

令和 3 年 5 月 20 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18190

研究課題名(和文)放射線誘発組織障害の軽減に寄与する細胞外小胞の探索と被ばく医療への応用

研究課題名(英文) Search for extracellular vesicles that contribute to the reduction of radiation-induced tissue damage and application to radiation emergency medicine

研究代表者

山口 平 (Yamaguchi, Masaru)

弘前大学・保健学研究科・助教

研究者番号：00782822

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：TPO受容体作動薬を投与した致死線量放射線ばく露マウスでは全個体が生存し、生存個体の脾臓や肺では巨核球造血が認められ、これらは急性放射線症候群で誘発される血小板減少の抑制に関与していると考えられる。circulating RNAを用いたマイクロアレイ解析及びPCR解析では、白血病発症に関連するmiR-296-5p、miR-486-5p、miR-328-3pの発現が薬剤投与により有意な抑制されており、急性放射線症候群や薬剤による障害軽減情報を示すmiRNAである可能性が示唆された。さらに、生存個体の血清中エクソソームにより致死線量放射線ばく露個体に救命効果がもたらされる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

福島第一原発事故に伴う廃炉作業や除染作業に伴う被ばくリスク、更に核関連施設での事故や今後の核テロの脅威に対しても早急に対策を講じる必要がある。細胞外小胞には、由来する細胞の種類に依存した多様な種類の分子が含まれ、放射線損傷又は障害軽減応答に特異的な分子が内在している可能性があり、生体内分子を緊急被ばく医療対策に応用することを視野に入れた新たなアプローチとなる。さらに、放射線による組織障害を治癒再生する可能性が期待され、がん放射線治療に伴う副作用軽減の開発に向けた示唆が得られる。また、これまでに医療被ばくががん発症率向上に寄与するという報告もあり、医療被ばく対策の一助にもなり得る。

研究成果の概要(英文)：Survival of lethal dose radiation-exposed mice was confirmed by administration of TPO receptor agonists, and megakaryocyte hematopoiesis was observed in the spleen and lungs of surviving individuals. These are thought to be involved in the suppression of thrombocytopenia induced in acute radiation syndrome. In microarray analysis and PCR analysis using circulating RNA, the expression of miR-296-5p, miR-486-5p, and miR-328-3p associated with leukemia development was significantly suppressed by drug administration. It was suggested that it may be a miRNA that shows the damage induced by acute radiation syndrome and/or drug-induced mitigative information. Furthermore, it was suggested that serum exosomes in surviving individuals may have a life-saving effect on individuals exposed to lethal doses of radiation.

研究分野：放射線科学、放射線生物学、放射線防護学、被ばく医療、血液学、バイオマーカー

キーワード：放射線被ばく 急性放射線症候群 放射線緩和剤 放射線防護剤 細胞外小胞 TPO受容体作動薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 近年の細胞生物学の進展により、エクソソームに代表される様々な細胞が分泌する直径 40 ~ 200 nm 程度の細胞外小胞内に、核酸やタンパク質等様々な分子が含まれ、近接又は遠距離細胞間の情報伝達に関与し、免疫応答、炎症反応、血液凝固反応等の生体現象を調節していることが明らかになってきた。細胞外小胞は、血中等でも分解されにくく安定的に存在し、小胞内部の mRNA や miRNA は別の細胞が取り込んだ後も機能する、といった性質が報告されている。
- (2) 申請者の研究グループでは、致死線量放射線曝露個体の延命や組織障害軽減を目的に、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 (TPO) 受容体作動薬を照射後 3 日間連続投与すると、30 日以内の致死マウスを 100% 生存させる効果を見出すに至っている。最近、放射線曝露細胞から放出された細胞外小胞が媒体となって放射線の非標的細胞に負の変異を伝達する結果が示唆されたことから、放射線曝露個体の細胞損傷だけでなく、TPO 受容体作動薬等の放射線防護/緩和剤による障害軽減情報を反映させた細胞外小胞並びに内在分子が存在すると考えられる。その探索・特定によって、放射線曝露個体の致死を回避する詳細な作用機序が得られるだけでなく、生体内物質でもある細胞外小胞を用いた副作用のない新たな被ばく個体の生体幹細胞再生法の構築が期待できる。

2. 研究の目的

- (1) 本研究では、TPO 受容体作動薬等の放射線防護/緩和剤を処置した放射線ばく露個体を用いて、急性放射線症候群及びその障害軽減/致死回避を司る細胞外小胞を探索し、放射線傷害軽減作用機序、及び線量応答性や産生・標的細胞の解明による新たな放射線リスクの防護に資する事を目的とする。
- (2) 目標達成に向け、TPO 受容体作動薬等の放射線防護/緩和剤を処置した放射線ばく露マウスモデルを用いて、急性放射線症候群及びその障害軽減/致死回避を司る細胞外小胞の内在性候補分子の探索並びに解析を行う。更に、新たな緊急被ばく医療対策の一助とする為、放射線防護/緩和剤を処置した放射線ばく露マウスから細胞外小胞を採取し、被ばく個体の生体幹細胞再生や細胞の生存、分化・増殖を促せるか、長期的な有害事象発生を抑制可能かどうか検討する。

3. 研究の方法

- (1) マウスに致死線量放射線 (^{137}Cs 線 7 Gy、線量率 0.9 Gy/min 及び X 線 7 Gy、管電圧 150 kV、管電流 20 mA、フィルタ 0.5 mmAl+0.3 mmCu、線量率 1.0 Gy/min) 照射後、放射線緩和剤として TPO 受容体作動薬 Romiplostim (RP、投与量 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) を照射直後から 1 日 1 回 3 日間連続で腹腔内投与した。
- (2) 薬剤投与後経時的に、生存マウスを麻酔下で採血後、骨髓、肝臓、脾臓、肺臓などの臓器摘出を行い、各種臓器の病理組織学的解析、造血組織中の多能性造血幹細胞や間葉系幹細胞数の変動解析、障害修復機構解析を含めた評価等を行った。
- (3) 血液から Total RNA を回収し、マイクロアレイ解析で miRNA 発現プロファイル解析、リアルタイム PCR により遺伝子の絶対定量解析を行い、放射線障害及びその障害軽減/致死回避応答に特異的な内在性分子の探索と同定を行った。

- (4) 放射線緩和剤を投与したマウスの血液から回収した細胞外小胞を別の放射線曝露マウスへ腹腔内投与し、細胞外小胞がもたらす放射線緩和効果の検証及び個体致死回避の可能性を検討した。

4. 研究成果

- (1) 血小板減少症治療薬として国内承認されている TP0 受容体作動薬 RP を、マウスに致死線量放射線全身照射した直後から 1 日 1 回 3 日間連続で腹腔投与した。放射線ばく露群では全個体が 30 日以内に死亡した一方で、照射 RP 投与群では個体の完全致死回避が認められた。

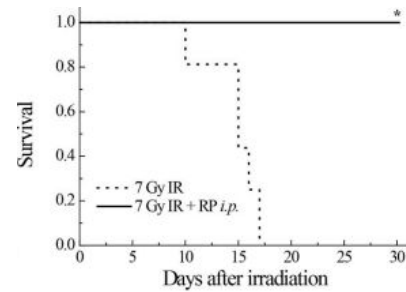


図 1 RP 投与による 30 日間生存率の改善効果

- (2) 生存個体末梢血中の白血球、血小板、赤血球、ヘモグロビンの数値は、全ての照射投与群で有意な回復が認められた。また、内皮細胞の放射線による障害やアポトーシスの過程で誘導される血清中の plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の濃度は、18 日目の放射線ばく露群で急激に上昇し、RP 投与によりコントロールレベルまで抑制した。

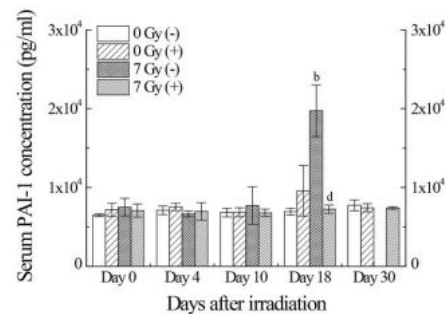


図 2 RP 投与による血清中 PAI-1 の抑制

- (3) 生存個体から脾臓と大腿骨を回収したところ、照射投与群の脾臓重量は 18 日目においてコントロール群の約 2 倍、照射群のおよそ 4 倍まで急激に増加した。同様に脾臓細胞数も急激な増加を示し、さらに、照射投与群の脾臓では 10 日目以降から造血の指標である内因性のコロニーが確認された。一方で、大腿骨内の骨髓細胞数は緩やかな回復を示し、骨髓内の細胞充実性の回復は 18 日目以降に観察され、造血幹細胞の恒常性維持への関与が注目されている細胞外マトリクス「ラミニン」の強い染色が確認された。

- (4) 生存個体中の脾臓細胞と骨髓細胞を用いてアポトーシス解析を行ったところ、脾臓細胞では 18 日目に RP 投与によるアポトーシスの有意な抑制、骨髓細胞では 10 日目と 18 日目で有意な抑制が認められた。さらに、DNA 損傷マーカーである H2AX フォーサイ数も有意な抑制を示した。

- (5) 生存個体から回収した脾臓細胞及び骨髓細胞について、造血幹/前駆細胞分画に関連する表面抗原発現解析を行った。死細胞及びダブレット除去を施した後の Lineage 陰性の細胞で、CD34

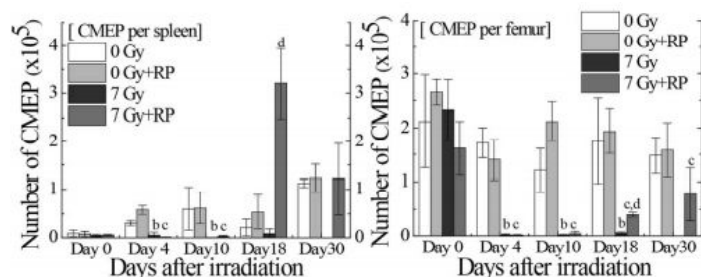


図 3 RP 投与による脾臓及び骨髓中の CMEP 数の変化

陰性の場合、sca-1 と c-kit で造血幹細胞分画、CD34 陽性の場合、マルチポテントプロジェニター、ミエロエリスロイドプロジェニター (CMEP)、リンホイドプロジェニター分

画とし、さらに造血幹細胞分画は CD150 抗原と CD48 抗原を用いて、長期及び短期造血幹細胞に細分化した。照射マウスでは全ての分画で細胞数の著しい減少がみられたが、照射投与群では全ての細胞分画で回復が認められ、またコントロール群と同様のフェノタイプを示した。特に、最も顕著な回復及び増加を示したのが、照射投与群脾臓中のミエロエリスロイドプロジェニターであり、HE 染色を施した脾臓組織標本では多核巨細胞の出現が確認できた。この細胞は PAS 染色及びジアスターゼ消化試験により巨核球であることが判明し、照射投与群における脾臓内の巨核球造血が確認され、髄外造血が起きている可能性が示唆された。

- (6) 生存個体から回収した脾臓細胞及び骨髄細胞について、間葉系間質/幹細胞に関する表面抗原発現解析を行った。造血幹細胞は複雑な微小環境に存在し、間葉性間質/幹細胞は幹細胞ニッチの重要な細胞成分として知られる間葉系間質/幹細胞は、非造血区画 (CD45 陰性および TER119 陰性細胞集団) 中の sca-1 および PDGFRα を用いて定義した。この解析では、脾臓における間葉系間質/幹細胞数の有意な増加が認められた。

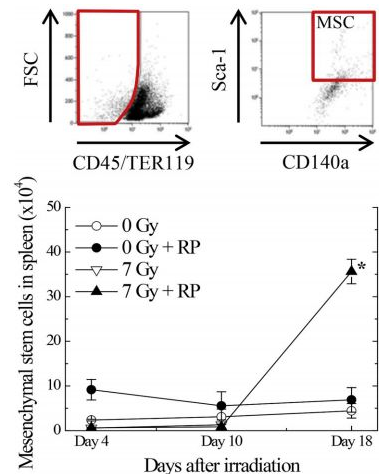


図 4 RP 投与による脾臓中の間葉系幹細胞数の変化

- (7) 続いて、肺は全身の大部分の巨核球/血小板造血を担っており、さらに血液細胞が減少した場合に肺の中で作られた血液細胞が骨髄や脾臓に移動して血液の生産に寄与している。そこで、肺、脾臓及び骨髄中の巨核球・血小板造血について解析した。単分化能性巨核球前駆細胞は、Lineage 陰性の細胞から CD34 抗原及び CD42b 抗原を用いて、血小板様粒子は Low Forward scatter 分画から CD41 抗原及び CD42b 抗原で決定した。肺及び脾臓における巨核球造血は放射線照射で減少したものの、投与により回復した一方で、骨髄での回復は認められなかった。血小板様粒子に関しても同様で、肺の照射投与群で非照射コントロールレベルまで回復した。
- (8) 次に、照射後 4 日目と 10 日目の個体から血液を回収し、オフターゲットの可能性のある miRNA 発現解析を行った。照射群では、非照射および照射投与群と比較して有意に発現増加を示す多数の miRNA が観察された。なかでも 8 つの miRNA が、非照射群と比較してすべての照射群で過剰発現を示し、RP 投与によってダウンレギュレートしていた。クラスタリング解析から判明した miRNA を RT-PCR によって定量したところ、miR-296-5p、miR-328-3p、miR-486-5p、これらの 3 つの miRNA 発現の再現性が確認され、照射で過剰発現を示し、RP 投与で有意に抑制されていた。これら miRNA は全て白血病発症に関連していた。
- (9) 照射後 18 日目の脾臓及び肺から Total RNA を回収し、クラスタリング解析から判明した miRNA を RT-PCR によって定量したところ、照射による miR-296-5p と miR-486-5p の過剰発現が RP によって抑制されていた。特に肺における miR-486-5p の発現が有意に高いことから肺が標的臓器であり、致死線量曝露個体の ARS や薬剤による障害軽減情報を示す miRNA である可能性が示唆された。

(10)照射後 14 日目、21 日目、及び 30 日目の生存マウスから血清を回収した。血清の 10000 × g 遠心分離上清画分をエクソソーム回収用、沈殿画分を Large Extracellular Vesicles (Large EVs) 回収用サンプルとして、MagCapture Exosome Isolation Kit PS を用いて細胞外小胞を抽出した。抽出後、細胞外小胞のタンパク質量は Bicinchoninic Acid Protein Assay、細胞外小胞回収量の確認は FluoroCet Exosome Quantitation Kit、膜表面タンパク質の発現は PS Capture Exosome Flow Cytometry Kit により評価した。新たに用意した 8 週齢マウスに致死線量放射線を全身照射後、エクソソーム及び Large EVs 抽出液を $10^7 \sim 10^8$ particles/100 μ l となるように生理食塩水 (NSS) で調製し、3 日間連続で腹腔内投与した。エクソソームマーカーのひとつである膜四貫通型タンパク質 CD81 は、いずれの回収日においても 98%と一貫して高く発現していた。照射後 14 日目及び 21 日目に回収したエクソソーム又は Large EVs 投与群における 30 日間生存率はいずれも 50%以上まで改善した。一方、照射後 30 日目に回収したエクソソーム投与群の 30 日間生存率は 75%だったものの、Large EVs 投与群では個体の生存は認められなかった (照射後 14 日目までに全個体死亡)。

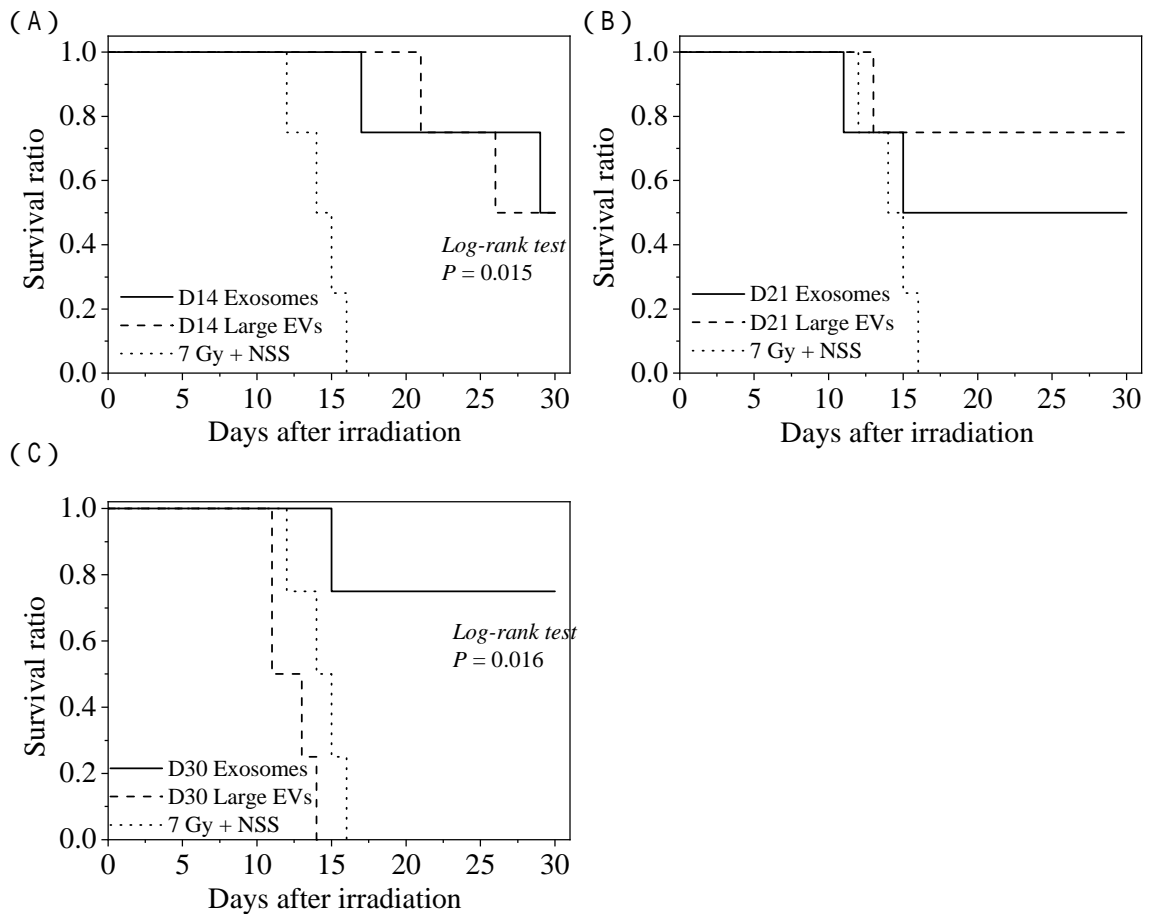


図5 細胞外小胞による 30 日間生存率の改善 (A) 照射後 14 日目、(B) 照射後 21 日目、(C) 照射後 30 日目、に回収した細胞外小胞による致死線量放射線ばく露個体の 30 日間生存率

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishida Teruki, Yamaguchi Masaru, Tatara Yota, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 96
2. 論文標題 Proteomic changes by radio-mitigative thrombopoietin receptor agonist romiplostim in the blood of mice exposed to lethal total-body irradiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Radiation Biology	6. 最初と最後の頁 1125 ~ 1134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09553002.2020.1787546	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, Suzuki Marino, Funaba Moeri, Chiba Akane, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Mitigative efficacy of the clinical dosage administration of granulocyte colony-stimulating factor and romiplostim in mice with severe acute radiation syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-020-01861-x	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 Chiba Akane, Kawabata Nanami, Yamaguchi Masaru, Tokonami Shinji, Kashiwakura Ikuo	4. 巻 43
2. 論文標題 Regulation of Antioxidant Stress-Responsive Transcription Factor Nrf2 Target Gene in the Reduction of Radiation Damage by the Thrombocytopenia Drug Romiplostim	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1876 ~ 1883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00442	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 M, Nishida T, Sato Y, Nakai Y, Kashiwakura I.	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 Radiat Res.	6. 最初と最後の頁 274-285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 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 Teruki Nishida, Masaru Yamaguchi, Mukh Syaifudin, Ikuo Kashiwakura	4. 巻 -
2. 論文標題 Radionitigative 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 -
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 M, Tujiguchi T, Kashiwakura I	4. 巻 -
2. 論文標題 THE RELATIONSHIP BETWEEN THE MITIGATIVE EFFECTS OF ROMIPILOSTIM ON THE SURVIVAL OF MICE EXPOSED TO LETHAL IONIZING RADIATION AND THE SERUM MIRNA EXPRESSIONS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiation Protection Dosimetry	6. 最初と最後の頁 -
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 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) 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 M, Hirouchi T, Yoshioka H, Watanabe J, Kashiwakura I	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 Radic Biol Med	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) 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 Miura S, Yamaguchi M, Yoshino H, Nakai Y, Kashiwakura I	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 Radiat Res	6. 最初と最後の頁 176-188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RR15203.1.	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 -

1. 著者名 Yamaguchi M, Hirouchi T, Yokoyama K, Nishiyama A, Murakami S, Kashiwakura I	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 Sci Rep	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) 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 Monzen S, Kimura S, Yamaguchi M, Kashiwakura I	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 J Interferon Cytokine Res	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) 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 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Yamaguchi M, Kashiwakura I
2. 発表標題 Research activities related to the radiation biodosimetry and reduction of radiation-induced disorders
3. 学会等名 2020 4th KIRAMS-Hirosaki University Joint Symposium Programs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akane Chiba, Masaru Yamaguchi, et al
2. 発表標題 Regulation of antioxidant stress-responsive transcription factor Nrf2 target gene in the reduction of radiation damage by the thrombocytopenia drug Romiplostim
3. 学会等名 The 3rd Workshop on Radiation Research and Its Related Issue 2020 & The 7th Educational Symposium on RADIATION and HEALTH by young scientists (ESRAH2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamaguchi M, Kashiwakura I
2. 発表標題 Diverse functions of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim rescue individuals exposed to lethal radiation
3. 学会等名 2019 3rd KIRAMS-Hirosaki University Joint Symposium Programs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nishida T, Yamaguchi M, et al
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 6th Educational symposium on radiation and health by young scientists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chiba A, Yamaguchi M, et al
2. 発表標題 Romiplostim regulates the activation of master redox regulator Keap1-Nrf2 system in mice exposed to lethal total-body irradiation
3. 学会等名 6th Educational symposium on radiation and health by young scientists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishikawa J, Yamaguchi M, et al
2. 発表標題 Functional characteristics of radiation response genes in human CD34+ hematopoietic stem/progenitor cells
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (ICRR2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamaguchi M, Kashiwakura I
2. 発表標題 Diverse functions of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim rescue individuals exposed to lethal radiation
3. 学会等名 16th International Congress of Radiation Research (ICRR2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaru Yamaguchi, Ikuo Kashiwakura
2. 発表標題 Radio-mitigative effect of domestically approved pharmaceutical drug Romiplostim on mice
3. 学会等名 "Expert Mission on Mamuju Projects" Joint Research (MoU) BATAN & Hirosaki University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山口平、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24回日本災害医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masaru Yamaguchi, Ikuo kashiwakura
2. 発表標題 Diverse functions of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim rescue individuals exposed to lethal radiation
3. 学会等名 Workshop on Radiation Research and its Related Issues (招待講演) (国際学会)
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 Masaru Yamaguchi, Ikuo Kashiwakura
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 Level Environmental Radiation Areas - For Understanding Chronic Low-Dose-Rate Radiation Exposure Health Effects and Social Impacts (国際学会)
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
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------