

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12326

研究課題名(和文)放射線抵抗性がん細胞の克服を目指した長期的かつ網羅的な生細胞モニタリング

研究課題名(英文)Long-term live cell imaging to overcome radioresistant cancer cells.

研究代表者

桑原 義和 (Kawahara, Yoshikazu)

東北医科薬科大学・医学部・准教授

研究者番号：00392225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：放射線療法に抵抗性を示すがん細胞株を樹立した。この細胞にはゲノム背景が同一である親株が存在する。本研究では、長期間のライブセルイメージングを行い、X線照射後の親株と放射線抵抗性細胞との反応差を解析し、より有効な放射線療法の開発を目指した。放射線抵抗性細胞は親株に比べて細胞死の誘発頻度はかなり低いことが分かった。また、親株での細胞死には能動的な細胞死であるネクロプトーシスやフェロトーシスの関与は低い事が示唆された。本研究から、X線照射後に誘発される多核や小核の存在を特徴とするmitotic catastropheが、がん細胞の放射線感受性を推測する指標になるのではないかと示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの三大治療法の一つである放射線療法は広く実施されているものの、放射線抵抗性細胞の出現や存在は解決すべき課題の一つである。本研究では、放射線抵抗性細胞の克服を目的としているため、社会的に大変意義のある研究である。

また、長期間のライブセルイメージングは培養液の劣化や培養液の蒸発などの問題があることから、行われてこなかった。しかし、本研究では最長10日間に及ぶライブセルイメージングが可能であることが分かった。このことは、学術的に大変意義があり、今後、抗がん剤を用いた長期間のライブセルイメージングなど様々な応用が期待され、新たな知見の発見につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Radioresistant cell lines have been established. These cell lines have parental cell lines with identical genomic backgrounds. In this study, long-term live cell imaging was performed to analyze the difference in response after X-ray irradiation between the parental cell line and radioresistant cell line in order to develop more effective tumor radiotherapy. Radioresistant cells were found to induce cell death much less frequently than the parental cells. It was also suggested that programmed cell death, necroptosis and ferroptosis, were less involved in cell death in the parental cells exposed to X-rays. This study suggests that mitotic catastrophe, characterized by the presence of multinuclei and micronuclei induced after X-ray irradiation, may be an indicator to estimate the radiosensitivity of cancer cells.

研究分野：放射線基礎医学

キーワード：ライブセルイメージング 放射線抵抗性細胞 細胞死 アポトーシス ネクロプトーシス フェロトーシス mitotic catastrophe がん細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

手術療法や化学療法と並ぶ、がんの三大治療法の一つである放射線療法は広く行われているものの、放射線抵抗性細胞の出現や存在といった克服すべき課題が残っている。放射線抵抗性細胞の性質を理解してその克服を目指すためには、放射線抵抗性細胞のモデルが必要である。放射線抵抗性細胞のモデルとして、標準的放射線療法である 2Gy/日の X 線を 30 日以上照射し続けても増殖する臨床的放射線抵抗性(Clinically Relevant Radioresistant; CRR)細胞を複数の細胞株から樹立することに成功した⁽¹⁾。CRR 細胞にはゲノム背景が同一である親株が存在することから、親株と CRR 細胞とを比較することにより、放射線抵抗性の要因が浮き彫りになる可能性が極めて高いと期待される。樹立した全ての CRR 細胞はその親株に比べて微小管脱重合阻害剤である抗がん剤ドセタキセルに交叉耐性を示した⁽²⁾。そして、この交叉耐性にはミトコンドリアからの活性酸素種の関与が示唆された。また、CRR 細胞は親株に比べて過酸化水素にも抵抗性を示すことが分かった⁽³⁾。

CRR 細胞の解析を進めると、細胞死に関する複数の疑問が生じた。電離放射線で誘発される細胞死は主にアポトーシスであると考えられており、放射線照射後 24 ~ 48 時間以内にアポトーシスの誘発が報告されている。しかし、親株及び CRR 細胞に 10Gy の X 線を照射して、経時的に細胞の形態変化を観察しても、放射線感受性の高い親株にさえ、照射 48 時間以内にアポトーシスを含む細胞死の顕著な増加は見られなかった⁽⁴⁾。また、照射後 1 週間を通して、アポトーシスの特徴であるアポトーシス小体を伴った死細胞の誘発頻度は高くなかった(親株 ~ 20%、CRR 細胞 ~ 10%)。また、X 線照射した親株ではオートファゴソームの顕著な増加が細胞質内に見られた。

2. 研究の目的

がん細胞に X 線を照射すると一般的にはアポトーシスが生じると考えられている。アポトーシスの形態学的な特徴として、細胞が断片化したアポトーシス小体の誘発が知られている。X 線を照射後、培養液に浮遊している死細胞を形態的特徴から分類すると、死細胞の形態は 3 種類に分類できることが分かった。アポトーシス小体を伴い断片化した死細胞(Type 1 細胞死)、アポトーシス小体を伴わずに塊のまま浮遊している死細胞(Type 2 細胞死)、風船のように膨化した死細胞(Type 3 細胞死)である。これはアポトーシス、オートファジー細胞死、そしてネクローシスであると考えられる。この結果は、経時的に写真を撮り推測したものであり、実際 3 種類の細胞死が誘発されているのかは分からない。そこで、本研究では長期間のライブセルイメージングを通して、X 線照射後の個々の細胞の挙動を追跡し、実際どのような細胞死が生じているのかを明らかにすることを目的とした。そして、親株と CRR 細胞とで X 線で誘発される細胞死の違いが見られるのかを明らかにしようとし、より有効な放射線療法の開発を目指した。

3. 研究の方法

本研究で用いた親株及び CRR 細胞株を表 1 に示す。CRR 細胞はその形質を維持するため、毎日 2Gy の X 線を照射し続けた。DNA 損傷及び細胞周期をモニタリングするために、Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP)-p53 Binding Protein1 (53BP1)及び Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA)を発現するヒト骨肉腫由来 U2OS 細胞(U2OS-p53BP1 細胞)を用いた。また、この細胞から CRR 細胞の樹立を試みた。この細胞は PCNA も発現しているため、細胞周期も同時にモニタリングすることができる。CRR 細胞の樹立は 0.5Gy/日の X 線照射から始め、徐々に 0.5Gy ずつ照射線量をあげていくことで行った。

ライブセルイメージングを取得する ZEISS CellDiscoverer 7 (CD7)では微分干渉像は取得できるが、位相差像を得ることができないため、X 線照射後の核の形態変化を明瞭に観察することが難しい。そこで、細胞核の形態を蛍光で観察することのできる HeLa-H2B-EGFP 発現細胞からも CRR 細胞の樹立を試みた。

これまでに 1 週間に及ぶ長期間のライブセルイメージングは行われてこなかった。それは、細胞の代謝により培養液が劣化したり、培養液が徐々に蒸発したりして、細胞に傷害が発生するためであると考えられる。本研究では、最長 10 日間に及ぶライブセルイメージングが可能なのか、様々な条件検討を行った。

次に、比較的高線量の放射線を照射すると、受動的な細胞死であるネクローシスの生じることが知られている。近年、放射線照射によりネクロプトーシスと呼ばれる能動的なネクローシスの生じる可能性が報告されている⁽⁴⁾。そこで、本研究ではネクロプトーシスの阻害剤を用いて、X 線照射を受けた細胞の放射線感受性が変化するかを検討した。

4. 研究成果

(1) U2OS-p53BP1 細胞からの CRR 細胞の樹立 U2OS-p53BP1 細胞に 0.5Gy/日の X 線を照射して

表 1. 本研究で用いた親株と CRR 細胞株

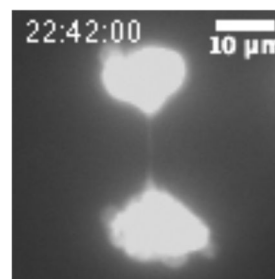
親株	CRR 細胞株	由来
HepG2	HepG2-8960-R	肝芽腫
SAS	SAS-R	舌がん
HeLa	HeLa-R	子宮頸部がん

も、1 か月以上問題なく増殖することが分かった。しかし、照射する線量を 1Gy/日にすると、1 か月以内に全ての細胞が死滅した。U2OS-p53BP1 細胞からの CRR 細胞の樹立は、本研究課題の期間中何度も繰り返し行ったが CRR 細胞の樹立には至っていない。樹立できない理由は今のところ不明であるが、遺伝子導入の際、p53BP1 遺伝子に変異を入れているため、U2OS-p53BP1 細胞の DNA 修復能が低下しており、一般的ながん細胞では増殖できる 1Gy/日の X 線にも感受性になった可能性が考えられる。もし、この変異ががん細胞の放射線感受性に参与しているのであれば、今後この変異を調べることで、より有効な放射線療法の開発につながる可能性が期待されるため、現在解析を進めている。

(2) HeLa-H2B-EGFP 発現細胞からの CRR 細胞の樹立 HeLa-H2B-EGFP 細胞は、1.5Gy/日の X 線照射までは抵抗性になることが分かった。しかし、照射線量を 2Gy/日に引き上げると、全ての細胞は死滅した。一般的な HeLa 細胞からの CRR 細胞の樹立には成功しているため、HeLa-H2B-EGFP 発現細胞からも CRR 細胞の樹立が出来ると期待されていたため、樹立が出来なかった理由は不明である。HeLa-H2B-EGFP 細胞からの CRR 細胞の樹立はさらに試みる予定であり、現在も進行中である。

(3) 長期間のライブセルイメージング CD7 の設定条件を検討し、播種する細胞数と培養液量を調整することにより、最長で 10 日間に及びライブセルイメージングは可能であることが分かった。

(4) 放射線で誘発される細胞死 X 線を照射した HeLa-H2B-EGFP 細胞を用いてライブセルイメージングを行うと、Type 1 の死細胞では、アポトーシス小体の中に断片化したクロマチンの凝集が認められた。Type 2 細胞死を誘発した細胞では、細胞が塊のまま培地中に浮遊していた。オートファゴソームを検出することのできる Red fluorescent Protein (RFP)-Light Chain (LC) 3 発現細胞を用いてライブセルイメージングを行うと、細胞内部に無数のオートファゴソームが確認できた。Type 3 細胞死を誘発した細胞では、風船のように膨らんだ構造が特徴的であり、ライブセルイメージングでこの死細胞を経日的に観察すると、その構造は数日間維持されており、Dodo 等の報告にある H₂O₂ 誘発ネクロトーシスと形態的特徴が酷似していた⁽⁵⁾。この死細胞の内部にオートファゴソームの増加は検出されなかった。



放射線で誘発される細胞死の 1 様式に Mitotic Catastrophe (MC) が知られている。この細胞は、代謝を行っているものの、分裂できないため死細胞に分類されている。MC を誘発した細胞は多核及び小核を特徴とする。10Gy の X 線を照射した HeLa-H2B-EGFP 細胞を用いたライブセルイメージングから、およそ分裂期の細胞の 75%において、細胞間橋内に DNA が検出され(図 1)、そのような細胞は細胞分裂が終了したように見えるが、さらに観察し続けると、細胞融合が生じ MC を誘発することが分かった。一方で、CRR 細胞では、いずれの細胞死も顕著な増加は見られなかった。

図 1 細胞間橋内に DNA が検出された。このような細胞は分裂したように見えるが、その後、細胞融合を引き起こす。

CD7 を用いれば最長 10 日間のライブセルイメージングが可能であることが分かった。X 線照射後、がん細胞に誘発される細胞死は照射 48 時間後あたりから観察されると考えられている。経日的に 10Gy の X 線を照射した HeLa 細胞を観察すると、1 日目では細胞がやや肥大する以外の顕著な変化は見られなかった。2 日目になると MC を誘発した細胞や風船のような構造物を持つ Type 3 の死細胞が増加した。また、分裂できず丸くなった細胞の増加が特徴的であった。HepG2 細胞では、照射 3 日目でこのような細胞の増加が見られ、照射後 3 日以内に浮遊している死細胞の増加は見られなかった。照射 3 日目では、接着している大部分の細胞が MC を誘発した。ライブセルイメージングの結果から、照射 2 日目に見られた分裂できず丸くなった細胞は MC を誘発することが分かった。また、MC を誘発した細胞は、Type 1~3 のいずれかの細胞死を誘発したが、その誘発は散発的であり、照射後何日目に多いという傾向は見られなかった。一方、CRR 細胞での MC の誘発頻度は極めて低かった。

(5) ネクロトーシスの阻害剤を用いたがん細胞の X 線感受性の変化 ネクロトーシスの阻害剤として、Necrostatin-1 を用いた。Necrostatin-1 処理した HepG2、SAS 及び HeLa 細胞を用いて、細胞の放射線感受性を調べることのできる High density survival assay を行うと⁽⁶⁾、Necrostatin-1 処理しても細胞の放射線感受性に変化の見られないことが分かった。また、Necrostatin-1 処理した HepG2、SAS 及び HeLa 細胞に標準的放射線療法である 2Gy/日の X 線照射を 30 日間行っても、処理していない細胞と放射線感受性は同程度であった。従って、能動的な細胞死であるネクロトーシスは少なくとも本研究で用いたがん細胞の放射線感受性には関与していないのではないかと結論付けた。

(5) 放射線で誘発される新たな細胞死であるフェロトーシス関与の検討 放射線照射されたがん細胞にフェロトーシスの誘発が報告されている。がん細胞をフェロトーシス誘導剤である FIN56 で処理し、ライブセルイメージングを行うと、形態的に極めて特徴的な様式の細胞死が誘発される。しかし、10Gy の X 線を照射したがん細胞にこのような様式の死細胞は観察できなかった。このことから、少なくとも形態学的な特徴から解析した場合、X 線照射でがん細胞にフェロトーシスが誘発されるとは考えにくい。

我々は、細胞の放射線感受性を規定するのは MC の誘発頻度ではないかと考えている。CRR 細

胞での MC の誘発頻度が低いことから、MC が放射線感受性の指標になるのではないかと考えられる。Histon H2B-EGFP 発現細胞や RFP-LC3 発現細胞など複数種類の細胞株を用いて長期間のライブセルイメージングを行えば、がんの放射線抵抗性を克服するための新たな鍵となる発見に繋がると考えている。

<引用文献>

- (1) Kuwahara Y, Roudkenar MH, Urushihara Y, Saito Y, Tomita K, Roushandeh AM, Sato T, Kurimasa A, Fukumoto M. Clinically relevant radioresistant cell line: a simple model to understand cancer radioresistance. *Med Mol Morphol*. 2017 Dec;50(4):195-204. doi: 10.1007/s00795-017-0171-x.
- (2) Kuwahara Y, Roudkenar MH, Suzuki M, Urushihara Y, Fukumoto M, Saito Y, Fukumoto M. The Involvement of Mitochondrial Membrane Potential in Cross-Resistance Between Radiation and Docetaxel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Nov 1;96(3):556-65. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.002.
- (3) Kuwahara Y, Tomita K, Roudkenar MH, Roushandeh AM, Urushihara Y, Igarashi K, Nagasawa T, Kurimasa A, Fukumoto M, Sato T. The Effects of Hydrogen Peroxide and/or Radiation on the Survival of Clinically Relevant Radioresistant Cells. *Technol Cancer Res Treat*. 2020 Jan-Dec;19:1533033820980077. doi: 10.1177/1533033820980077.
- (4) Nehs MA, Lin CI, Kozono DE, Whang EE, Cho NL, Zhu K, Moalem J, Moore FD Jr, Ruan DT. Necroptosis is a novel mechanism of radiation-induced cell death in anaplastic thyroid and adrenocortical cancers. *Surgery*. 2011 Dec;150(6):1032-9. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.012.
- (5) Dodo K, Katoh M, Shimizu T, Takahashi M, Sodeoka M. Inhibition of hydrogen peroxide-induced necrotic cell death with 3-amino-2-indolylmaleimide derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005 Jun 15;15(12):3114-8. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.04.016.
- (6) Kuwahara Y, Mori M, Oikawa T, Shimura T, Ohtake Y, Mori S, Ohkubo Y, Fukumoto M. The modified high-density survival assay is the useful tool to predict the effectiveness of fractionated radiation exposure. *J Radiat Res*. 2010;51(3):297-302. doi: 10.1269/jrr.09094.
- (7) Pearson AN, Carmicheal J, Jiang L, Lei YL, Green MD. Contribution of Lipid Oxidation and Ferroptosis to Radiotherapy Efficacy. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 22;22(22):12603. doi: 10.3390/ijms222212603.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Fukui Roman, Saga Ryo, Matsuya Yusuke, Tomita Kazuo, Kuwahara Yoshikazu, Ohuchi Kentaro, Sato Tomoaki, Okumura Kazuhiko, Date Hiroyuki, Fukumoto Manabu, Hosokawa Yoichiro	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 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 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 Valashedi Mehdi Rabiee, Nikoo Amirsadegh, Najafi-Ghalehlou Nima, Tomita Kazuo, Kuwahara Yoshikazu, Sato Tomoaki, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Roudkenar Mehryar Habibi	4. 巻 21
2. 論文標題 Pharmacological Targeting of Ferroptosis in Cancer Treatment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Cancer Drug Targets	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) 10.2174/1568009621666211202091523	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 K Yamana, J Inoue, R Yoshida, J Sakata, H Nakashima, H Arita, S Kawaguchi, S Gohara, Y Nagao, H Takeshita, M Maeshiro, R Liu, Y Matsuoka, M Hirayama, K Kawahara, M Nagata, A Hirose, R Toya, R Murakami, Y Kuwahara, M Fukumoto, H Nakayama	4. 巻 10
2. 論文標題 Extracellular vesicles derived from radioresistant oral squamous cell carcinoma cells contribute to the acquisition of radioresistance via the miR 503 3p BAK axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Extracellular Vesicles	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) 10.1002/jev2.12169	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 Kuwahara Yoshikazu, Tomita Kazuo, Roudkenar Mehryar Habibi, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Urushihara Yusuke, Igarashi Kento, Kurimasa Akihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 286
2. 論文標題 Decreased mitochondrial membrane potential is an indicator of radioresistant cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120051 ~ 120051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.120051	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 Terashima Shingo, Yoshino Hironori, Kuwahara Yoshikazu, Sakuraba Hiro, Hosokawa Yoichiro	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 ~ 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 Valashedi Mehdi Rabiee, Najafi-Ghalehlou Nima, Nikoo Amirsadegh, Bamshad Chia, Tomita Kazuo, Kuwahara Yoshikazu, Sato Tomoaki, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Roudkenar Mehryar Habibi	4. 巻 285
2. 論文標題 Cashing in on ferroptosis against tumor cells: Usher in the next chapter	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 119958 ~ 119958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.119958	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 Tomita Kazuo, Kuwahara Yoshikazu, Igarashi Kento, Roudkenar Mehryar Habibi, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Kurimasa Akihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Mitochondrial Dysfunction in Diseases, Longevity, and Treatment Resistance: Tuning Mitochondria Function as a Therapeutic Strategy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 1348 ~ 1348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes12091348	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 Tomita Kazuo, Nagasawa Taisuke, Kuwahara Yoshikazu, Torii Seiji, Igarashi Kento, Roudkenar Mehryar Habibi, Roushandeh Amaneh Mohammadi, Kurimasa Akihiro, Sato Tomoaki	4. 巻 22
2. 論文標題 MiR-7-5p Is Involved in Ferroptosis Signaling and Radioresistance Thru the Generation of ROS in Radioresistant HeLa and SAS Cell Lines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8300 ~ 8300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22158300	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 桑原 義和 , 富田 和男 , 千田 知佳 , 漆原 佑介 , 上条 桂樹 , 佐藤 友昭 , 福本 学 , 栗政 明弘	4. 巻 5
2. 論文標題 細胞の形態変化から見た放射線で誘発される細胞死	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 70 ~ 76
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 無
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 桑原 義和 , 富田 和男 , 千田 知佳 , 漆原 佑介 , 上条 桂樹 , 佐藤 友昭 , 福本 学 , 栗政 明弘	4. 巻 53
2. 論文標題 細胞の形態変化から見た放射線で誘発される細胞死	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊「細胞」2021年 10月臨時増刊号	6. 最初と最後の頁 691 ~ 695
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 無
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 富田 和男, 桑原 義和, 五十嵐 健人, 福本 学, 佐藤 友昭	4. 巻 55
2. 論文標題 放射線耐性におけるミトコンドリアの役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 370 383
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 Yoshikazu Kuwahara, Kazuo Tomita, Mehryar, Habibi Roudkenar, Amaneh Mohammadi Roushandehg, Yusuke Urushihara, Kento Igarashi, Taisuke Nagasawa, Akihiro Kurimasa, Manabu Fukumoto, Tomoaki Sato	4. 巻 19
2. 論文標題 The Effects of Hydrogen Peroxide and/or Radiation on the Survival of Clinically Relevant Radioresistant Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Technology in Cancer Research & Treatment	6. 最初と最後の頁 1.53303E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1533033820980077	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 Yuko Takashi, Kazuo Tomita, Yoshikazu Kuwahara, Mehryar Habibi Roudkenar, Amaneh Mohammadi Roushandeh, Kento Igarashi, Taisuke Nagasawa, Yoshihiro Nishitani, Tomoaki Sato	4. 巻 161
2. 論文標題 Mitochondrial dysfunction promotes aquaporin expression that controls hydrogen peroxide permeability and ferroptosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 60 70
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 該当する

1. 著者名 Kheirandish-Rostami M, Roudkenar MH, Jahanian-Najafabadi A, Tomita K, Kuwahara Y, Sato T, Roushandeh AM.	4. 巻 244
2. 論文標題 Mitochondrial characteristics contribute to proliferation and migration potency of MDA-MB-231 cancer cells and their response to cisplatin treatment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Sci.	6. 最初と最後の頁 117339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.117339.	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 Junki Sakata, Akiyuki Hirose, Ryoji Yoshida, Yuichiro Matsuoka, Kenta Kawahara, Hidetaka Arita, Hikaru Nakashima, Tatsuro Yamamoto, Masashi Nagata, Sho Kagaguchi, Shunsuke Gohara, Yuka Nagao, Keisuke Yamana, Ryo Toya, Ryuji Murakami, Yoshikazu Kuwahara, Manabu Fukumoto, Hideki Nakayama	4. 巻 12
2. 論文標題 Enhanced expression of IGFBP-3 reduces radiosensitivity and is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 E494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12020494.	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 Mehryar Habibi Roudkenar, Motoi Fukumoto, Amaneh Mohammadi Roushandeh, Yoshikazu Kuwahara, Yusuke Uroshihara, Hiroshi Harada, Manabu Fukumoto	4. 巻 72
2. 論文標題 Disturbance in the regulation of miR 17-92 cluster on HIF-1 α expression contributes to clinically relevant radioresistant cells: an in vitro study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cytotechnology	6. 最初と最後の頁 141-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10616-019-	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 Kazuo Tomita , Manabu Fukumoto , Katsuhiko Itoh , Yoshikazu Kuwahara , Kento Igarashi , Taisuke Nagasawa , Masatoshi Suzuki , Akihiro Kurimasa , Tomoaki Sata	4. 巻 518
2. 論文標題 MiR-7-5p is a key factor that controls radioresistance via intracellular Fe2+ content in clinically relevant radioresistant cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications.	6. 最初と最後の頁 712-718
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.08.117.	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 Kazuo Tomita , Yuko Takashi , Yuya Ouchi , Yoshikazu Kuwahara , Kento Igarashi , Taisuke Nagasawa , Hideki Nabika , Akihiro Kurimasa , Manabu Fukumoto , Yoshihiro Nishitani , Tomoaki Sato	4. 巻 110
2. 論文標題 Lipid peroxidation increases hydrogen peroxide permeability leading to cell death in cancer cell lines that lack mtDNA.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science.	6. 最初と最後の頁 2856-2866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14132.	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4件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 桑原 義和, 富田 和男, 漆原 佑介, 五十嵐 健人, 佐藤 友昭, 栗政 明弘
2. 発表標題 イメージングによる放射線生物学
3. 学会等名 弘前大学 第3回 生体応答研究科学センター講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikazu Kuwahara, Kazuo Tomita, Yusuke Urushihara, Kento Igarashi, Tomoaki Sato, Keiju Kamijo, Akihiro Kurimasa, Manabu Fukumoto
2. 発表標題 If not apoptosis, then what? Radiation-induced cell death in tumor cells.
3. 学会等名 日本放射線影響学会第62回大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikazu Kuwahara, Kazuo Tomita, ;Kento Igarashi, Tomoaki Sato, Akihiro Kurimasa, Manabu Fukumoto
2. 発表標題 What is the mode of cell death after exposure to X-rays in cancer cells?
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原 義和, 富田 和男, 五十嵐 健人, 佐藤 友昭, 栗政 明弘, 福本 学
2. 発表標題 X線で誘発される細胞死.
3. 学会等名 第28回 日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2019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	栗政 明弘 (Kurimasa Akihiro) (80343276)	東北医科薬科大学・医学部・教授 (31305)	
研究分担者	佐藤 友昭 (Sato Tomoaki) (10284887)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・教授 (17701)	
研究分担者	富田 和男 (Tomita Kazuo) (60347094)	鹿児島大学・医歯学域歯学系・講師 (17701)	

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