

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670556

研究課題名(和文) 酸素化休止期腫瘍細胞の感受性をも加味した局所腫瘍制御向上の試み

研究課題名(英文) An attempt to improve the possibilities of controlling local tumors through taking it into account to increase the sensitivity of oxyc quiescent tumor cells

研究代表者

増永 慎一郎 (Masunaga, Shin-ichiro)

京都大学・原子炉実験所・教授

研究者番号：80238914

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)： サリドマイドは腫瘍血管正常化の間に急性低酸素領域を解除し、局所腫瘍からの遠隔肺転移を抑えた。

p53が野生型及び変異型の腫瘍細胞を用いて、培養時の酸素濃度との関係を解析すると、常酸素下に比べ低酸素下培養では硼素-10の取込み量が有意に減少し、BSHよりもBPAの使用時に、p53変異型よりも野生型の腫瘍細胞において顕著に減少した。

HIF-1欠失腫瘍細胞を確立後、HIF-1の欠損はグルコース枯渇下培養下でのメトフォルミンに対する感受性を増強させ、低酸素下培養におけるメトフォルミンへの感受性を顕著に増強させる事、メトフォルミンを併用する固形腫瘍の放射線感受性を顕著に増強することが判明した。

研究成果の概要(英文)： Thalidomide released the acute hypoxia during tumor vascular normalization and suppressed distant lung metastasis from the local tumor.

Analysis of the relation with oxygen concentration during culturing using p53 wild-type and mutant tumor cells showed that the boron-10 uptake was significantly reduced in hypoxic culture compared with under normal oxygen and also markedly reduced in wild type tumor cells than in p53 mutant cells especially when BPA was used compared with BSH.

After establishment of HIF-1 deficient tumor cells, deficiency of HIF-1 was shown to enhance the sensitivity to metformin in culture under glucose depletion, markedly enhance the sensitivity to metformin in hypoxic culture, and remarkably improve the radio-sensitivity of solid tumor through combination with metformin.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード： 休止期腫瘍細胞 酸素化休止期腫瘍細胞 低酸素領域 腫瘍内微小環境 中性子捕捉療法 サリドマイド p53 status メトフォルミン

1. 研究開始当初の背景

(1) *in vivo* 固形腫瘍内での感受性を得ようとする細胞集団が、非常に治療抵抗性であり、治療法自体の有効性・有用性を決定づけるデータが得られないので、固形腫瘍内休止期(Q)細胞、さらには、固形腫瘍内の酸素化されたQ腫瘍細胞の感受性を選択的に検出可能なアッセイ法を用いる事ができるという事自体も含んで、革新的であり画期的と考える。即ち、感受性を検出しようとする治療抵抗性のQ腫瘍細胞の制御が可能であれば、局所腫瘍全体の制御向上へと直接に反映させる事が可能となる。中でも、中性子捕捉療法施行時に必須となる¹⁰B化合物をQ腫瘍細胞分画に可能な限り効率よく分布させる試みは、初めての試みであり、中性子捕捉療法による局所腫瘍制御効果を飛躍的に向上させ、有用な手法が見つかり臨床現場に適応可能な場合には、現在、承認医療から高度先進医療化を目指す臨床試験が展開されている中性子捕捉療法の普及にとっても、なお一層のはずみ加わることとなる。

(2) さらに最近の我々の解析では、酸素化Q腫瘍細胞分画では、固形腫瘍内の全体としてのQ腫瘍細胞分画よりもDNA損傷からの回復現象がさらに大きく、休止期腫瘍細胞の“休止性(Quiescent status)”という特徴、という2つの特性より、いわゆる癌幹細胞との共通点も見いだされている。即ち、これまで明らかとなっている腫瘍内のQ腫瘍細胞分画と低酸素領域との密接な関連に加えて、Q腫瘍細胞分画と癌幹細胞分画との関連も推定され、Q腫瘍細胞分画の制御が癌幹細胞分画の制御にも繋がる可能性も十分予見され得る。

(3) 一方、腫瘍血管の内皮細胞のVEGF (Vascular endothelial growth factor)やVEGF受容体を標的とするBevacizumab投与などの血管新生阻害処置が「腫瘍血管正常化」を誘導する事が広く知られている。その「腫瘍血管正常化」期間中に、固形腫瘍内Q腫瘍細胞の感受性を選択的に検出する我々の手法を適応した解析では、腫瘍内の急性低酸素領域が効率的に解除される事が明らかとなっている。さらには、腫瘍のシグナル伝達を阻害する事によって間接的にVEGFを標的とする、PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase)を介するtyrosine kinase receptor signalingの阻害効果を有するウォルトマンニンの投与でも同じく「腫瘍血管正常化」の期間が認められ、さらにはこの期間内に腫瘍内の急性低酸素領域が解除される事もすでに明らかとなっている。従って、治療抵抗性Q腫瘍細胞の感受性向上のための腫瘍内酸素化状況の操作処置にこれらの手法も加えて検索し、もし腫瘍のシグナル伝達阻害処置が有用である事が明らかとなった際には、この処置自体にすでに抗腫瘍効果があるために、極めて有用な局所腫瘍制御処置になり得る可能性もあると考える。

2. 研究の目的

(1) 通常の癌治療(放射線治療及び多くの抗癌剤治療)においては、Q腫瘍細胞の感受性は全腫瘍(P+Q)細胞に比べて低く、DNA損傷からの回復能が大きく、不均一で乏しい血管分布のために低酸素分画も大きく十分な量の薬剤を均一に分布させる事が困難で、増殖期(P)腫瘍細胞に比べて制御が困難であり、放射線治療や抗癌剤投与後の癌再発の原因の一つに、制御されなかったQ腫瘍細胞の残存が挙げられている。そこで我々は、担腫瘍マウスへの連続的BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine)の投与によるQ腫瘍細胞

の同定と、個々の腫瘍細胞における小核分析またはアポトーシス分析を組み合わせたDNA損傷処置に対するQ腫瘍細胞の感受性を選択的に検出する独自の手法を用いて、*in vivo*状態でのQ腫瘍細胞の特性を推定ではなく具体的なデータとして獲得してきた。その結果、推定されてきたQ腫瘍細胞の特性がすべて確認され、さらにその低酸素分画は(P+Q)腫瘍細胞と比べてはるかに大きい、決して100%が低酸素ではなく、100%よりも有意に小さい事も明らかになった。

そこで2-nitro-imidazole系低酸素細胞増感剤のピモニダゾールとピモニダゾールに対する単クローン抗体を用いた低酸素領域の細胞の識別法を、上記のQ腫瘍細胞の選択的的感受性検出法に組み合わせた独自の手法をさらに開発し、Q腫瘍細胞内の低酸素ではない(=酸素化された)分画の放射線感受性を選択的に検出する手法も世界で初めて確立できた。他方、腫瘍血管の一時的攣縮を原因とする急性低酸素領域を解除するニコチンアミド投与や担腫瘍マウスをカーボジェンガス(95%O₂+5%CO₂)還流装置に飼養する処置などによって、Q腫瘍細胞分画の低酸素領域は栄養血管から遠くにある事によって生じる慢性低酸素領域が主体である事も明らかになった。

(2) 局所腫瘍の制御には、それに含まれる治療抵抗性の腫瘍細胞分画の制御が極めて重要であり、原因により制御され得ない際には再発の大きな原因となる。治療抵抗性腫瘍細胞の代表であるQ腫瘍細胞は、別の治療抵抗性腫瘍細胞でもある低酸素細胞とも深い関連を有する事が上記のように明らかになっており、Q腫瘍細胞の制御の可否が、局所腫瘍全体の制御の可否に直接繋がる事は明白である。そこで、Q腫瘍細胞及び酸素化Q腫瘍細胞の感受性を選択的に*in vivo*状態で検出できる独自に開発した手法を駆使し、癌治療による局所腫瘍全体の制御に直接関わるQ腫瘍細胞の感受性を出来る限り向上させ得る手法の検索を目的とする。他方、研究代表者が所属する部局のみで施行される中性子捕捉療法時に、その局所腫瘍制御効果を決定付ける病変部腫瘍に選択的に分布するべき¹⁰B化合物が、これまでの我々の解析ではQ腫瘍細胞や低酸素腫瘍細胞には分布しがたいので、上述の腫瘍内酸素化状況を操作する併用処置を駆使する事によって、¹⁰B化合物からの¹⁰BをQ腫瘍細胞分画に可能な限り効率よく分布させる事にも挑戦する。

3. 研究の方法

(1) 実験用マウスに作成された固形腫瘍に対して、放射線照射、抗癌剤投与、または両者を併用する化学放射線療法のような通常の癌治療法に、単回および連続的ニコチンアミドまたはMisonidazoleのような2-nitro-imidazole系低酸素細胞増感剤投与、低温度温熱処置、血管新生阻害処置、腫瘍のシグナル伝達阻害処置などの腫瘍内酸素化状況を操作する処置を組み合わせ、Q腫瘍細胞、ピモニダゾール非標識Q腫瘍細胞、(P+Q)腫瘍細胞、ピモニダゾール非標識(P+Q)腫瘍細胞、の各々の腫瘍細胞分画における感受性を、我々が開発した手法を駆使して、選択的に検出する。

(2) 実験用マウスに作成された固形腫瘍に対する癌治療法に組み合わせる処置として、腫瘍内酸素化状況を操作する処置ではなく、大きな低酸素領域を有するというQ腫瘍細胞分画の特性を利用して、Tirapazamineのような低酸素細胞

毒の投与を組み合わせ、Q 腫瘍細胞、ピモニダゾール非標識 Q 腫瘍細胞、(P+Q)腫瘍細胞、ピモニダゾール非標識(P+Q)腫瘍細胞、の各々の腫瘍細胞分画における感受性を、我々が開発した手法も駆使して、選択的に検出する。

(3) 実験用マウスに作成された固形腫瘍に対する癌治療法として中性子捕捉療法を用い、熱中性子との捕捉反応を起こすために必須となる¹⁰B を、可能な限り多量に Q 腫瘍細胞分画に分布させるために、上述の(1)、(2)で用いられる処置を組み合わせ、Q 腫瘍細胞、ピモニダゾール非標識 Q 腫瘍細胞、(P+Q)腫瘍細胞、ピモニダゾール非標識(P+Q)腫瘍細胞、の各々の腫瘍細胞分画における感受性を、我々が開発した手法も駆使して、選択的に検出する。

(4) 実験用マウスの固形腫瘍に対する癌治療法施行が引き起こした腫瘍細胞の DNA 損傷からの回復がかなり大きい Q 腫瘍細胞及びピモニダゾール非標識 Q 腫瘍細胞の感受性を出来る限り高めるために、(1)、(2)、(3)で用いられる組み合わせ処置を癌治療法施行直後に行い、癌治療が引き起こした DNA 損傷からの回復を効率よく抑える事ができる組み合わせ処置法を検索する。

4. 研究成果

(1) 腫瘍血管の内皮細胞の VEGF (Vascular endothelial growth factor)や VEGF 受容体を標的とする Bevacizumab 投与などの血管新生阻害処置が「腫瘍血管正常化」を誘導する事が広く知られている。その「腫瘍血管正常化」期間中に、固形腫瘍内 Q 腫瘍細胞の感受性を選択的に検出する我々の手法を適応した解析では、腫瘍内の急性低酸素領域が効率的に解除される事がすでに明らかとなっている。さらには、腫瘍のシグナル伝達を阻害する事によって間接的に VEGF を標的とする、PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase)を介する tyrosine kinase receptor signaling の阻害効果を有するウォルトマンニンの投与でも同じく「腫瘍血管正常化」の期間が認められ、さらにはこの期間中に腫瘍内の急性低酸素領域が解除される事も我々の手法によって明らかとなった。さらには、「腫瘍血管正常化」を引き起こす事が報告されていたサリドマイドを用いて解析したところ、ウォルトマンニンの場合と同様に、「腫瘍血管正常化」の期間中に急性低酸素領域が解除されることが明らかとなっており、さらには、局所腫瘍からの遠隔肺転移も抑えられた。治療抵抗性 Q 腫瘍細胞の感受性向上のための腫瘍内酸素化状況の操作処置にこれらの手法も加えて検索し、もし腫瘍のシグナル伝達阻害処置が有用である事が明らかとなった場合には、この処置自体にすでに抗腫瘍効果があるために、極めて有用な局所腫瘍制御処置になり得る可能性もある。

(2) 他方、固形腫瘍内 Q 腫瘍細胞の感受性を加味した局所腫瘍制御に及ぼす腫瘍細胞の p53 status の影響をさらに詳しく解析し、γ線照射後に見られる回復現象が p53 変異腫瘍細胞ではほとんど認めない事、Q 腫瘍細胞分画で顕著にみられた回復現象が、高 LET(Linear energy transfer)放射線照射や原子炉熱中性子線ビーム照射によって、効率よく抑えられる事が明らかとなった。さらには、BNCT に必須とされる¹⁰B 化合物からの¹⁰B の分布効率も腫瘍細胞の p53 status に影響されることも判明した。

(3) *in vitro* の培養細胞において、p53 が野生型及

び変異型の腫瘍細胞を用いて、中性子捕捉化合物との共培養時の酸素濃度との関係を解析したところ、常酸素下に比べ低酸素下培養では、¹⁰B の取込み量は有意に減少し、中性子捕捉化合物として BSH (Sodium mercaptoundecahydrododecaborate-¹⁰B)よりも、BPA (L-para-Boronophenyl alanine-¹⁰B)を使用した際に、この低下が顕著であり、p53 変異型よりも、野生型の腫瘍細胞において顕著に減少した。さらに、常酸素下培養では、BSH よりも BPA からの¹⁰B が、低酸素下培養では、BPA よりも BSH からの¹⁰B が、培養腫瘍細胞内に有意に多く取り込まれた。以上より、P53 が変異していることが多い腫瘍組織においては、野生型の正常組織と比べると、¹⁰B の取込み能の低い低酸素腫瘍細胞の影響を比較的抑えられることとなり、多少ではあるがより均一に¹⁰B が分布できていると考えられ、低酸素状況下での¹⁰B 分布を考慮すると、BSH を用いた方がより有用と考えられた。

(4) 他方、HIF-1αを knock-out したマウス扁平上皮癌 SCCVII 腫瘍細胞を確立させ、培養状態及び固形腫瘍作成後のメトフォルミンに対する感受性に関して解析したところ、HIF-1αの欠損が、グルコース枯渇下培養状態下でのメトフォルミンに対する感受性を増強させ、常酸素下と比べると低酸素下培養においてメトフォルミンに対する感受性を顕著に増強させることが明らかとなった。さらには、HIF-1αの欠損が、メトフォルミンを併用した固形腫瘍への放射線照射による殺腫瘍細胞効果を顕著に増強することも明らかとなった。以上より、腫瘍細胞の HIF-1αの欠損が、グルコース枯渇下や低酸素下におけるメトフォルミンの抗腫瘍効果の増強に繋がることが初めて明らかとなり、抗腫瘍効果を損ねると考えられている腫瘍内微小環境の影響を克服するための新たなヒントを垣間見ることができた。

(5) 上記の如く興味深い所見を得ることができたが、平成 27 年度に引き続き、平成 28 年度も、所属部局における研究用原子炉の運転がなかったために、原子炉からの中性子線ビームを用いた実験は施行不可であった。平成 29 年度からは、研究炉運転の再開が予定されているので、是非とも施行し、局所腫瘍制御と遠隔転移抑制の同時達成を目的とする BNCT を含めた癌治療法の最適化を目指す本来の研究目標に、立ち向かいたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 19 件)

1. Masunaga S, Tatebe H, Nishimura Y, Tano K, Sanada Y, Moriwaki T, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Kondo N, Maruhashi A and Ono K. The effect of oxygen pressure during incubation with a ¹⁰B-carrier on ¹⁰B uptake capacity of cultured p53 wild-type and mutated tumor cells - Dependency on the p53 status of tumor cells and the type of ¹⁰B-carrier. Int J Radiat Biol. 2016 Apr;92(4):187-94. doi: 10.3109/09553002.2016.1137104. Epub 2016 Feb 18.
2. Watanabe T, Hattori Y, Ohta Y, Ishimura M, Nakagawa Y, Sanada Y, Tanaka H, Fukutani S, Masunaga S, Hiraoka M, Ono K, Suzuki M, Kirihata M. Comparison of the pharmacokinetics between L-BPA and L-FBPA using the same administration dose and

- protocol: a validation study for the theranostic approach using [¹⁸F]-L-FBPA positron emission tomography in boron neutron capture therapy. *BMC Cancer*, (2016) 16:859-868. DOI 10.1186/s12885-016-2913 -x.
3. Moriwaki T, Okamoto S, Sasanuma H, Nagasawa H, Takeda S, Masunaga S, Tano K. Cytotoxicity of tirapazamine (3-amino-1, 2, 4-benzotriazine-1, 4-dioxide)-induced DNA damage in chicken DT40 cells. *Chem Res Toxicol*. 2017 Feb 20;30(2):699-704. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00417. Epub 2016 Dec 27.
 4. 増永慎一郎、鈴木 実、田野恵三、真田悠生、小野公二、「臓器温存治療を目指して」治療生物学のおよび放射線治療医の視点から見た中性子捕捉療法の特徴、日本口腔腫瘍学会誌、28巻3号、134～147頁、2016.
 5. Masunaga S, Uzawa A, Hirayama R, Matsumoto Y, Sakurai Y, Tanaka H, Tano K, Sanada Y, Suzuki M, Maruhashi A, Ono K. The effect of *p53 status* of tumor cells on radio-sensitivity of irradiated tumors with carbon-ion beams compared with γ -rays or reactor neutron beams. *World J Oncol*, 6(4):398-409, 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.14740/wjon941w>.
 6. Sakurai Y, Tanaka H, Kondo N, Kinashi Y, Suzuki M, Masunaga S, Ono K and Maruhashi A. Development of a dual phantom technique for measuring the fast neutron component of dose in boron neutron capture therapy. *Med Phys*. 2015 Nov;42(11):6651-7. doi: 10.1118/1.4934243.
 7. Fujimoto N, Tanaka H, Sakurai Y, Takata T, Kondo N, Narabayashi M, Nakagawa Y, Watanabe T, Kinashi Y, Masunaga S, Maruhashi A, Ono, K, Suzuki M. Improvement of depth dose distribution using multiple-field irradiation in boron neutron capture therapy. *Appl Radiat Isot*. 2015 Dec;106:134-8. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.07.041. Epub 2015 Jul 30.
 8. Sakurai Y, Tanaka H, Takata T, Fujimoto N, Suzuki M, Masunaga S, Kinashi Y, Kondo N, Narabayashi M, Nakagawa Y, Watanabe T, Ono K, Maruhashi A. Advances in boron neutron capture therapy (BNCT) at kyoto university - From reactor-based BNCT to accelerator-based BNCT. *Journal-Korean Physical Society* 07/2015; 67(1):76-81. DOI:10.3938/jkps.67.76.
 9. 増永慎一郎、「腫瘍生物学の視点から」特集ホウ素中性子捕捉療法：BNCT、*A Journal of Radioisotopes and Radiation Researches*, 64(1), 69-79, 2015.
 10. 真田悠生、森脇隆宏、田野恵三、増永慎一郎、腫瘍内環境とがん細胞増感の試み、*放射線生物研究 (Radiation Biology Research Communications)*, 50(2), 148-172, 2015.
 11. Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, Tano K, Suzuki M, Kondo N, Narabayashi M, Nakagawa Y, Watanabe T, Maruhashi A, Ono K. The dependency of compound biological effectiveness factors on the type and the concentration of administered neutron capture agents in boron neutron capture therapy. *Springer Plus* 2014 3:128. doi:10.1186/2193-1801-3-128.
 12. Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Masunaga S, Mitsumoto T, Kinashi Y, Kondo N, Narabayashi M, Nakagawa Y, Watanabe T, Fujimoto N, Maruhashi A, Ono K. Evaluation of thermal neutron irradiation field using a cyclotron-based neutron source for alpha autoradiography. *Appl.Radiat.Isotopes* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.01.011>.
 13. Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Masunaga S, Kinashi Y, Kondo N, Ono K and Maruhashi A. Dose estimation for internal organs during boron neutron capture therapy for body-trunk tumors. *Appl.Radiat.Isotopes* (2014) <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.03.005>
 14. Yanagie H, Higashi S, Seguchi K, Ikushima I, Fujihara M, Nonaka Y, Oyama K, Maruyama S, Hatae R, Suzuki M, Masunaga S, Kinashi T, Sakurai Y, Tanaka H, Kondo N, Narabayashi M, Kajiyama T, Maruhashi A, Ono K, Nakajima J, Ono M, Takahashi H, Eriguchi M. Pilot clinical study of boron neutron capture therapy for recurrent hepatic cancer involving the intra-arterial injection of a ¹⁰BSH-containing WOW emulsion. *Appl Radiat Isot*. 2014 Jan 30. pii: S0969-8043(14)00021-9. doi: 10.1016/j.apradiso.2014.01.014.
 15. Tada R, Uto Y, Masunaga S, Kinashi Y, Ono K, Hori H. An NDT Study of a Boron Tracedrug UTX-51 for Glycated BSA as an AGE Model. *Anticancer Res*, 34(8): 4503-4507, 2014.
 16. Okamoto S, Narita T, Sasanuma H, Takeda S, Masunaga S, Bessho T, Tano K. Impact of DNA repair pathways on the cytotoxicity of piperlongumine in chicken DT40 cell-lines. *Genes & Cancer*, 5(7-8), 285-292, July 2014.
 17. Hattori Y, Kusaka S, Mukumoto M, Ishimura M, Ohta Y, Takenaka H, Uehara K, Asano T, Suzuki M, Masunaga S, Ono K, Tanimori S, Kirihata M. Synthesis and in vitro evaluation of thiododecaborated α , α -cycloalkylamino acids for the treatment of malignant brain tumors by boron neutron capture therapy. *Amino Acid*, 46(12), 2715-2720, 2014. DOI 10.1007/s00726-014-1829-5.
 18. Masunaga S, Sanada Y, Moriwaki T, Tano K, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Kondo N, Narabayashi M, Watanabe T, Nakagawa Y, Maruhashi A, Ono K. Significance of Fractionated Administration of Thalidomide Combined With γ -Ray Irradiation in Terms of Local Tumor Response and Lung Metastasis. *World J Oncol*. 5(4):155-165, 2014, doi: <http://dx.doi.org/10.4021/wjon855w>
 19. Iwagami T, Ishikawa Y, Koshizaki N, Yamamoto N, Tanaka H, Masunaga S, Sakurai Y, Kato I, Iwai S, Suzuki M, Yura Y. Boron carbide particle as a boron compound for boron neutron capture therapy. *J Nucl Med Radiat Ther*, 5 (2014) 177. Doi: 10.4172/2155-9619.1000177.
- 【学会発表】(計33件)**
1. Masunaga S, Sanada Y, Moriwaki T, Tano K, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Narabayashi

- M, Watanabe T, and Ono K. Significance of fractionated administrations of thalidomide combined with γ -ray irradiation from the viewpoint of local tumor response and lung metastasis. Presented at the 2016 Annual Meeting of the American Roentgen Ray Society, Apr 17-22, 2016, Washington DC, USA.
2. Masunaga S, Tano K, Sanada Y, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Kondo N, Narabayashi M, Watanabe T, Nakagawa Y, Maruhashi A, and Ono K. The effect of fractionated administration of thalidomide at γ -ray irradiation on tumor response and lung metastasis. Presented at the International Conference on Translational Research in Radiation Oncology – Physics for Health in Europe 2016, Geneva, Switzerland, Feb 15-19, 2016.
 3. Masunaga S, Tatebe H, Nishimura Y, Tano K, Sanada Y, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Kondo N, Watanabe T, Takata T, Fujimoto N, Maruhashi A, Ono K. Effect of oxygen pressure during incubation with a ^{10}B -carrier on ^{10}B uptake capacity of cultured *p53 wild-type* and *mutated* tumor cells with reference to dependency on p53 status of tumor cells and types of ^{10}B -carriers. Presented at the 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, October 2-7, 2016, Columbia, Missouri, USA.
 4. Takeuchi K, Kawabata S, Futamura G, Hiramatsu R, Kuroiwa T, Hattori Y, Kirihata M, Tanaka H, Sakurai Y, Masunaga S, Ono K, Miyatake S. Evaluation of BSH containing Kojic acid (KA-BSH) as a novel agent for boron neutron capture therapy. Presented at the 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, October 2-7, 2016, Columbia, Missouri, USA.
 5. Masunaga S, Tano K, Sanada Y, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Maruhashi A, Ono K. Radiosensitivity and Capacity to Recover from Radiation-Induced Damage in Pimonidazole-Unlabeled Oxygenated Intratumor Quiescent Cells Depend on *p53 Status* of Tumor Cells. Presented at the 58th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Sep 25 - 28, 2016, Boston, MA, USA.
 6. Kadoda K, Moriwaki T, Fujiike H, Tsuda M, Sasanuma H, Takada Y, Ide H, Takeda S, Masunaga S, Tano K. Anti-diabetic biguanide drugs, metformin and phenformin have genotoxicity upon glucose deprivation in chicken DT40 cells. Presented at The 10th 3R Symposium, Nov.13-17, 2016, Hotel Ichihata, Matsue city, Shimane, Japan.
 7. 増永慎一郎、腫瘍内微小環境とハイパーサーミア、第18回関西ハイパーサーミア研究会、特別講演I、2016年6月26日、京都
 8. 増永慎一郎、櫻井良憲、鈴木実、田中浩基、丸橋晃、田野恵三、真田悠生、近藤夏子、渡邊翼、高田卓志、小野公二、抗腫瘍効果から見た中性子捕捉療法の治療生物学的解釈、第45回放射線による制癌シンポジウム、2016年7月15日、大阪
 9. 増永慎一郎、BNCT を含む放射線治療において腫瘍内酸素状況が及ぼす局所制御率と肺転移能への影響、第13回日本中性子捕捉療法学会学術大会、教育講演、2016年8月6日、東京
 10. 増永慎一郎、櫻井良憲、鈴木実、田中浩基、田野恵三、近藤夏子、渡邊翼、真田悠生、高田卓志、玉利勇樹、丸橋晃、小野公二、治療生物学的および放射線腫瘍学的視点から見たホウ素中性子捕捉療法の特性、第19回癌治療増感研究シンポジウム、次世代がん治療を創ろう～高精度放射線・粒子線・創薬・免疫・温熱～、シンポジウム(セッション 1-1) 最先端の粒子線治療、2017年2月3-4日、奈良
 11. 真田悠生、田野恵三、増永慎一郎、低グルコース環境における腫瘍細胞の放射線抵抗性獲得について、第19回癌治療増感研究シンポジウム、次世代がん治療を創ろう～高精度放射線・粒子線・創薬・免疫・温熱～、シンポジウム(セッション 3-2) 最先端の粒子線治療、2017年2月3-4日、奈良
 12. Masunaga S, Tano K, Sanada Y, Moriwaki T, Ono K. Characteristics of the response of intratumor quiescent (Q) cells to irradiation, referring to recruitment from Q to proliferating state. Presented at the 15th International Congress of Radiation Research (ICRR), May. 25- 29, 2015, Kyoto, Japan.
 13. Masunaga S, Tatebe H, Nishimura Y, Tano K, Sanada Y, Moriwaki T, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Maruhashi A, Ono K. The effect of oxygen pressure during incubation with a ^{10}B -carrier on ^{10}B uptake capacity of cultured *p53 wild-type* and *mutated* tumor cells. Presented at the 15th International Congress of Radiation Research (ICRR), May. 25- 29, 2015, Kyoto, Japan.
 14. Moriwaki T, Okamoto S, Sasanuma H, Nagasawa H, Takeda S, Masunaga S, Tano K. Characteristics of Differential Cytotoxicity Profile of Tirapazamine between Normoxia and Hypoxia. Presented at the 15th International Congress of Radiation Research (ICRR), May. 25- 29, 2015, Kyoto, Japan.
 15. Masunaga S, Tano K, Sanada Y, Moriwaki T, Ono K. Characteristics of the response of intratumor quiescent (Q) cells to irradiation, referring to recruitment from Q to proliferating state. Presented at the Symposium (T2-4-2 Cell Cycle Regulation in Radiotherapy) of the 15th International Congress of Radiation Research (ICRR), May. 25- 29, 2015, Kyoto, Japan.
 16. 増永慎一郎、西村恭昌、平岡真寛、小野公二、マイルドハイパーサーミアの腫瘍生物学的特性解析と局所腫瘍制御への応用、第32回日本ハイパーサーミア学会学術大会、「ハイパーサーミアにおける基礎研究：現状と将来への展望」(シンポジウム1) 2015年9月4-5日、大阪
 17. 増永慎一郎、治療生物学的および放射線治療医的視点から見た中性子捕捉療法の特性、第34回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会、「臓器温存治療を目指して」(シンポジウム4) 2016年1月21-22日、横浜
 18. 真田悠生、田野恵三、増永慎一郎、腫瘍細

- 胞のメトフォルミン感受性について HIF-1 α 欠損が及ぼす効果、第 18 回癌治療増感研究シンポジウム、変貌する放射線治療法～物理・化学・生物学増感法のリミックスと免疫学のコラボレーション～、2016 年 2 月 5 - 6 日、奈良
19. Masunaga S, Sakurai Y, Tano K, Tanaka H, Suzuki M, Kondo N, Narabayashi M, Watanabe T, Nakagawa Y, Maruhashi A, Ono K. Significance of Combined Treatment with Bevacizumab in Boron Neutron Capture Therapy in Terms of Local Tumor Response and Lung Metastasis. Presented at the 16th International Congress of Neutron Capture Therapy for Cancers, June 14-19, 2014, Helsinki, Finland.
 20. Futamura G, Kawabata S, Miyatake S, Kuroiwa T, Hattori Y, Kirihata M, Tanaka H, Sakurai Y, Masunaga S and Ono K. Examination of the usefulness as the new boron compound of ACBC-BSH. Presented at the 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, June, 14-19, 2014, Helsinki, Finland.
 21. Masunaga S, Sakurai Y, Tano K, Tanaka H, Suzuki M, Kondo N, Narabayashi M, Watanabe T, Nakagawa Y, Maruhashi A and Ono K. Significance of Combined Treatment with Bevacizumab in Boron Neutron Capture Therapy in Terms of Local Tumor Response and Lung Metastasis. Presented at the 16th International Congress on Neutron Capture Therapy, June, 14-19, 2014, Helsinki, Finland.
 22. Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, Tano K, Suzuki M, Kondo N, Narabayashi M, Watanabe T, Maruhashi A, Ono K. Effect of bevacizumab combined with boron neutron capture therapy on local tumor response and lung metastasis. Presented (Workshop 2, Development of New Modality in Hyperthermic Cancer Therapy) at the 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology (ACHO) & the 31st Japanese Congress of Thermal Medicine (JCTM), Sep. 5-6, 2014, Fukui, Japan.
 23. Masunaga S, Sakurai Y, Tano K, Tanaka H, Suzuki M, Kondo N, Narabayashi M, Watanabe T, Nakagawa Y, Maruhashi A, Ono K. Significance of Administering Bevacizumab Combined with Boron Neutron Capture Therapy in terms of Local Tumor Control and Lung Metastatic Potential. Presented at the 56th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Sep 14 - 17, 2014, San Francisco, USA.
 24. Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, Tano K, Suzuki M, Kondo N, Narabayashi M, Watanabe T, Nakagawa Y, Maruhashi A and Ono K. The dependency of CBE factors on the concentration of administered neutron capture agents in BNCT. Presented at The 2nd KURRI International Workshop on BNCT - Basic Science and Technology for BNCT -, December. 9- 10, 2014, Kyoto (Kyodai Rakuyu Kaikan), Japan.
 25. 真田悠生、森脇隆仁、田野恵三、増永慎一郎、低グルコース環境を標的とした腫瘍内休止細胞増感作用向上の試み、第 17 回癌治療増感研究シンポジウム、2015 年 2 月 6-7 日、奈良
 26. 建部仁志、増永慎一郎、西村恭昌、ラパマイシン (mTOR 阻害剤) が及ぼす中性子捕捉反応及び Y 線照射に対する感受性への影響、第 17 回癌治療増感研究シンポジウム、2015 年 2 月 6-7 日、奈良
 27. 増永慎一郎、田野恵三、小野公二：治療抵抗性休止期腫瘍細胞の特性から見た放射線増感、第 20 回癌治療増感研究会、シンポジウム「わが国における増感放射線療法の現状」(高知)、2014 年 6 月 7 日、高知
 28. 増永慎一郎、治療生物学的解析から見た ^{10}B 薬剤の動態・集積、日本中性子捕捉療法学会、第 2 回 BNCT 講習会、2014 年 7 月 4 日、大阪
 29. 増永慎一郎、 ^{10}B 化合物投与法の統一化の可能性について (ワークショップ 2)、第 11 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、2014 年 7 月 5-6 日、大阪
 30. 増永慎一郎、田野恵三、櫻井良憲、田中浩基、鈴木実、近藤夏子、檜林正流、仲川洋介、渡邊翼、真田悠生、森脇隆仁、丸橋晃、小野公二、治療生物学的解析から見た硼素中性子捕捉療法(BNCT)の特性、日本放射線影響学会第 57 回大会、粒子線治療生物学の進展をめざして (ワークショップ 8)、2014 年 10 月 1-3 日、鹿児島
 31. 増永慎一郎、放射線治療医が見た中性子捕捉療法-治療生物学的視点からみた感想-、札幌医科大学 放射線治療セミナー、2014 年 10 月 29 日、札幌
 32. 増永慎一郎、治療生物学的および放射線治療医の視点から見た癌治療法としての中性子捕捉療法の特性、第 3 回つくば放射線治療を学ぶ会(筑波大学)、2015 年 3 月 7 日、筑波、茨城
 33. 増永慎一郎、治療生物学的視点から見た癌治療法としての中性子捕捉療法の特徴、アイソトープ放射線薬学研究会、2015 年 3 月 26 日、神戸、ポートタワーホテル
- 【図書】(計 1 件)**
1. Masunaga S. Tumor Microenvironment and Hyperthermia. In Hyperthermic Oncology from Bench to Bedside, ed. by Satoshi Kokura, Toshikazu Yoshikawa and Takeo Ohnishi, Springer Science + Business Media, Singapore, Pte Ltd. doi 10.1007/978-981-10-0719-4, pp 151-172, 2016.
- 6 . 研究組織**
- (1) 研究代表者
- 増永 慎一郎 (MASUNAGA, Shin-ichiro)
 京都大学・原子炉実験所・教授
 研究者番号：8 0 2 3 8 9 1 4
- (2) 研究分担者
- 田野 恵三 (TANO Keizo)
 京都大学・原子炉実験所・准教授
 研究者番号：0 0 1 8 3 4 6 8
- 宮武 伸一 (MIYATAKE, Shin-ichi)
 大阪医科大学・医学部特別職務担当教員(教授)
 研究者番号：9 0 2 0 9 9 1 6