛機構に大きく左右するいくつかの要因が考えられる。具体的には、照射される線量・線質や照射される細胞数以外にも、照射されたがん細胞とバイスタンダー正常細胞間や照射がん細胞とバイスタンダーがん幹細胞間といった細胞の種類の違いや、細胞密度や腫瘍中の酸素濃度などの細胞環境条件が考えられる。そこで、本研究課題では、放射線がん治療におけるがん患部とその周辺正常組織における照射条件・細胞種・環境を可能な限り模擬し、マイクロビーム照射技術を活用することで単一細胞レベルでの細胞応答解析を実現し、これまで単一細胞種間では見られなかった異種細胞間特異的な細胞間防衛メカニズムをより詳細に理解することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究課題は、陽子線マイクロビーム細胞照射装置 SPICE の世界トップレベルの装置性能を最大限活用した。それ以外には、高エックス線発生装置、重粒子線がん治療装置 HIMAC を用いて行った。本課題では、放射線がん治療におけるがん患部とその周辺正常組織における双方向シグナリングを解析にするにあたり (1) 細胞種間条件として、照射がん細胞とバイスタンダー正常細胞の共培養条件を用いた異種細胞種間におけるバイスタンダー効果、(2) バイスタンダー効果を受けた細胞からさらに周辺細胞への効果の伝搬といった二次バイスタンダー効果について、(3) 腫瘍内環境を模擬した低酸素下におけるバイスタンダー効果、(4) 放射線の分割照射条件の 4 つの条件に着目した研究項目を推進した。さらに、バイスタンダー応答メカニズムについては、(5) 細胞質損傷を起因とするバイスタンダーシグナル伝達経路についても実施した。

4. 研究成果

(1) 照射がん細胞とバイスタンダー正常細胞の共培養条件を用いた異種細胞種間におけるバイスタンダー効果

ヒト肺がん A549 細胞とこれを親株として、ヒストンタンパク質 H2BEGFP を安定的に発現する A549-H2BEGFP 株を作成し、また、ヒト肺正常 WI-38 細胞を用いた。A549-H2BEGFP 細胞と A549 細胞を共培養したがん細胞集団と A549-H2BEGFP 株と WI-38 株を共培養した異種細胞集団の 2 種類の試料を作成した。SPICE を用いて、細胞皿中心 1.6mm × 0.8mm にいる A549-H2BEGFP 細胞のみに陽子線 500 個を照射した。照射 1、4、8、16、24 時間後に細胞固定をし、ヒストンタンパク質 H2AX のリン酸化に対して免疫蛍光染色を行い、蛍光顕微鏡画像を取得し、細胞核当たりの H2AX 蛍光量を定量化した。蛍光顕微鏡画像は、前述した細胞照射領域を含む 1.6 × 1.6mm の領域を撮像し、1) 照射領域の照射 A549-H2BEGFP 細胞、2) 照射細胞と細胞間ギャップ結合を有するバイスタンダー細胞、3) 非照射領域のバイスタンダー A549-H2BEGFP

細胞、4) 非照射領域の A549 細胞 (もしくは正常細胞) について、解析を行った。その結果、照射がん細胞は、正常細胞が共培養されていることによって、その DNA 二本鎖切断修復が促進するといったレスキュー効果を報告した。バイスタンダーがん細胞の H2AX 量は、隣接する正常細胞によって、より長い時間誘発される。つまり、バイスタンダー正常細胞によってバイスタンダー効果が修飾されることを報告した (Kobayashi A et al., Mut Res, 2017)。 また、ギャップ結合間情報伝達によって誘導されていることを確認した (Kobayashi A et al, Radiat Prot Dosim, 2019)。細胞種環境は RIBE に大きく影響するだけでなく、異種細胞間における双方向的なシグナル伝達経路によって制御されていることを報告した。

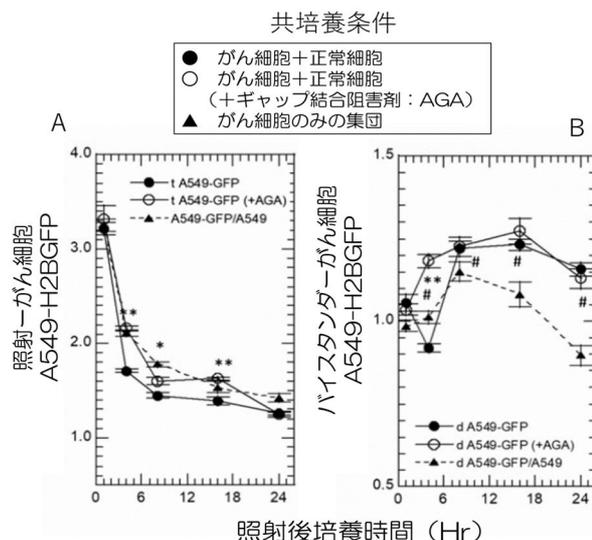


図1 照射がん細胞およびバイスタンダーがん細胞における H2AX 誘発量とその経時変化。A549-GFP がん細胞と WI38 正常細胞を共培養した条件 (●), これにギャップ結合阻害剤 (18 α -glycyrretinic acid, AGA) を添加した条件 (○), A549-GFP 細胞と A549 細胞のがん細胞のみの共培養条件 (▲) の三つの培養条件下において、照射がん A549-H2BGFP 細胞 (図 A) とバイスタンダー A549-H2BGFP 細胞 (図 B) の H2AX 誘発量の経時変化を示した。

(2) 被バイスタンダー効果細胞による二次バイスタンダー効果

ヒト肺がん A549 細胞およびヒト肺正常 WI-38 細胞を用いた。直径 30mm の細胞皿に約 30 万個の細胞を播種し、マイクロビームを用いて、729 か所を格子状 (290 μ m 間隔) に照射した。一回の照射で陽子線を各箇所 (290 μ m 間隔) に 90 個を照射した。これは、全体の約 0.15% の細胞が陽子線に照射された見積りとなり、細胞皿中のほとんどの細胞がバイスタンダー細胞である。これらを一次バイスタンダー細胞とし、照射 6 時間後に、細胞を回収し、DNA (染色体) 損傷の指標となる微小核形成率解析を行った。照射前に、バイスタンダー効果の培地介在性因子である窒素酸化物ラジカル (NO) の捕獲剤である carboxy-PTIO、または、ギャップ結合を経由する GJIC 経路の阻害剤である AGA を用いて、これらのバイスタンダー効果伝搬経路についても解析を行った。

その結果、単一種間における一次バイスタンダー効果は、A549 細胞ならびに WI-38 細胞の両方で誘発された。一次 A549 がんバイスタンダー細胞による二次バイスタンダー効果は、A549

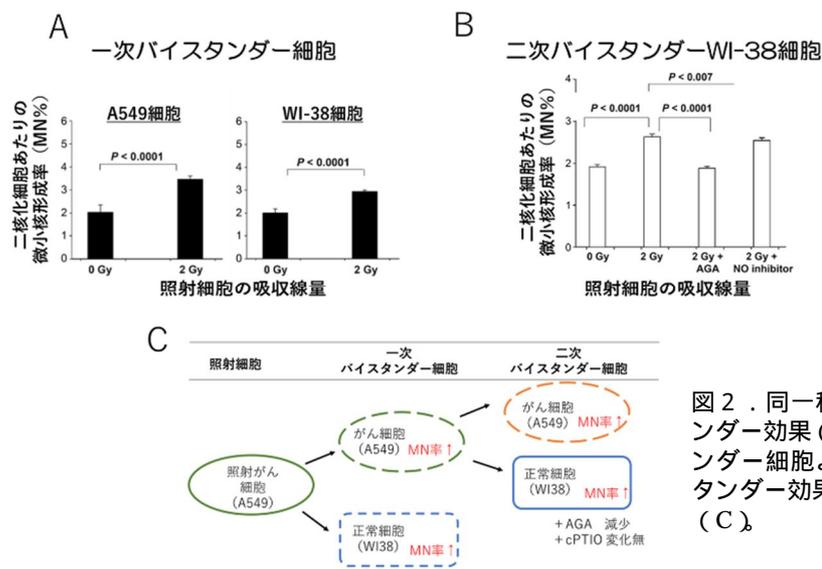


図2. 同一种間における一次バイスタンダー効果 (A) と A549 がんバイスタンダー細胞より伝搬された二次バイスタンダー効果 (B) の結果およびまとめ (C)。

と WI38 細胞の両方にバイスタンダー効果を誘発した。そして、WI-38 正常細胞への二次バイスタンダー効果はギャップ結合を阻害すると消滅抑制されるが、NO 捕獲剤を添加しても有意な減少は見られなかった。このことから、正常細胞への二次バイスタンダー効果は、GJIC が有意に働いている可能性が高いことが示唆された。この結果は論文にて発表した (Autsavarpromporn et al., Radiat Res 2019)。

(3) 腫瘍内環境を模擬した低酸素下におけるバイスタンダー効果

本年度は、放射線がん治療におけるがん患部・腫瘍環境の酸素 (O_2) 濃度に着目し、 O_2 下・低 O_2 下における放射線誘発バイスタンダー効果 (RIBE) について、研究を進展させた。また、この低酸素下 RIBE における細胞間ギャップ結合の伝搬経路 (GJIC) の寄与についても解析を行った。課題 (2) と同様に、ヒト肺がん A549 細胞およびヒト肺正常 WI-38 細胞を用い、マイクロビームを用いて、格子状 ($290 \mu\text{m}$ 間隔) に 729 か所、各箇所を陽子線を 90 個照射した。照射後から 6 時間通常の培養条件に細胞を戻し、 O_2 下または低 O_2 酸素下 (O_2 濃度 1%) の条件にて培養した。また、照射前に、GJIC 経路の阻害剤を用いて、RIBE 伝搬経路についても解析を行った。細胞を回収し、DNA (染色体) 損傷の指標となる微小核形成率の解析を行った。その結果、低 O_2 下のバイスタンダーがん細胞集団では、二動原体染色体頻度が増加したが、バイスタンダー正常細胞集団では、コントロールに比べて有意な増加は確認されなかった。一方で、バイスタンダー細胞のギャップ結合間情報伝達 (GJIC) を阻害すると、バイスタンダーがん細胞集団の微小核形成率が減少した。興味深いことに、バイスタンダー正常細胞集団の GJIC を阻害するとがん細胞集団とは逆に、微小核形成率の増加が見られた。これらの結果については、国際会議にて報告した (ICRR2019, Manchester)。

本研究結果は、低 O_2 環境下において GJIC が重要な役割を担っていることを示唆した。がん細胞と正常細胞の低 O_2 下 RIBE において、バイスタンダー因子の種類と伝搬経路また、それらの低 O_2 下における特異性など未だ不明である。今後も研究の継続および発展が必要である。

(4) バイスタンダー効果の分割照射による影響

ヒト肺がん A549 細胞およびヒト肺正常 WI-38 細胞を用いた。(2)(3) と同様に、マイクロビームを用いて、729 か所を格子状 ($290 \mu\text{m}$ 間隔) に照射した。一回の照射で陽子線を各箇所に 180 個照射する条件とこれを、24 時間の間隔を空けて 90 個ずつを 2 回にわけて照射する分割照射による効果を比較した。どちら条件も、全体の約 0.15% の細胞が陽子線に照射された見積りとなり、細胞皿中のほとんどの細胞がバイスタンダー細胞である。これらを一次バイスタンダー細胞とし、照射 6 時間後に、細胞を回収し、DNA (染色体) 損傷の指標となる微小核形成率解析を行った。照射前に、バイスタンダー効果の増地介在性因子である窒素酸化物ラジカル (NO) の捕獲剤である carboxy-PTIO、または、ギャップ結合を経由する GJIC 経路の阻害剤である AGA を用いて、これらのバイスタンダー効果伝搬経路についても解析を行った。

その結果、バイスタンダー A549 細胞に対する分割照射の方が、1 回照射条件に比べて、MN 形成率は低かった。このバイスタンダー A549 細胞とギャップ結合を形成させた二次バイスタンダー WI38 正常細胞においても、分割照射条件の方が、1 回照射条件にくらべて低い MN 形成率を示した。また、分割照射によるバイスタンダー効果は GJIC を阻害することで減少した。このことより、分割照射によって誘発されるバイスタンダー効果は、GJIC が大きく関与していることが示唆された。この結果は論文にて発表した (Autsavarpromporn et al., Radiat Res 2019)。

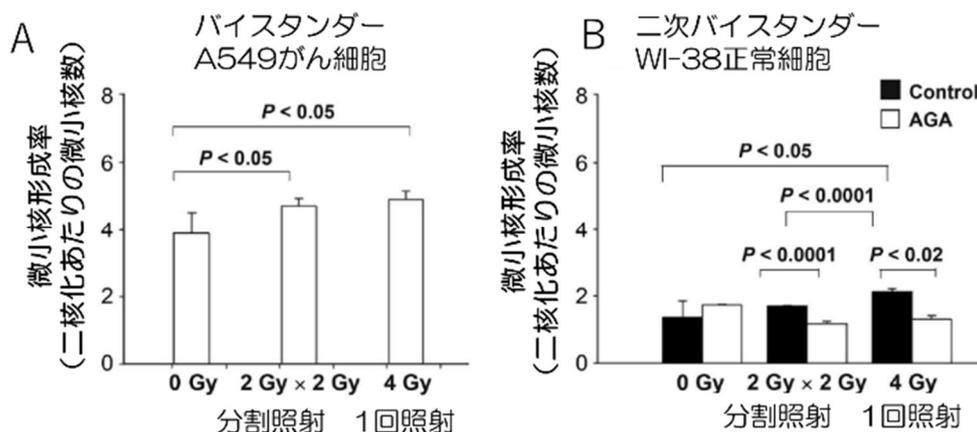


図3. 分割照射条件と一回照射条件でのバイスタンダー細胞への微小核誘発。A) はバイスタンダーがん細胞の MN 率であり、図 B) はバイスタンダーがん細胞と GJ を形成する (二次) バイスタンダー正常細胞に誘発された MN 形成率を示した。

SPICE で導入される陽子線の線エネルギー付与 (LET) はおよそ $12 \text{keV}/\mu\text{m}$ であるが、これより高い LET を示す炭素イオン ($\text{LET}: 70 \text{keV}/\mu\text{m}$) を用いて検討した。炭素イオンをグリオ

ブラストーマ T98G 細胞に照射し、ヒト正常 NB1RGB 細胞にあらわれる RIBE を検出した。その結果、2 Gy を 3 回照射した分割照射の方が、1 回の 6 Gy 照射より高い微小核形成率ならびに、HPRT 突然変異体頻度を示した。これは、陽子線の結果とは相反する結果であり、RIBE の線質依存性の一つと考えられた。また、炭素イオン照射による RIBE は、陽子線照射と同様に GJIC を阻害すると大きく減少した。分割照射においても GJIC が RIBE のシグナル因子伝搬に重要な役割を担っていることを示した。この結果は、すでに論文にて発表した (Autsavapromporn N et al., Radiat Res 2017)

(5) 細胞質損傷を起因とするバースタンダーシグナル伝達経路の解析

細胞核内 DNA は、放射線の生物効果の第一のターゲットである。一方で、細胞質損傷は、細胞核内 DNA 二本鎖切断修復機構や酸化ストレス応答経路の活性化を誘導する (Wang J and Konishi T, Cancer Sci, 2019; Konishi T et al., J Rad Canc Res, 2018)。つまり、細胞質損傷は、第一のターゲットの DNA 防御機構をサポートする第二のターゲットであると言える。このような細胞内情報伝達機構が、照射細胞とバースタンダー細胞の間においても起こるのではないかと考えた。そこで、SPICE を活用し、細胞質のみ、または細胞核のみに照射し、それらによって誘発されるバースタンダー効果とバースタンダー細胞内応答経路を明らかにすることとした。

細胞試料には、ヒト肺正常 MCF5 細胞を用いた。細胞皿には照射の 24 時間前に 1×10^4 個の細胞を播種した。1 細胞皿あたり 10 個の細胞の細胞核または細胞質に、50 個の陽子線を照射した。照射の 0.5 時間後から 6 時間後まで、バースタンダー細胞のミトコンドリア量と小胞体量の経時変化について、mito-tracker と ER-tracker を用いて測定した。その結果、細胞核照射のバースタンダー細胞は、ミトコンドリア量が約 2 倍増加するとともに、小胞体量も若干ではあるが増加傾向を示した。一方で、細胞質照射のバースタンダー細胞では、小胞体量が有意に増加したが、ミトコンドリア量の増加は確認できなかった (図 4)。照射細胞の小胞体の内腔に位置する Hsp70 ファミリーの分子シャペロンである BiP を siRNA でノックダウンすると、細胞核照射のバースタンダー細胞では、ROS 産生が抑制されるのに対して、細胞質照射のバースタンダー細胞では、BiP-siRNA なし (コントロール) と同レベルであり、小胞体量に影響されないことが示唆された。一方で、細胞核照射のバースタンダー細胞では、小胞体量の増加は確認されなかったが、ミトコンドリア中の電子伝達系を阻害する rotenone を添加すると、小胞体量に有意な増加した。一方で、細胞質照射のバースタンダー細胞では、小胞体量が増加し、rotenone を添加しても影響しなかった。

細胞質照射した細胞はバースタンダー細胞のミトコンドリア活性を誘導するのに対して、細胞核照射した細胞のバースタンダー細胞は、小胞体ストレス応答経路を経由してミトコンドリアが活性化することを報告した。(Dong C et al., Radiat Res, 2020)

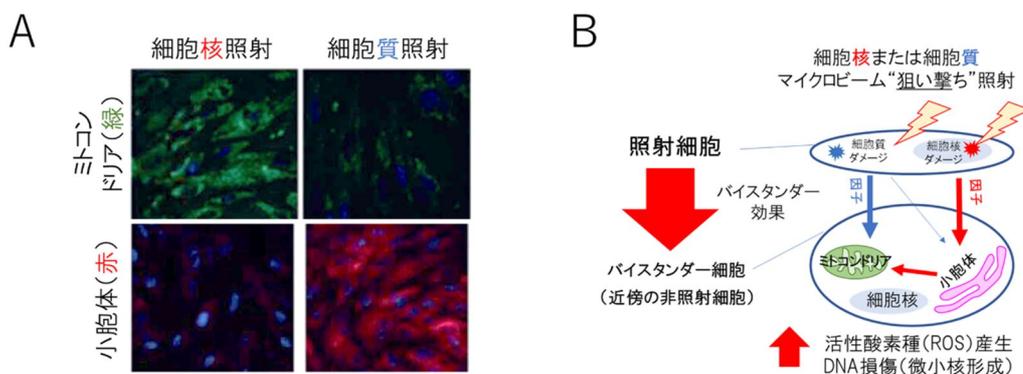


図 4. 細胞核照射した細胞のバースタンダー細胞には、ミトコンドリア量 (緑) 増加し、細胞質照射した細胞のバースタンダー細胞は、小胞体量 (赤) の増加した (図 A)。照射細胞の損傷部位によって、バースタンダー応答経路が異なる。細胞質照射した細胞はバースタンダー細胞のミトコンドリア活性を誘導するのに対して、細胞核照射した細胞のバースタンダー細胞は、小胞体ストレス応答経路を経由してミトコンドリアが活性化する (図 B)。

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 7件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Wang Jun, Konishi Teruaki	4. 巻 110
2. 論文標題 Nuclear factor (erythroid derived 2) like 2 antioxidative response mitigates cytoplasmic radiation induced DNA double strand breaks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 686 ~ 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13916	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 Dong Chen, Tu Wenzhi, He Mingyuan, Fu Jiamei, Kobayashi Alisa, Konishi Teruaki, Shao Chunlin	4. 巻 193
2. 論文標題 Role of Endoplasmic Reticulum and Mitochondrion in Proton Microbeam Radiation-Induced Bystander Effect	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 63 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RR15469.1	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 Kobayashi A, Autsavapromporn N, Ahmad T A F Tengku, Oikawa M, Homma-Takeda S, Furusawa Y, Wang J, Konishi T	4. 巻 183
2. 論文標題 BYSTANDER WI-38 CELLS MODULATE DNA DOUBLE-STRAND BREAK REPAIR IN MICROBEAM-TARGETED A549 CELLS THROUGH GAP JUNCTION INTERCELLULAR COMMUNICATION	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiation Protection Dosimetry	6. 最初と最後の頁 142 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rpd/ncy249	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 Autsavapromporn Narongchai, Liu Cuihua, Kobayashi Alisa, Ahmad Tengku Ahbrizal Farizal Tengku, Oikawa Masakazu, Dukaew Nahathai, Wang Jun, Wongnoppavichb Ariyaphong, Konishic Teruaki	4. 巻 191
2. 論文標題 Emerging Role of Secondary Bystander Effects Induced by Fractionated Proton Microbeam Radiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 211 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RR15155.1	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 Kobayashi Alisa, Konishi Teruaki	4. 巻 59
2. 論文標題 Radiation quality effects alteration in COX-2 pathway to trigger radiation-induced bystander response in A549 lung carcinoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 754-759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry065	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 Kobayashi Alisa, Tengku Ahmad Tengku Ahbrizal Farizal, Autsavapromporn Narongchai, Oikawa Masakazu, Homma-Takeda Shino, Furusawa Yoshiya, Wang Jun, Konishi Teruaki	4. 巻 803-805
2. 論文標題 Enhanced DNA double-strand break repair of microbeam targeted A549 lung carcinoma cells by adjacent WI38 normal lung fibroblast cells via bi-directional signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mrfmmm.2017.06.006	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 Autsavapromporn Narongchai, Liu Cuihua, Konishi Teruaki	4. 巻 188
2. 論文標題 Impact of Co-Culturing with Fractionated Carbon-Ion-Irradiated Cancer Cells on Bystander Normal Cells and Their Progeny	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 335~341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RR14773.1	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 Narongchai Autsavapornporn, Teruaki Konishi, Cuihua Liu, Noriko Usami, Tomoo Funayama, Edouard I. Azzam, Masao Suzuki	4. 巻 860
2. 論文標題 A correlation of long term effects and radiation quality in the progeny of bystander cells after microbeam radiations: The experimental study of radiotherapy for cancer risk mitigation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Conference Series	6. 最初と最後の頁 12026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) :10.1088/1742-6596/860/1/012026	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 Konishi Teruaki, Ohsawa Daisuke, Kobayashi Alisa, Oikawa Masakazu	4. 巻 68
2. 論文標題 PB-06 Advanced microbeam irradiation system for single cell analysis of defensive cellular response against radiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 i48 ~ i48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfz075	査読の有無 無
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29件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Teruaki Konishi
2. 発表標題 Recent Activities on SPICE-NIRS microbeam facility
3. 学会等名 Workshop on Proton beam technologies for biomedical applications, National University of Singapore/QST-iQLS
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Narongchai Autsavapromporn, Cuihua Liu, Alisa Kobayashi, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad, Teruaki Konishi
2. 発表標題 Hypoxia and proton microbeams: Role of gap junction communication in inducing bystander response on human lung cancer and normal human lung cells
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research2019, Manchester (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruaki Konishi, Alisa Kobayashi, Daisuke Ohsawa, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad, Narongchai Autsavapromporn, Masakazu Oikawa, Yoshiya Furusawa, Jun Wang
2. 発表標題 Enhanced DNA double-strand break repair by sequential microbeam irradiation of the nucleus and cytoplasm.
3. 学会等名 The 7th Asian Pacific Symposium on Radiation Chemistry, Shanghai (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小西 輝昭, 小林 亜利紗, 大澤 大輔, 及川 将一, Narongchai Autsavapromporn, Tengku Ahmad Fabriza Tengku Ahmad, Jun Wang
2. 発表標題 SPICE-NIRSマイクロビームが先導する放射線生物学 (Single Cell Radio-Biology)
3. 学会等名 量子生命科学研究会第2回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小西 輝昭, 小林 亜利紗, 大澤 大輔, 劉 翠華, 古澤 佳也, 及川 将一
2. 発表標題 SPICE-NIRS microbeam: マイクロビームのアドバンテージを活用した放射線生物研究
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 Narongchai Autsavapromporn, Alisa Kobayashi, Yoshiya Furusawa, Teruaki Konishi
2. 発表標題 The Importance of the Primary-and Secondary Bystander Responses Cross-Talk between Human Lung Cancer and Lung Normal Cells after Proton Microbeam Irradiation
3. 学会等名 5th International Symposium on Space Radiation and Particle Radiotherapy, Suzhou (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Teruaki Konishi, Daisuke Ohsawa, Alisa Kobayashi, Masakazu Oikawa
2. 発表標題 Advanced microbeam irradiation system for single cell analysis of defensive cellular response against radiation
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第62回シンポジウム、日本顕微鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Alisa Kobayashi, Teruaki Konishi, Daisuke Ohsawa
2. 発表標題 Analysis of radiation-induced bystander response between human normal cells and cancer cells using SPICE-NIRS microbeam
3. 学会等名 The Joint Workshop of QST-NIRS, CEA and IRSN
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Narongchai Autsavapromporn, Cuihua Liu, Alisa Kobayashi, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad, Teruaki Konish
2. 発表標題 Hypoxia and proton microbeams: Role of gap junction communication in inducing bystander response on human lung cancer and normal human lung cells
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research, International Congress of Radiation Research (ICRR2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruaki Konishi
2. 発表標題 Recent Activities on SPICE-NIRS microbeam facility
3. 学会等名 Workshop on Proton beam technologies for biomedical applications, National University of Singapore/QST-iQLS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Ohsawa, Alisa Kobayashi, Teruaki Konishi
2. 発表標題 Proton induced fluorescence microscopy of single living cells utilizing advanced microbeam irradiation system (SPICE)
3. 学会等名 ABiS Symposium Forefront and Future of Electron Microscopic Imaging
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daisuke Ohsawa, Alisa Kobayashi, Teruaki Konishi
2. 発表標題 Spatial distribution of DNA double-strand breaks from focused proton tracks in human cells following SPICE microbeam irradiation
3. 学会等名 3rd QST International Symposium on Quantum Life Science, Institute for Quantum Life Science, QST, 2019-12-04 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruaki Konishi, Alisa Kobayashi, Daisuke Ohsawa, Masakazu Oikawa
2. 発表標題 Advanced microbeam technology for single cell radiation biology
3. 学会等名 3rd QST International Symposium on Quantum Life Science, Institute for Quantum Life Science
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Alisa Kobayashi, Teruaki Konishi, Daisuke Ohsawa
2. 発表標題 Analysis of radiation-induced bystander response between human normal cells and cancer cells using SPICE-NIRS microbeam
3. 学会等名 The Joint Workshop of QST-NIRS, CEA and IRSN, QST-NIRS, 2019-10-29 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大澤大輔, 小林亜利紗, 小西輝昭
2. 発表標題 マイクロビーム照射細胞の蛍光画像解析マクロの開発と バイスタンダー研究への応用
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第33回大会, 一般社団法人日本宇宙生物科学会, 2019-09-21
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Ohsawa, Teruaki Konishi
2. 発表標題 Localized dose dependence of DNA double strand break region in human cells irradiated by SPICE microbeam
3. 学会等名 19th International Conference on Solid State Dosimetry (SSD19), International Solid State Dosimetry Organization (ISSDO), 2019-09-19 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nahathai Dukaew, Narongchai Autsavapromporn, Teruaki Konishi, Kongthawat Chairatvit, Noppamas Soonthornchareonnon
2. 発表標題 Radiosensitivity Enhancement by Eurycomalactone in Lung Adenocarcinoma via G2/M Cell Cycle Arrest Induction and Delay of DNA Double-strand Break Repair
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research, International Congress of Radiation Research (ICRR2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 亜利紗, 大澤 大輔, 小西 輝昭
2. 発表標題 COX-2を指標とした重粒子線誘発バイスタンダー応答における線質依存性の解析
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第33回大会, 一般社団法人日本宇宙生物科学会, 2019-09-21
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Alisa Kobayashi, Teruaki Konishi, Daisuke Ohsawa, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahamd
2. 発表標題 Radiation quality modulates NF- B mediated COX-2 expression in bystander cells
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research, International Congress of Radiation Research (ICRR2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruaki Konishi, Daisuke Ohsawa, Alisa Kobayashi, Masakazu Oikawa
2. 発表標題 Advanced microbeam irradiation system for single cell analysis of defensive cellular response against radiation
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第62回シンポジウム, 日本顕微鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小西 輝昭, 小林 亜利紗, 大澤 大輔, 及川 将一, Jun Wang
2. 発表標題 細胞質損傷を起因とした防御的細胞応答
3. 学会等名 日本宇宙生物科学会第33回大会, 一般社団法人日本宇宙生物科学会, 2019-09-21
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruaki Konishi, Alisa Kobayashi, Daisuke Ohsawa, Narongchai Autsavapornporn, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad, Masakazu Oikawa, Jun Wang
2. 発表標題 Activation of defensive cellular response triggered by microbeam induced cytoplasmic damage.
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research, International Congress of Radiation Research (ICRR2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小西 輝昭
2. 発表標題 マイクロビーム照射技術を活用したシングルセルバイオロジーへの展開
3. 学会等名 医療放射線技術研究会, 応用物理学会放射線分科会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名	Alisa Kobayashi, Narongchai Autsavapromporn, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad, Masakazu Oikawa, Shino Homma-Takeda, Yoshiya Furusawa, Jun Wang, Teruaki Konishi
2. 発表標題	Bystander WI-38 normal lung fibroblast cells modulate DNA double-strand break repair in microbeam-targeted A549 cells through gap junction intercellular communication
3. 学会等名	MICROS 2017, INFN-Laboratori Nazionali di Legnaro, 2017, Nov 7th (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	小西 輝昭, 小林 亜利紗, 大澤 大輔, 劉 翠華, 古澤 佳也, 及川 将一
2. 発表標題	SPICE-NIRS microbeam: マイクロビームのアドバンテージを活用した放射線生物研究
3. 学会等名	日本放射線影響学会, 第60回大会、千葉、2017年10月27日
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Teruaki Konishi, Jun wang, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad, Narongchai Autsavapromporn, Alisa Kobayashi, Masakazu Oikawa, Yoshiya Furusawa
2. 発表標題	Enhanced DSB repair triggered by cytoplasmic damage induced by proton microbeam irradiation Teruaki Konishi, Jun wang, Tengku Ahbrizal Farizal Tengku Ahmad, Narongchai Autsavapromporn, Alisa Kobayashi, Masakazu Oikawa, Yoshiya Furusawa
3. 学会等名	5th International Symposium on Space Radiation and Particle Radiotherapy, Sochow, Shianghai, 2017-05-26 (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	Narongchai Autsavapromporn, Alisa Kobayashi, Yoshiya Furusawa, Teruaki Konishi
2. 発表標題	The Importance of the Primary-and Secondary Bystander Responses Cross-Talk between Human Lung Cancer and Lung Normal Cells after Proton Microbeam Irradiation
3. 学会等名	5th International Symposium on Space Radiation and Particle Radiotherapy, Sochow, Shianghai, 2017-05-26 (国際学会)
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 Teruaki Konishi
2. 発表標題 SPICE-NIRS microbeam: Current developments and radiobiological studies
3. 学会等名 Biophysical Society of China (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小西 輝昭
2. 発表標題 SPICE-NIRSマイクロビームが先導する放射線生物学・医科学研究
3. 学会等名 ビーム物理研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	小林 亜利紗 (Kobayashi Alisa) (30773931)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子生命科学領域・研究員(任常) (82502)	
研究分担者	劉 翠華 (Liu Cuihua) (00512427)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 放射線障害治療研究部・主任研究員(任非) (82502)	
研究分担者	及川 将一 (Oikawa Masakazu) (10391301)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 物理工学部・研究統括(定常) (82502)	

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
研究協力者	アウサヴァポンポン ナロン チャイ (Autsavapromporn Narongchai)	チェンマイ大学・Faculty of Medicine・Assistant Professor	
研究協力者	テンクーアマード テンクーアブリ ザルファリザル (Tengku Ahmad Tengku Ahbrizal Farizal)	マレーシア原子力庁・Radiation Health and Safety Division・Senior Officer	
研究協力者	ワン ジュン (Wang Jun)	中国科学院・Key Laboratory of Ion Beam Bioengineering・ Professor	
研究協力者	シャオ チュンリン (Shao Chunlin)	フダン大学・Institute of Radiation Medicine・Professor	
研究協力者	古澤 佳也 (Furusawa Yoshiya)	量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・客員研 究員	