

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08141

研究課題名(和文)放射線抵抗性口腔癌に対するヒアルロン酸産生阻害を応用した併用放射線治療の研究

研究課題名(英文) Study on combined radiotherapy by inhibiting hyaluronic acid for radioresistant oral cancer

研究代表者

細川 洋一郎 (Hosokawa, Yoichiro)

弘前大学・保健学研究科・教授

研究者番号：70173599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療時に発生する放射線抵抗性細胞を撲滅する試みとして、ヒアルロン酸合成阻害剤4-メチルウンベリフェロン(4-MU)の放射線併用効果について検討した。その結果4-MU投与によって細胞生存率や細胞遊走の抑制、癌幹細胞様表現型の抑制、酸化ストレスの増強が観察された。放射線抵抗性細胞で高発現が観察されたHAS3を標的として、siRNAによるノックダウンを行ったところ、細胞生存率の抑制と放射線増感効果の増強が観察された。これら結果から、HAS3が放射線抵抗性の重要因子であり、HAS3の直接的阻害あるいはヒアルロン酸合成阻害を介して放射線増感効果が増強されてい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

放射線治療は、近年の高精度照射技術の発展によって治療適応が拡大し、癌治療において重要な位置を占めている。しかし標準的放射線治療では癌細胞集団の一部が放射線抵抗性を獲得し、再発や遠隔転移を引き起こすことが問題視されている。放射線抵抗性細胞に有効な薬剤や治療戦略は未だ確立されていないため、放射線治療の予後改善のためにこの課題解決は急務である。ヒアルロン酸合成阻害剤として知られている4-メチルウンベリフェロンは、様々な癌細胞で抗腫瘍/転移効果を示すことが報告されている。そこで本研究では、放射線抵抗性腫瘍細胞株を使用し、4-メチルウンベリフェロンと放射線との併用効果を研究した。

研究成果の概要(英文)：As an attempt to eradicate radioresistant cells generated during radiotherapy, we investigated the effect of 4-methylumbelliferone (4-MU), a hyaluronan synthesis inhibitor, in combination with radiation. As a result, 4-MU administration suppressed cell survival rate and cell migration, suppressed cancer stem cell-like phenotype, and enhanced oxidative stress. When HAS3, which was highly expressed in radioresistant cells, was targeted and knocked down by siRNA, suppression of cell viability and enhancement of radiosensitization effect were observed. These results suggest that HAS3 is an important factor in radiation resistance, and that direct inhibition of HAS3 or inhibition of hyaluronic acid synthesis may enhance the radiosensitizing effect.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：ヒアルロン酸 放射線治療 放射線抵抗性 癌幹細胞

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

口腔癌における治療では、組織内照射、手術前後放射線照射ならびに動注放射線同時併用療法などの放射線治療が広く利用されている。放射線治療の物理学的線量制御技術の進歩は目覚ましく、正常組織の有害事象が減少し治療適応が拡大した。日本では世界に先駆けて、進行口腔癌の治療に動注放射線同時併用療法が利用され、極めて高い局所制御率が報告されているが、予後不良例では遠隔転移により死に至っている<sup>1)</sup>。このような背景からさらなる予後改善に向けて、放射線治療における『放射線抵抗性細胞の残存と転移』という生物学予後不良因子の解決が喫緊の問題である。

放射線治療においては、放射線抵抗性細胞の残存と増殖が再発の原因と考えられている。その放射線抵抗性細胞は、放射線照射中に癌細胞集団において選択的に残存した癌幹細胞が増殖し、この癌幹細胞が転移を引き起こす<sup>2)</sup>。これらの報告から、分割照射による放射線抵抗性細胞出現が、放射線治療における転移を増加させると考えられるが、分割照射における放射線抵抗性癌幹細胞の発生と、転移性細胞の関連ならびに作用機序は明らかにされていない。

放射線抵抗性細胞はヒアルロン酸合成が旺盛であり、また癌幹細胞生存にヒアルロン酸が重要な役割を演じていることが判明している。従って、ヒアルロン酸の合成を抑制することで、癌幹細胞発生を抑制できると考える。一方、CD44は癌幹細胞のマーカーであり、CD44発現細胞は一般にヒアルロン酸の産生が高く、CD44を介してヒアルロン酸に結合しながら組織に潜り込み、浸潤、転移していく(Piorowicz 2011)。したがって放射線治療中にヒアルロン酸合成を抑制すると、放射線抵抗性細胞の残存抑制と転移防止の両方が可能になると考えた。

### 2. 研究の目的

放射線治療は高精度線量計算技術の発展によって、非侵襲的に良好な局所制御が得られることから、手術や化学療法と並び、癌治療における重要な位置を占めている。しかし放射線の分割照射中に癌細胞集団の一部が放射線抵抗性を獲得し、再発や遠隔転移を引き起こすことが近年、問題視されている。現在、放射線抵抗細胞に有効な薬剤や治療戦略は未だ確立されておらず、放射線治療の予後改善のためには放射線抵抗性細胞の殺傷法の開発は喫緊の課題である。放射線抵抗性細胞の誘導は、放射線照射による IL-6 や nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) の発現上昇、癌細胞のアポトーシス抵抗性や superoxide dismutase (SOD) 活性を増強によることなどが報告されている。

一方、ヒアルロン酸 (HA) 合成阻害剤として知られている 4-methylumbelliferone (4-MU) は、様々な癌細胞で抗腫瘍/転移効果を示すことが報告されている。そして放射線照射及び 4-MU 併用は、interleukin (IL)-6 や IL-1 などの炎症性サイトカインを抑制することで抗炎症効果を促進し、さらに抗酸化活性に関与する細胞間コミュニケーションを抑制することが示されている。これら先行研究の結果から、4-MU は放射線抵抗性細胞に対する放射線増感剤として期待される。本研究は長期的な放射線分割照射により放射線抵抗性を獲得した口腔扁平上皮癌細胞株を使用し、4-MU の放射線増感剤としての効果を検討するため行われた。

### 3. 研究の方法

ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC2、HSC3 それぞれに対して 2 Gy/day で 1 年以上分割照射を行い、放射線抵抗性を獲得した細胞株である HSC2-R、HSC3-R を樹立した。それぞれの細胞株に対して、4-MU 投与による放射線感受性の変化をコロニー形成アッセイにより評価した。

4-MU は dimethylsulfoxide (DMSO) に溶解し、使用濃度は 500  $\mu$ M とした。薬剤投与後に 2 Gy X 線照射 (150 kVp、20mA、0.5 mm Al + 0.3 mm Cu、1.0 Gy/min) を行い、10% FBS、1% penicillin/streptomycin 含有 RPMI1640 培養液にて 10-14 日間培養後、細胞をメタノールで固定、ギムザ染色を行い、50 細胞以上から成るコロニー数を計数した。

次に、4-MU による細胞遊走の変化を創傷治癒アッセイにより評価した。細胞をコンフルエントまで培養し、無血清培養液に交換後、細胞接着面を一直線に引っ掻き創傷を作成した。4-MU 投与と同時に上皮成長因子 (EGF)/線維芽細胞成長因子 (bFGF) を外因的に 20 ng/ml ずつ投与し、0、6、12、24 時間後の創傷幅を観察した。

また、4-MU 投与または X 線照射併用時の癌幹細胞マーカー発現、活性酸素種 (ROS) の平均蛍光強度 (MFI) 及び SOD 活性をフローサイトメトリー及び WST-SOD アッセイで評価した。さらに、Streptomyces hyaluronidase (St-Hyal) 投与による細胞外 HA の除去あるいは siRNA による HA 合成酵素 (HAS) のノックダウンによる影響を評価した。St-Hyal の使用濃度は 100 TRU/mL とし、投与から 24 時間後の培養上清中の HA 濃度を ELISA で測定した。標的とする HAS は、qRT-PCR 法による mRNA 発現測定により決定した。ノックダウン効率はウェスタンブロット法で確認した。

### 4. 研究成果

ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC2、HSC3 それぞれの細胞株に対する 4-MU 投与と X 線照射併用時の放射線感受性の変化をコロニー形成アッセイで評価した。4-MU 投与による細胞生存率は、コントロール細胞の生存率より低く、4-MU と X 線照射併用は X 線照射単独と比較して、生存率

が低かった。また、4-MU 投与時の細胞遊走能への影響を検証するために創傷治癒アッセイを行った結果、HSC2 と HSC2-R では、12 時間後、HSC3 と HSC3-R では 6 時間後の時点で、それぞれのコントロールと比較して細胞遊走能が抑制された。また、EGF/bFGF 投与下の細胞遊走率はそれぞれのコントロールよりも増強されており、この場合でも 4-MU 投与によって細胞遊走が抑制されることが示された。

続いて、4-MU 投与による放射線増感機序を評価するために、癌幹細胞マーカーとして知られている CD44/CD24 発現および ROS MFI をフローサイトメトリー法で評価した。癌幹細胞様分画割合はコントロールと比較して 4-MU 投与によって抑制された。4-MU 投与によって CD44 MFI は抑制され、CD24 MFI は増強された。また、RR の獲得によって細胞内 ROS レベルは上昇した。ROS レベルは 4-MU 投与直後から増強が確認され、その効果は投与後 24 時間まで持続した。次に SOD 活性レベルを WST-SOD アッセイによって評価したところ、RR 細胞株で SOD 活性は、親細胞株よりも増強されており、X 線照射によってさらに増強されることが示された。興味深いことに、HSC2 と HSC3 の SOD 活性は 4-MU 投与に影響されなかった一方で、HSC2-R、HSC3-R では、コントロールと比較して抑制された。また、すべての細胞株で、X 線照射単独と比較して 4-MU 投与併用によって SOD 活性は抑制された。これらの結果から、4-MU 投与が癌幹細胞様表現型の抑制と酸化ストレスを活性させることで放射線増感効果を誘導している可能性が示唆された。

4-MU による放射線増感効果が HA の阻害によるものであるかを検討するために、St-Hyal 投与による細胞外 HA 除去あるいは siRNA による HAS ノックダウンを実施した。St-Hyal 投与後 24 時間の培養上清中の HA 濃度を ELISA で測定したところ、検出限界以下であり、細胞外 HA が完全に除去されていることが示された。また、siRNA でノックダウン標的とする HAS を決定するために、それぞれの細胞株における HAS1-3 mRNA 発現を qRT-PCR 法で測定した。すべての細胞株で HAS1 は検出限界以下であり、HAS2 発現よりも HAS3 発現が高いことが示された。HAS3 発現は親細胞株と比較して RR 細胞株で高く、4-MU 投与によって発現が抑制されていたことから、siRNA ノックダウンの標的とした。それぞれの処理による放射線感受性の変化をコロニー形成アッセイで評価したところ、St-Hyal 投与では細胞生存率が変化しなかった一方で、HAS3 ノックダウンによる細胞生存率は、コントロールの細胞生存率より抑制された。同様に、CD44 MFI についても St-Hyal 投与では変化が見られなかったのに対し、HAS3 ノックダウンによって 4-MU 投与と同様に抑制が示された。さらに、HAS3 ノックダウンと X 線照射併用は X 線照射単独と比較して、SOD 活性レベルを抑制した。これらの結果は、HAS3 が RR における重要な因子であることを示唆している。

口腔扁平上皮癌細胞では CD44(+)/CD24(-) 表現型が癌幹細胞様細胞であると報告されている。また、CD44 は細胞膜上でシスチン-グルタミントランスポーターである xCT を安定化させることで、ROS に対する防御機構を増強している。一般的に CD44 の HA 結合ドメインは細胞外に存在するため、HA/CD44 相互作用には細胞外 HA が主であり、下流の Akt 経路を刺激することで CD44 発現がさらに増強されるというフィードバックループが報告されている。しかし、St-Hyal 投与によって CD44 発現に影響がなかったことから、このシグナルフィードバックループが断ち切れず、CD44 による抗酸化活性や癌幹細胞様特性が維持された可能性が考えられる。一方で 4-MU 投与や HAS3 ノックダウンは CD44 発現を抑制し、このフィードバックループを破綻させたことで放射線増感効果を誘導している可能性が示唆された。さらに HAS は細胞内にも HA を合成するが、癌細胞における細胞内 HA の役割は十分に理解されていない。CD44 の HA 結合部位は細胞外にあるが、CD44 が核内に移行するという報告や、HA 受容体として広く知られている RHAMM は細胞内にも HA 結合ドメインを有し、細胞内 HA と結合することにより腫瘍形成を促進することが示されている。したがって、HAS3 由来の細胞内 HA が RR に寄与している可能性が示唆される。さらに、HAS3 自体が TNF- と相互調節ループを形成し、NF- B を介したシグナルを伝達されることも報告されており、これらの知見は、HAS3 により合成された細胞内 HA との相互作用あるいは HAS3 の直接的な作用が RR を引き起こすことを示唆している。

以上の結果から、4-MU 投与が RR 細胞の放射線感受性の増強に有効であることが示され、その増感機序は、HAS3 抑制を介した酸化ストレス増強と癌幹細胞様表現型抑制を介したものであることが示唆された。

#### 引用文献

- 1) Can Superselective Intra-Arterial Chemoradiotherapy Replace Surgery Followed by Radiation for Advanced Cancer of the Tongue and Floor of the Mouth? Kobayashi W, Kukobota K, Ito R, Sakaki H, Nakagawa H, Teh BG. J Oral Maxillofac Surg. 2016;74(6):1248-54.
- 2) Radiation pathology: from thorostrast to the future beyond radioresistance. Fukumoto M. Pathol Int. 2014;64(6):251-62.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kazuki Hasegawa, Ryo Saga and Yoichiro Hosokawa	4. 巻 12
2. 論文標題 Radiotherapeutic review: acquisition of radioresistance and cancer stem cell properties via irradiation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiation Environment and Medicine	6. 最初と最後の頁 25-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.51083/radiatenvironmed.12.1_25	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 Kazuki Hasegawa, Ryo Saga, Kentaro Ohuchi, Yoshikazu Kuwahara, Kazuo Tomita, Kazuhiko Okumura, Tomoaki Sato, Manabu Fukumoto, Eichi Tsuruga, Yoichiro Hosokawa	4. 巻 11
2. 論文標題 4-Methylumbelliferone enhances radiosensitizing effects of radioresistant oral squamous cell carcinoma cells via hyaluronan synthase 3 suppression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11233780	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 Sato H, Ito F, Hasegawa K, Saga R, Hosokawa Y, Tanaka M, Aoki M	4. 巻 23
2. 論文標題 Identification of novel prognostic factors focusing on clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer after stereotactic body radiotherapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2022.13199	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 Shingo Terashima, Hironori Yoshino, Yoshikazu Kuwahara, Hiro Sakuraba and Yoichiro Hosokawa	4. 巻 11
2. 論文標題 The Effect of High-Dose-Rate Pulsed Radiation on the Survival of Clinically Relevant Radioresistant Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 life	6. 最初と最後の頁 1295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/life11121295	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 Fukui R, Saga R, Matsuya Y, Tomita K, Kuwahara Y, Ohuchi K, Sato T, Okumura K, Date H, Fukumoto M, Hosokawa Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Tumor radioresistance caused by radiation-induced changes of stem-like cell content and sub-lethal damage repair capability	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports,	6. 最初と最後の頁 1056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05172-4.	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 Ryo Saga , Yusuke Matsuya , Rei Takahashi, Kazuki Hasegawa , Hiroyuki Date, Yoichiro Hosokawa.	4. 巻 15
2. 論文標題 4-Methylumbelliferone administration enhances radiosensitivity of human fibrosarcoma by intercellular communication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep .	6. 最初と最後の頁 8258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87850-3.	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 Yuki Shiroto, Ryo saga, yoichiro Hosokawa, keitaro Isokawa, Eichi Tsuruga	4. 巻 54
2. 論文標題 Matrix Metalloprotease-2 Activated by Ultraviolet-B Degrades Human Ciliary Zoules In vitro	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Histochem. Cytochem.	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) 10.1267/ahc.20-00021	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 細川洋一郎、嵯峨 涼、長谷川和輝、大内健太郎、奥村一彦	4. 巻 10
2. 論文標題 放射線治療に関わる癌幹細胞	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 保健科学研究	6. 最初と最後の頁 1-7
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 TOMOYUKI OYAMA, YOICHIRO HOSOKAWA, KAZUKI ABE, KAZUKI HASEGAWA, ROMAN FUKUI, MASAHIKO AOKI and WATARU KOBAYASHI	4. 巻 19
2. 論文標題 Prognostic value of quantitative FDG-PET in the prediction of survival and local recurrence for patients with advanced oral cancer treated with superselective intra-arterial chemoradiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ONCOLOGY LETTERS	6. 最初と最後の頁 3775-3780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11370.	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 Kazuki Hasegawa, Ryo Saga, Rei Takahashi, Roman Fukui, Mitsuru Chiba, Kazuhiko Okumura, Eichi Tsuruga, Yoichiro Hosokawa	4. 巻 19
2. 論文標題 4-methylumbelliferone inhibits clonogenic potency by suppressing high molecular weight-hyaluronan in fibrosarcoma cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ONCOLOGY LETTERS	6. 最初と最後の頁 2801-2808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11370.	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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kazuki Hasegawa, Ryo Saga, Eichi Tsuruga, Yoichiro Hosokawa
2. 発表標題 4-methylumbelliferone enhances the radiosensitivity of the radioresistant oral squamous cell carcinoma cells through hyaluronan synthase 3 suppression
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川和輝, 嵯峨涼, 敦賀英知, 細川洋一郎
2. 発表標題 Investigation of the effects of hyaluronan inhibition on radiosensitization in radioresistant cancer cells
3. 学会等名 日本放射線影響学会第65回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuki Hasegawa, Ryo Saga, Eichi Tsuruga, Yoichiro Hosokawa
2. 発表標題 4-methylumbelliferone enhances the radiosensitivity of the radioresistant oral squamous cell carcinoma cells through hyaluronan synthase 3 suppression
3. 学会等名 47th Annual Meeting of the European Radiation Research Society (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川和輝, 嵯峨涼, 桑原義和, 富田和男, 敦賀英知, 細川洋一郎
2. 発表標題 放射線抵抗性細胞の放射線増感効果とヒアルロン酸の関連
3. 学会等名 第58回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会・第49回放射線による制癌シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nanami Tosa, Ryo Saga, Yusuke Matsuya, Kazuki Hasegawa, Yoichiro Hosokawa
2. 発表標題 Investigation of radioresistant mechanisms in oral squamous cell carcinoma cells in hypoxic environment
3. 学会等名 The 8th Educational Symposium on Radiation and Health by young scientists
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuki Hasegawa, Ryo Saga, Eichi Tsuruga, Yoichiro Hosokawa.
2. 発表標題 Investigation of radiosensitization in radioresistant cells via hyaluronan synthesis inhibition;
3. 学会等名 The 8th Educational Symposium on Radiation and Health by young scientists
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Kazuki Hasegawa, Ryo Saga, Eichi Tsuruga, Yoichiro Hosokawa.
2 . 発表標題 Regulation of radiosensitivity of radioresistant cells via hyaluronan synthesis inhibitor
3 . 学会等名 7th Educational Symposium on Radiation And Health by Young Scientists
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Roman Fukui, Ryo Saga, Yusuke Matsuya, Kazuki Hasegawa, Yoshikazu Kuwahara, Kazuo Tomita, Yoichiro Hosokawa
2 . 発表標題 Investigation of dose-rate effects consideration of cancer stem cells
3 . 学会等名 7th Educational Symposium on Radiation And Health by Young Scientists
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Roman Fukui, Ryo Saga, Yusuke Matsuya, Kazuki Hasegawa, Rei Takahashi, Yoichiro Hosokawa
2 . 発表標題 Model estimation of dose-response curve on survival in oral squamous cell carcinoma cell lines considering cancer stem cells
3 . 学会等名 日本放射線影響学会 第62回大会
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ryo Saga, Kazuki Hasegawa, Rei Takahashi, Roman Fukui, Yoichiro Hosokawa
2 . 発表標題 Microenvironment dependent enhancement of radioresistance and cancer stem cell population
3 . 学会等名 日本放射線影響学会 第62回大会
4 . 発表年 2019年



1. 発表者名 Kazuki Hasegawa, Ryo Saga, Tatsuya Kamiyama, Roman Fukui, Rei Takahashi, Yoichiro Hosokawa
2. 発表標題 The relationship between radioresistant cells and anoikis
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第62回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川和輝, 嵯峨涼, 高橋玲, 福井呂満, 細川洋一郎
2. 発表標題 ヒアルロン酸合成阻害は炎症性シグナル伝達経路を抑制することで放射線感受性を増強する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

上述、発表業績演題名4-methylumbelliferone enhances the radiosensitivity of the radioresistant oral squamous cell carcinoma cells through hyaluronan synthase 3 suppressionは47th Annual Meeting of the European Radiation Research Societyにおいて、発表者長谷川和輝が若手優秀賞を受賞した。

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
---------	---------