

平成 22 年 4 月 13 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17016073

研究課題名（和文） 放射線治療効果増強のための新たな分子標的の探索とその機構解明

研究課題名（英文） A search and its mechanism elucidation of a new molecular target for radiosensitization

研究代表者

三橋 紀夫（MITSUHASHI NORIO）

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：20008585

研究成果の概要（和文）：放射線増感の候補遺伝子や分子の同定を行うとともに、それらをターゲットとした放射線増感の戦略を分子生物学的に検索した。その結果、HER family, Hsp90, H2AX, CoX-2 などの分子が放射線感受性と密接に関連していることから放射線増感の候補分子となりえること、また、化学放射線治療を施行した子宮頸癌では治療法によって特徴ある遺伝子発現の変化を示すことが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Identification of the candidate gene and molecule constituting radiosensitivity and investigation of radiosensitization strategies which targeted them were performed. Consequently, it became evident that it can become a candidate molecule for radiosensitization since molecules, such as HER family, Hsp90, H2AX, and CoX-2, are closely connected with radiosensitivity, and that characteristic changes in gene expression characteristic were observed according to the treatment modalities for cervical cancer patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	9,000,000	0	9,000,000
2006 年度	9,000,000	0	9,000,000
2007 年度	9,000,000	0	9,000,000
2008 年度	8,400,000	0	8,400,000
2009 年度	8,400,000	0	8,400,000
総計	43,800,000	0	43,800,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線感受性，分子標的，シグナル伝達，放射線増感，上皮細胞増殖因子受容体，細胞接着因子，子宮頸癌，放射線治療

1. 研究開始当初の背景

ゲノム解析により遺伝子配列の全容が解明されつつあり、加えてマイクロアレイを用いた癌の遺伝子発現解析が進み、様々な癌や腫瘍における遺伝子発現の特徴が解明されつつある。これにより、転移、浸潤などの癌の悪性度に関連する遺伝子候補や分子に関する重要な情報が得られている。しかし、遺伝子配列やゲノム構造だけでは、個々の遺伝子や分子の実際の機能は理解されたとはいえない。放射線治療に抵抗性を示す腫瘍は少なくなく、線量増加だけでは対処が難しいのが現状である。これを克服する方法には、1)放射線に対する感受性を予測する、2)放射線治療の効果を効率的に増強する薬剤の併用、などが考えられ、放射線治療の適応や薬剤併用の有無などを個別に行える基盤を作ることが重要である。我々はこれまで、分子生物学的手法を用いて、光子線による放射線感受性、特に照射後早期に起こるアポトーシスの違いが p53 がん抑制遺伝子の status ならびに p53 と細胞周期・アポトーシス関連因子のシグナル伝達機構に関連していることを明らかにした。また、細胞増殖速度の違いや照射後の細胞周期 (DNA 修復を中心とした細胞周期の停止) の変化の違いが放射線感受性に関与していることも報告してきた。一方、上皮細胞増殖因子を始めとするチロジナーゼレセプターファミリーが放射線によって活性化され、さらに下流に位置するいくつかのシグナル伝達経路も活性化されることを明らかにし、いくつかの分子標的薬剤の放射線増感剤としての有用性を報告してきた。しかし、抗癌剤の感受性や薬理作用の解明に比較して、放射線感受性に関する遺伝子、分子またエピジェネティックな因子の解析は遅れをとっている。

2. 研究の目的

これまでに放射線による DNA 損傷の修復能、細胞周期による放射線感受性の相違、低酸素分画の放射線低感受性、増殖因子受容体とそのシグナル伝達経路など放射線感受性決定に関与する因子が解明されてきたが、放射線に対する細胞応答や細胞死に関与する遺伝子や分子、そのネットワークの解明は十分でない。しかし、この複雑な細胞応答も個々の遺伝子や分子の発現調節や機能阻害による放射線感受性の変化を系統的に解析することにより、放射線感受性増強や抵抗性の原因となっている候補遺伝子や分子の同定が可能になると考えられる。そこで、本研究は腫瘍の特性に応じた放射線増感のための分子生物学的アプローチの基礎となる分子標的

の解明から臨床応用の可能性を確認するトランスレ・ショナルリサーチを行うものである。

3. 研究の方法

放射線感受性増強や抵抗性の原因となっている候補遺伝子や分子の同定を行い、それらをターゲットとした放射線増感の方策を分子生物学的に検索した。放射線感受性はコロニー形成法で、蛋白の発現はウエスタンブロット法、免疫沈降法、蛍光抗体法ならびに免疫組織染色を用いた。細胞周期への影響はフローサイトメトリーにより検討した。mRNA の発現変化およびその定量には Real-Time 定量性 PCR 法を用いた。また、放射線治療に応答する遺伝子群や治療効果に関連する遺伝子群の同定はマイクロアレイ解析を用いた。

4. 研究成果

(1) 上皮細胞増殖因子受容体の放射線による活性化の機序と活性化の二重阻害による放射線増感

上皮増殖因子受容体 (EGFR) はリガンドが結合することで細胞内ドメインのリン酸化と細胞外ドメインの 2 量体形成が誘導され、シグナルの活性化が下流に伝達され、細胞増殖や抗アポトーシス作用などの細胞生存シグナルが誘導される。放射線照射は EGFR 高発現のがん細胞で EGFR の自己リン酸化と下流のシグナル伝達の活性化を誘導し、それが放射線抵抗性の一因と考えられる。そこで、照射による EGFR の自己リン酸化と 2 量体形成について A431 細胞を用いて検討した。A431 細胞は 2Gy の照射で EGFR の自己リン酸化と下流のシグナル活性化が認められ、それと同時に 180-kDa EGFR monomer に加えて 360-kDa の dimer 形成が認められた。Her2/*neu* による免疫沈降法では EGFR のホモ 2 量体形成に加えて、Her2/*neu* とのヘテロ 2 量体形成も確認された。ホモ 2 量体形成は EGFR の特異抗体である C225 で阻害された。受容体の活性化に伴って EGFR の核移行が観察され、C225 で核移行を阻害することで、DNA 損傷修復過程の修飾が認められた。以上から、照射によるリガンド非依存的な EGFR の自己リン酸化には受容体の 2 量体形成も誘導され、それが受容体の活性化や局在変化および DNA 損傷修復過程に関与していることが示唆された。

ZD1839 と Trastuzumab を用いた上皮細胞増殖因子受容体の二重阻害による放射線増感については、細胞周期に明らかな変化が認められない濃度の阻害剤と 3 時間接触させるこ

とによって照射によって誘導される EGFR のリン酸化は ZD1839 で、Her2/neu のリン酸化は Trastuzumab で抑制された。また、ZD1839 は EGFR のリン酸化の抑制とともに Her2/neu のリン酸化をも抑制した。Akt と Mek1/2 の照射による活性化も、ZD1839 と Trastuzumab を併用することで抑制された。いずれの阻害剤も放射線増感効果を示したが、二重阻害では相乗的な放射線増感効果（増感率：ZD1839;2.00、Trastuzumab;1.24、ZD1839 + Trastuzumab;3.88）が認められた。

(2) 放射線感受性と DNA2 重鎖切断の指標である H2AX のリン酸化とフォーカス形成能との関連に関する解析

DNA の 2 重鎖切断の修復部位にフォーカスを形成する H2AX の変化について放射線感受性との相関ならびに放射線と温熱併用時について蛍光抗体法を用いて定量的に検索した。癌細胞の放射線照射後に H2AX のフォーカス形成は照射後 5-30 分後にピークとなり、その後、徐々に消失した。その消失速度と放射線感受性との相関を検討すると、放射線抵抗性の癌細胞ほど H2AX のフォーカス形成が遷延し放射線感受性との相関が認められた。

次に温熱による放射線感受性増感

(Thermal radiosensitization) の機序として温熱による放射線誘発 DNA 損傷の修復阻害や抑制が考えられていることから、H2AX を指標としてこのメカニズムを検討した。その結果、温熱単独でも H2AX のフォーカス形成は認められたが、そのピークは 43 度の温熱では加温後 6 時間で、放射線より遅延していた。また、放射線に温熱を併用すると H2AX リン酸化は抑制されないが、核内フォーカス形成が放射線単独に比較して有意に減少していた。H2AX フォーカスに colocalize する Nbs1 フォーカス形成も抑制されていた。これらの結果より、温熱による H2AX の DNA2 重鎖切断センサー機能または障害部位への修復酵素のアクセス阻害が関与している可能性が示唆された。

(3) ホルモン感受性前立腺癌細胞における Hsp90 chaperon complex を標的とした放射線増感作用

ホルモン感受性ヒト前立腺癌細胞株においてアンドロゲン刺激やその阻害が放射線感受性にどのように影響するかを検討した。また、アンドロゲン刺激の阻害にはアンドロゲン受容体と熱ショック蛋白 90 (Hsp90) とのシャペロンコンプレックス形成がその機能維持に重要であることに注目し、Hsp90 シャペロンコンプレックス阻害剤を用いて検討を行った。

アンドロゲンである dihydrotestosterone (DHT) は有意に増殖能を亢進させたが、Hsp90 シャペロンコンプレックス阻害剤である radicicol (RD) は DHT による増殖能の亢進

を阻害した。増殖促進的に働く DHT 存在下で照射を行うと放射線感受性は低下し、 D_0 も放射線単独と比べ DHT 併用では有意に上昇した（放射線単独：0.68 Gy \pm 0.06、DHT 併用：0.95 Gy \pm 0.05）。RD を DHT に併用すると、DHT による効果が阻害され、さらに相乗的な放射線増感作用が認められた。

上記の機序をアンドロゲン受容体 (AR)、前立腺特異抗原 (PSA) の発現の変化から検討すると、AR および PSA 共に RD 単独または DHT と RD の併用で蛋白レベルの発現低下が認められた。Real-time 定量性 PCR では DHT または RD 単独、DHT+ RD 併用のいずれでも mRNA 発現レベルに有意な変化は認められず、免疫沈降法で RD の存在下での Hsp90 と AR の結合抑制が認められた。照射単独では Hsp90 と AR の結合には影響はなかった。そのため、上記の結果は mRNA 発現抑制による蛋白合成抑制ではなく Hsp90 シャペロンコンプレックス阻害に伴う AR 分解亢進によるものと考えられた。放射線の併用でも同様に DHT+ RD 併用で AR、PSA の発現低下が認められた。

Her2/neu も AR 同様 Hsp90 の client protein であるため RD 併用により発現低下が認められた。Her2/neu の下流の分子である Raf-1 は、照射単独で活性化 Raf-1 の発現増加が認められるが、RD 併用によりその発現は抑制されていた。このため、RD による放射線増感作用における Her2/neu 発現低下の意義を明らかにするため、Her2/neu のモノクローナル抗体であるハーセプチンを用いて検討を行った。100 μ g/ml のハーセプチンを 6 時間細胞に接触させて Her2/neu の発現の変化を検討すると RD と同程度の Her2/neu の発現低下がみられた。AR の発現にはハーセプチンは影響しなかった。この濃度のハーセプチンを照射に併用して放射線感受性の変化を検討したが、明らかな増感は認められなかった。

放射線感受性に密接に関与する p53 関連蛋白の発現は照射単独または RD 併用で有意な変化は認められなかった。しかしリン酸化 Rb、cyclin D1 は RD 併用で発現が低下した。フローサイトメトリーでも RD 併用群で S 期分画の低下と G₂M 期の分画の増加を認めたことより、RD 併用で Rb のリン酸化制御を介した G₁ arrest が誘導されたと考えられた。放射線感受性増感におけるアポトーシスの関与について検討したが、照射単独および RD 併用でアポトーシス誘導は確認されなかった。以上から、ホルモン感受性前立腺癌において AR を介した増殖刺激は放射線感受性の低下を誘導し、Hsp90 シャペロンコンプレックス修飾による阻害により相乗的な放射線感受性増感作用が認められた。これらの結果より Hsp90 シャペロンコンプレックスはホルモン感受性前立腺癌の放射線応答に重要な役割を果たしており、放射線感受性増感の分

子標的となりうる可能性が示唆された。

(4) 放射線治療を施行した子宮頸癌症例の治療前・治療中の生検材料を用いた放射線治療にตอบสนองする遺伝子群の同定

治療前・治療中の生検材料を用いて放射線治療にตอบสนองする遺伝子群の同定と治療効果の候補遺伝子について検討した。放射線治療によって誘導される遺伝子群の解析とシスプラチン併用による発現パターン変化について治療前および1週後のサンプルを用いたマイクロアレイ解析を施行したところ、クラスター解析で治療法別に359遺伝子で層別化することが可能であり、それぞれに特徴ある遺伝子発現変化を有することが示された。その一方で、有意に遺伝子発現の増減をもつ遺伝子群は2群間で類似しており、この中には、p21、Bax、TNFSF8、RRM2Bなど放射線によって誘導されることが既知である遺伝子が含まれていた。この結果はReal time PCRや蛋白発現でも確認できた。また、p73の子宮頸癌放射線治療時のアポトーシス誘導の役割をマイクロアレイ解析により検索したところ、照射1週後のp53不応答の症例ではp73遺伝子発現が増強した場合に、p53応答の明確な症例と同様にBaxやp21の遺伝子発現を誘導された。免疫組織化学染色を用いてp73がp53の相補的な機能を有するかについて検討し、照射によりp53が発現増強されない症例では、p73の発現増強によって放射線照射後のアポトーシスが誘導されることが明らかとなった。さらに、COX-2とVEGF、CA-IX、HIF-1などの低酸素による新生血管分子の発現が放射線治療効果予測となりえるか否かについて検討したが、COX-2と明らかな相関をもつ分子は認められなかった。一方で、VEGFとCA-IXの発現には有意な相関が認められた。

放射線治療を施行した2群(X線単独療法群と化学放射線療法群)で、発現パターンの異なる遺伝子を探索した結果、359遺伝子で群別化することが可能であった。そこで、これをテストサンプルとして残りの7例について、この結果が適合するか否かについての検討を行った結果、1例を除いて、マッチングすることができた。また、化学放射線療法を施行した14例の治療前の遺伝子発現と治療後の傍大動脈リンパ節転移との関連をクラスター解析し、転移を有する症例と有さない症例とを300程度の遺伝子で区別することが可能であった。とくに、傍大動脈リンパ節転移陰性例ではBakとICADが強発現しており、免疫組織学的にタンパクレベルでも確認された。

(5) 頭頸部癌における細胞接着因子Cadherin(CAD)およびDysadherin(DAD)の発現と放射線治療成績との相関

E-cadherin(CAD)は細胞接着因子として癌の転移に深く関与していることが知られて

いる。一方、Dysadherin(DAD)はCADの負の制御因子として働き、種々の癌でその発現が転移や治療効果に重要な働きをしていることが示唆されている。本研究では頭頸部癌におけるCADおよびDADの発現と放射線治療効果との相関について、組織学的検討が可能であった48例を対象として検索した。CAD発現の認められなかった24例のうち、14例でDADの発現が認められた。一方、CAD発現の認められた24例のうち、10例でDADの発現も認められ、CADとDADの発現には、有意差に至らないものの逆相関の傾向が認められた。局所効果とDADの発現強度との相関を検討すると、DAD発現が弱い症例ではCRが70%であったのに対して、発現が強度な症例ではCRは38%と、DADが強発現している症例で照射効果が有意に不良であった($p < 0.05$)。CAD発現とDAD発現はそれぞれ単独では、生存率や再発形式との間に相関は認められなかったが、DAD発現がCAD発現より相対的に高い症例ではリンパ節または遠隔再発の頻度が有意に高かった(55% vs. 22% ; $p < 0.05$)。頭頸部癌においてDADおよびCAD発現が放射線治療効果の予測因子となる可能性があることが示唆されたが、これまでの頭頸部扁平上皮癌を対象とした報告では、DADとCADの発現が逆相関しDADがCADに抑制的に働くとの報告もあり、DADおよびCADそれぞれの浸潤や転移形成における役割についてはさらなる検討が必要と考えられた。

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15件)

Akimoto, T., Mitsuhashi, N.: Radiation oncology and molecular targeted therapy for EGFR and its signal transduction pathways - Molecular basis and clinical application for Improvement of radiotherapeutic outcomes.

Curr. Signal Transduct. Ther. 2010. (in press) 査読有

三橋紀夫: 抗腫瘍剤による放射線増感-その新しい動向.

Biotherapy, 24(2):77-85, 2010. 査読無

Nishimura, Y., Mitsumori, M., Mitsuhashi, N., et al. (他7名, 10番目): A randomized phase II study of cisplatin/5-FU concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Short-term infusion versus protracted infusion chemotherapy (KROSG0101/JROSG021).

Radiother. Oncol., 92:260-265, 2009.

査読有

三橋紀夫: 放射線治療機器の最近の進歩(特集 最近の頭頸部癌治療). 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 81(7):457-466, 2009. 査読無

三橋紀夫: 化学放射線治療(特集 がん放射線療法の進歩と展望). 最新医学, 64(6):1129-1136, 2009. 査読無

三橋紀夫: 放射線照射後の細胞死機構. Surgery Frontier, 16(4), 33-39, 2009. 査読無

Muramatsu, H., Akimoto, T., Maebayashi, K., Kita, M., Mitsuhashi, N.: Prognostic significance of Dysadherin and E-cadherin expression in patients with head and neck cancer treated by radiation therapy. Anticancer Res., 28(6D):3859-3864, 2008. 査読有

Isomura, M., Akimoto, T., Mitsuhashi, N., et al. (他 17 名, 9 番目): IL12RB2 and ABCA1 genes are associated with susceptibility to radiation dermatitis. Clin. Cancer Res., 14(20): 6683-6689, 2008. 査読有

三橋紀夫: 放射線に対する細胞応答の分子機構. がん放射線治療 UPDATE- 知っておけばこんなに変わる放射線治療成績. 医学の歩み, 227(9):644-649, 2008. 査読無

Nakamura, T., Ota, M., Mitsuhashi, N., et al. (他 5 名, 7 番目):

Chemoradiotherapy with and without esophagectomy for advanced esophageal cancer. Hepatogastroenterology., 53(71):705-709, 2006. 査読有

Ishikawa, H., Ohno, T., Mitsuhashi, N., et al. (他 8 名, 8 番目):

Cyclooxygenase-2 (COX-2) impairs treatment effects of radiotherapy for cervical cancer by inhibition of radiation-induced apoptosis.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 66(5):1347-1355, 2006. 査読有

Akimoto, T., Nonaka, T., Mitsuhashi, N., et al. (他 7 名, 9 番目): Radiation therapy for T2N0 laryngeal cancer: A retrospective analysis for the impact of concurrent chemotherapy on local control.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 64(4):995-1001, 2006. 査読有

Fukutome, M., Maebayashi, K., Nasu, S., Seki, K., Mitsuhashi, N.: Enhancement of radiosensitivity by dual

inhibition of the HER family with ZD1839 ("Iressa") and trastuzumab ("Herceptin").

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 66(2):528-536, 2006. 査読有

Harashima, K., Akimoto, T., Mitsuhashi, N., et al. (他 3 名, 5 番目): Heat shock protein 90 (Hsp90) chaperone complex inhibitor, Radicol, potentiated radiation-induced cell killing in a hormone-sensitive prostate cancer cell line through degradation of the androgen receptor.

Int. J. Radiat. Biol., 81(1):63-76, 2005. 査読有

三橋紀夫, 前林勝也, 那須佐知子: 化学放射線療法 総論. Mebio Oncology 化学放射線療法, 2(4):4-11, 2005. 査読無

[学会発表](計 17 件)

三橋紀夫: 進歩を遂げる放射線治療(ランチョンセミナー2). 第 20 回日本頭頸部外科学会総会.(2010.1.28, 東京)

三橋紀夫: 放射線治療に必要な放射線生物学.(プレジデンシャルエデュケーショナルレクチャー1 放射線療法の基礎と臨床-放射線生物学)(特別教育企画)第 50 回日本肺癌学会総会.(2009.11.13, 東京)

三橋紀夫: 放射線治療の生物学的考察. 第 68 回日本癌学会学術総会.(2009.10.3, 横浜)

秋元哲夫, 三橋紀夫: 前立腺癌の生物学的特性を考慮した放射線治療方法の可能性. 第 11 回癌治療増感研究シンポジウム.(2009.2.15, 奈良)

清塚 誠, 秋元哲夫, 福留美夏, 茂木 厚, 三橋紀夫: 放射線照射による EGF 受容体の活性化と二量体形成. 第 67 回日本癌学会学術総会.(2008.10.28, 名古屋)

秋元哲夫, 三橋紀夫: 化学放射線療法の適応: 放射線治療単独の限界. 第 29 回頭頸部手術手技研究会. シンポジウム B (2008.6.11, 東京)

秋元哲夫, 清塚 誠, 福留美夏, 茂木 厚, 泉 佐知子, 橋本弥一郎, 中村香織, 前林勝也, 高桑雄一, 三橋紀夫: 上皮増殖因子受容体の放射線照射による自己リン酸化と 2 量体形成の基礎的検討. 第 14 回癌治療増感研究会.(2008.6.8, 三重)

三橋紀夫, 野中哲夫, 前林勝也, 泉 佐知子, 中村香織, 清塚 誠, 橋本弥一郎, 茂木 厚, 秋元哲夫: H2AX のリン酸化とフ

オーカス形成からみた温熱による放射線増感. 第14回癌治療増感研究会.

(2008.6.7, 三重)

Mitsuhashi, N.: Changes in the phosphorylation and the Number of H2AX Foci in thermal radiosensitization in human lung cancer cell Line. Radiological Society of North America (RSNA) 2007. (2007.11.25, Chicago, USA)

村松博之, 秋元哲夫, 清塚 誠, 中村香織, 前林勝也, 高橋満弘, 唐澤久美子, 喜多みどり, 那須佐知子, 三橋紀夫: 頭頸部癌における細胞接着因子 Cadherin と Dysadherin の発現と放射線治療成績との相関. 第45回日本癌治療学会総会.

(2007.10.24, 京都)

秋元哲夫, 三橋紀夫: 多分割照射の放射線生物学的な基礎 (シンポジウム4). 第31回日本頭頸部癌学会. (2007.6.15, 横浜)

石川 仁, 大野達也, 加藤真吾, 岩川眞由美, 今井高志, 三橋紀夫, 若月 優, 野田真永, 辻井博彦, 中野隆史: 子宮頸癌放射線治療における COX-2 発現の放射線誘発アポトーシスへの影響. 第9回癌治療増感研究シンポジウム. (2007.2.10, 奈良)

石川 仁, 大野達也, 若月 優, 岩川眞由美, 太田敏江, 今井高志, 三橋紀夫, 野田真永, 加藤真吾, 中野隆史, 辻井博彦: 子宮頸癌放射線治療における COX-2 発現と放射線感受性および局所治療効果との関連. 第65回日本癌学会学術総会.

(2006.9.28, 横浜)

三橋紀夫: 化学放射線療法に関する生物学的知見. 頭頸部放射線治療サテライトシンポジウム 頭頸部癌における化学放射線療法 (シンポジスト) 第30回日本頭頸部癌学会. (2006.6.14, 大阪)

三橋紀夫: 放射線治療に必要な放射線感受性に関する知見 (要望演題). 第15回日本癌病態治療研究会. (2006.6.2, 東京)

秋元哲夫, 野中哲生, 中野隆史, 三橋紀夫: Hsp90 chaperone complex as a molecular target for potentiation of radiation-induced cell death. 日本放射線影響学会第48回大会. (2005.11.16, 広島)

福留美夏, 前林勝也, 那須佐知子, 篠田宏文, 関 香織, 橋本弥一郎, Rimma Shymanska, 三橋紀夫: 上皮細胞増殖因子受容体の二重阻害による放射線感受性

増感. 第44回日本医学放射線学会生物部会学術大会. (2005.7.16, 東京)

〔図書〕(計3件)

三橋紀夫: 放射線治療の有害事象 (2. 放射線腫瘍学総論). がん・放射線療法 2010, 大西 洋・唐沢克之・唐沢久美子 (編), 篠原出版新社, 2010. (掲載確定)

三橋紀夫: 3章6 小線源治療 (Brachytherapy). 放射線医科学・生体と放射線・電磁波・超音波-, 大西武雄 (監), 近藤 隆, 平岡真寛, 松本英樹, 宮川 清, 宮越順二 (編), 学会出版センター, pp83-85, 2007.

三橋紀夫: 各論 22 膀胱. 放射線治療マニュアル (改訂第2版). 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦 (編著), 中外医学社, pp382-391, 2006.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三橋 紀夫 (MITSUHASHI NORIO)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20008585

(2) 研究分担者

秋元 哲夫 (AKIMOTO TETSUO)
東京女子医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 10261851

前林 勝也 (MAEBAYASHI KATSUYA)
東京女子医科大学・医学部・講師
研究者番号: 60332350

泉 佐知子 (IZUMI SACHIKO)
東京女子医科大学・医学部・助教
研究者番号: 50292602

石川 仁 (ISHIKAWA HITOSHI)
群馬大学・医学部・講師
研究者番号: 70344918

(2005 2007 連携研究者)

(3) 連携研究者

石川 仁 (ISHIKAWA HITOSHI)
群馬大学・医学部・講師
研究者番号: 70344918