

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390330

研究課題名（和文） 温熱耐性獲得における細胞核ダイナミクス変化の解明

研究課題名（英文） Analysis of cell nuclear dynamics in thermotolerance development

研究代表者

高橋 昭久 (TAKAHASHI AKIHISA)

群馬大学・先端科学研究指導者育成ユニット・准教授

研究者番号：60275336

研究成果の概要（和文）：

温熱処理において γ H2AXに比べてATMのフォーカスの減衰が速いこと、DNA-PKcs、Chk2のフォーカスは遅れて認められることを明らかにした。また、NHEJ修復欠損株に比べてHR修復欠損株は温熱感受性になることを明らかにした。温熱耐性にPol β が関与していることを明らかにした。さらに、温熱耐性獲得時に γ H2AXおよびその他のDSB認識リン酸化タンパク質のフォーカス形成率が減ることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

After heat treatment at 45.5°C for 20 min, DNA DSB recognizing proteins were partially localized with γ H2AX foci. Here we show that there were slight differences in the localization pattern among these proteins, such as a disappearance from the nucleus (phospho-ATM) and translocation to the cytoplasm (phospho-NBS1) at 30 min after heat treatment, and some foci (phospho- DNA-PKcs and phospho-Chk2) appeared at 8 h after heat treatment. In addition, we demonstrated that not NHEJ deficient cells but HR deficient cells is heat-sensitivity compared with these proficient cells. Pol β functions as a critical elements involved in thermotolerance. Moreover, we indicated that heat-induced foci of γ H2AX and these DNA DSB recognizing proteins were suppressed in thermotolerance development.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
年度			
総計	8,700,000	2,610,000	11,310,000

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：放射線治療学、温熱治療、温熱耐性、DNA二本鎖切断、細胞核ダイナミクス

1. 研究開始当初の背景

近年、がんの三大治療法（外科手術・放射線治療・化学治療）が画期的に発展を遂げてきたにもかかわらず、今なお、がんは日本人の死因の一位である。そこで四番目の選択肢として温熱治療が注目されている。しかしな

がら、温熱の生物応答については不明な点や再考の余地が多く残されていた。例えば、温熱による細胞死の直接的な原因は何かということである。温熱にさらされると直接的な原子・分子間結合の切断によるタンパク質や脂質を多く含む生体膜の熱変性のみならず、

ラジカル反応や生体応答を介して、核酸にも分子損傷を引き起こす。しかし、従来の定説によると温熱による細胞死の主因はタンパク質の変性のみと考えられてきた。また、あらかじめの温熱処理によって誘導されたヒートショックタンパク質(HSP)が他のタンパク質の熱変性をレスキューすることで温熱耐性が獲得されると考えられてきた。

一方、我々は温熱でDNA二本鎖切断(DSB)が生成することを中性コメットアッセイ法および免疫蛍光染色法によるリン酸化ヒストン H2AX (γ H2AX)フォーカス形成の測定で明らかにし、温熱誘導 DSB 形成率と温熱感受性との間に高い相関性があることを示した(Takahashi A, *et al.* Cancer Res, 64: 8839-45, 2004)。温熱によるヒストン H2AX リン酸化については我々を含む国内外の数グループが学会で報告しているものの、温熱によるタンパク質変性ではなく、DSB を起因としていること、さらに、この温熱誘導 DSB が温熱感受性の決定因子であることを提唱しているのは我々のみであった(Takahashi A, *et al.* Cancer Res, 65: 1063, 2005)。

細胞内 DSB 認識タンパク質として、BRCA1 (Xian Ma Y, *et al.* Oncogene, 22: 10-27, 2003) や Mre11/Rad50/Nbs1 (Seno JD, *et al.* J Cell Physiol, 199: 157-70, 2004) のように温熱処理では放射線とは異なる挙動を示すものも報告されているが、あらかじめの温熱処理後の生きた細胞内における DNA 損傷認識機構や修復機構に関わるタンパク質のダイナミックな挙動については十分に明らかにされていないのが現状であった。

温熱処理時間に依存して Pol β が失活すると、ラジカルを介した温熱による塩基損傷が修復されずに DNA 一本鎖切断(SSB)が残存し、この SSB が異なった鎖上の近傍に起これば、温熱でも DSB が生じるというモデルを提唱している。また、温熱耐性の獲得は、あらかじめの温熱で誘導されたヒートショックタンパク質(HSP)が Pol β の失活を防ぐことで DSB 生成量を少なくし、細胞死を免れているという推測に至った。もう一つの可能性として、DSB の NHEJ 修復に関与する Ku タンパク質が熱で失活しやすいこと、DSB 認識タンパク質の Mre11/ Rad50/Nbs1 は放射線照射後 DSB の生成場所でフォーカス形成するが、温熱処理後ではこれらのタンパク質は核外に散在して見られることなどから、温熱は DSB の修復過程を阻害しているのではないかと考えた。あらかじめの温熱処理によって DSB 修復酵素の熱変性をレスキューし、DSB 認識タンパク質の局在異常が正常になるため、DSB 修復を賦活化しているという推測に至り、Pol β 以外の多くの DNA 損傷に対する認識機構や修復機構に関わるタンパク質の温熱処理後のダイナミックな挙動について分子イメージン

グ技術を駆使して観察する着想に至った。

2. 研究の目的

温熱によるがん治療効果の増強を目指し、温熱耐性獲得メカニズムの解明を本申請の目的とした。温熱耐性における DNA 損傷の認識機構や修復機構に関わる遺伝子の影響や、これらタンパク質や核内ドメインの温熱処理後の細胞内における挙動を観察することで、温熱耐性獲得の分子機構を明らかにする。

3. 研究の方法

①温熱感受性関連遺伝子の探索

DNA 二本鎖切断の損傷認識にかかわる H2AX、MDC1、ATM、53BP1、NBS1、MRE11、RAD50、BRCA1、非同相組換え修復にかかわる DNA-PKcs、Ku70、Ku80、XRCC4、LIG4、REV3L、同相組換え修復にかかわる XRCC2、BLM、WRN、DNA 架橋除去にかかわる FANCA、FANCC、FANCD、乗換え修復にかかわる REV1、除去修復にかかわる POL β 、POL η 、POL ι 、POL κ 、LIG1、PARP について、それぞれのノックアウトマウスから確立された MEF 細胞を温熱 45.5°C 処理後の生存率をコロニー形成法で調べた。対照としてそれぞれの親株マウスから確立された MEF 細胞を用いた。1 ヒット多標的モデルより平均致死温熱処理時間 (T_0) を算出した。

②温熱耐性獲得関連遺伝子の探索

上記、DNA 二本鎖切断の損傷認識にかかわるノックアウトマウスから確立された MEF 細胞をあらかじめ温熱 45.5°C 処理 5 分後、6 時間後、再び温熱 45.5°C 処理後の生存率をコロニー形成法で調べた。対照としてそれぞれの親株マウスから確立された MEF 細胞を用いた。1 ヒット多標的モデルより平均致死温熱処理時間 (T_0) を算出した。

③DNA 二本鎖切断の損傷認識タンパク質の温熱処理後の細胞内挙動の探索

ヒト正常線維芽細胞 AG1522 を用い、温熱 45.5°C、20 分間処理後、経時的 (0.5 時間後、8 時間後) に細胞を固定し、セリン 139 リン酸化 H2AX、セリン 1981 リン酸化 ATM、スレオニン 2609 リン酸化 DNA-PKcs、セリン 343 リン酸化 Nbs1、スレオニン 68 リン酸化 Chk2 およびセリン 966 リン酸化 SMC1 の多重蛍光免疫染色したスライドは同条件下、蛍光顕微鏡と画像解析ソフトを用い、温熱処理後の DSB 損傷認識タンパク質の局在を明らかにする。

④DNA 二本鎖切断の損傷認識タンパク質の温熱耐性獲得時の細胞内挙動の探索

ヒト正常線維芽細胞 AG152 細胞をあらかじめ温熱 45.5°C 処理 5 分後、6 時間後、再び温熱 45.5°C 20 分間処理後、経時的 (0.5 時間後、8 時間後) に細胞を固定し、上記抗体の多重蛍光免疫染色したスライドは同条件下、蛍光顕微鏡と画像解析ソフトを用い、

温熱処理後の DSB 損傷認識タンパク質の局在を明らかにする。

4. 研究成果

①温熱感受性関連遺伝子の探索

様々な DSB 修復欠損株とその親株の温熱感受性と放射線感受性を比較したところ、NHEJ 関連遺伝子の欠損株は温熱感受性にはまったく無関係であることを明らかにした。一方、HR 修復欠損は放射線と同様、温熱でも感受性に差が認められ、温熱処理によって HR 活性が高まることを確認した。

②温熱耐性獲得関連遺伝子の探索

今回調べた中で POL β 欠損細胞のみが部分的に温熱耐性を抑制することを明らかにした。温熱による DSB 生成に Pol β が部分的に関与しており、温熱耐性の獲得はあらかじめの温熱で誘導された HSP が分子シャペロン機能によって失活した Pol β の活性をとり戻させることで DSB 生成量を少なくし、細胞死を免れていると推測している。

従来、温熱によってタンパク質が変性することで細胞は死に至り、あらかじめの温熱処理によって誘導された HSP がタンパク質の熱変性をレスキューすることで、温熱耐性が獲得されると考えられてきた。しかし、HSP がレスキューするタンパク質は何かということについて未解決のままであった。一方、我々は温熱誘導 DNA の DSB 形成率と温熱感受性との間に高い相関性があることを明らかにしてきた。温熱耐性獲得のメカニズムは、あらかじめの温熱で誘導された HSP が Pol β の熱変性による失活をレスキューすることで DSB 生成量が少なくなるためではないかと考えるに至った。本研究によって、HSP 阻害剤 KNK437 を増感剤として用いることで温熱による耐性獲得を抑制することができ、高い殺細胞効果があることを見出した。また、Pol β 欠損細胞では部分的に温熱耐性が解除されることを明らかにした。さらに、免疫沈降法によって、あらかじめの温熱処理後に Pol β と HSP70 が結合していることを示した。これらのことから、HSP 阻害剤による温熱増感メカニズムは、あらかじめの温熱による HSP 誘導を阻害したことで HSP のレスキューの標的の一つである Pol β が熱変性によって失活したため、DSB 生成量が多くなり、細胞死に至ることを明らかにした。

③DNA 二本鎖切断の損傷認識タンパク質の温熱処理後の細胞内挙動の探索

放射線では DNA の DSB 認識リン酸化タンパク質と DSB の指標として知られる γ H2AX のフォーカスの局在がよく一致していたが、温熱処理では部分的にフォーカスの局在が認められた。温熱処理後 0.5 時間後には Nbs1 と Mre11 は核外に散在して見られたが、8 時間後では既にフォーカス形成をしていた γ H2AX と重なる形で Nbs1 と Mre11 共にフォーカス形成すること

が確認された。このことは DSB 認識タンパク質である γ H2AX・Nbs1・Mre11 が温熱処理でも X 線照射と同様に同一部位にフォーカス形成していることを示している。さらに、 γ H2AX のフォーカスに比べて ATM の減衰が速いこと、DNA-PKcs、Chk2 は X 線と比べて遅れてフォーカスが認められることを明らかにした。これらのことは温熱で DSB が出来ていたとしても、X 線とは違う反応こそ、温熱応答メカニズムを解く鍵があると考えに至った。

④DNA 二本鎖切断の損傷認識タンパク質の温熱耐性獲得時の細胞内挙動の探索

温熱耐性獲得時に γ H2AX およびその他の DSB 認識リン酸化タンパク質のフォーカス形成率が減ることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 46 件)

1. Okamoto N, Takahashi A, *et al.* (2 番/12 名): siRNA targeted for *NBS1* enhances heat sensitivity in human anaplastic thyroid carcinoma cells. *Int J Hyperthermia*. in press. 査読有
2. Kondo N, Takahashi A, *et al.* (2 番/10 名): FANCD1/BRCA2 plays predominant role in the repair of DNA damage induced by ACNU or TMZ. *PLoS ONE*. in press. 査読有
3. Yatagai F, Takahashi A, *et al.* (3 番/12 名): Frozen human cells can record radiation damage accumulated during space flight: mutation induction and radio-adaptation. *Radiat Environ Biophys.* 50: 125-134, 2011 査読有
4. Noda T, Takahashi A, *et al.* (2 番/12 名): Repair pathways independent of the Fanconi anemia nuclear core complex play a predominant role in mitigating form- aldehyde-induced DNA damage. *Biochem Biophys Res Commun.* 404: 206-210, 2011. 査読有
5. Takahashi A, *et al.* (1 番/8 名): Expression of *p53*-regulated genes in human cultured lymphoblastoid TSCE5 and WTK1 cell lines after spaceflight in a frozen state. *Adv Space Res.* 47: 1062-1070, 2011. 査読有
6. Takahashi A, *et al.* (1 番/10 名): *p53*-Dependent adaptive responses in human cells exposed to space radiations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 78: 1171-1176, 2010. 査読有
7. Nagata Y, Takahashi A, *et al.* (2 番/7 名): Effect of rapamycin, an mTOR inhibitor, on radiation sensitivity of lung cancer cells having different *p53* gene status. *Int J Oncol.* 37:

- 1001-1010, 2010. 査読有
8. Kondo N, Takahashi A, *et al.* (2 番/11 名): DNA ligase IV is a potential molecular target in ACNU sensitivity. *Cancer Sci.* **101**: 1881-1885, 2010. 査読有
 9. Takahashi A, *et al.* (1 番/8 名): The expression of *p53*-regulated genes in human cultured lymphoblastoid TSC5 and WTK1 cell lines during spaceflight. *Int J Radiat Biol.* **86**: 669-681, 2010. 査読有
 10. Takahashi A, *et al.* (1 番/13 名): ATM is the predominant kinase involved in the phosphorylation of histone H2AX after heating. *J Radiat Res (Tokyo).* **51**: 417-422, 2010. 査読有
 11. Su X, Takahashi A, *et al.* (2 番/8 名): Biphasic effects of nitric oxide radicals on radiation-induced lethality and chromosome aberrations in human lung cancer cells carrying different *p53* gene status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **77**: 559-565, 2010. 査読有
 12. Takahashi A, *et al.* (1 番/3 名): The foci of DNA double strand break-recognition proteins localize with γ H2AX after heat treatment. *J Radiat Res (Tokyo).* **51**: 91-95, 2010. 査読有
 13. Masunaga S, Takahashi A, *et al.* (6 番 /13 名): Usefulness of hexamethylenetetramine as an adjuvant to radiation and cisplatin in the treatment of solid tumors: its independency of *p53* status. *J Radiat Res (Tokyo).* **51**: 27-35, 2010. 査読有
 14. Takahashi A, *et al.* (1 番/13 名): The first life science experiments in ISS: Reports of "Rad Gene" -space radiation effects on human cultured cells-. *Biol Sci Space.* **24**: 17-41, 2010. 査読有
 15. Hamada N, Takahashi A, *et al.* (6 番/12 名): Recent advances in the biology of heavy-ion cancer therapy. *J Radiat Res (Tokyo).* **51**: 365-383, 2010. 査読有
 16. Takahashi A, *et al.* (1 番 /6 名): Effective new cancer therapies which are independent of *p53* gene status. *J Nara Med Assoc.* **61**: 19-33, 2010. 査読無
 17. Kondo N, Takahashi A, *et al.* (2 番/4 名): DNA damage induced by alkylating agents and repair pathways. *J Nucleic Acids.* Article ID 543531, 7, 2010. 査読有
 18. 高橋昭久, *et al.* (1 番/10 名): 国際宇宙ステーション Kibo 利用宇宙実験「Rad Gene」の成果. *生物工学会誌.* **88**: 271-279, 2010. 査読無
 19. 大西武雄, 高橋昭久, *et al.* (2 番/12 名): 国際宇宙ステーション Kibo 利用宇宙実験「Rad Gene」の成果報告. *放射線生物研究.* **45**: 103-126, 2010. 査読無
 20. Takahashi A, *et al.* (1 番/2 名): A low dose pre-irradiation induces radio- and heat- resistance *via* HDM2 and NO radicals, and is associated with *p53* functioning. *Adv Space Res.* **43**: 1185-1192, 2009. 査読有
 21. Toki A, Takahashi A, *et al.* (2 番/3 名): Chemotherapy combined with hyperthermia improves the prognosis for non-small-cell lung cancer. *Thermal Med.* **25**: 115-122, 2009. 査読有
 22. Ohnishi T, Takahashi A, *et al.* (2 番 /7 名): Detection of space radiation-induced double strand breaks as a track in cell nucleus. *Biochem Biophys Res Commun.* **390**: 485-488, 2009. 査読有
 23. Kondo N, Takahashi A, *et al.* (2 番/8 名): DNA ligase IV as a new molecular target for temozolomide. *Biochem Biophys Res Commun.* **387**: 656-660, 2009. 査読有
 24. Yamagata R, Takahashi A, *et al.* (2 番 /5 名): Restraint plus water-immersion stress (RWIS)-induced stomach ulcers in mice are depressed by a conditioning heat treatment. *Thermal Med.* **25**: 81-87, 2009. 査読有
 25. Yatagai F, Takahashi A, *et al.* (2 番 /11 名): LOH analyses for biological effects of space radiation: human cell culture in "Kibo" of International Space Station. *Biol Sci Space.* **23**: 11-16, 2009. 査読有
 26. Ohnishi T, Takahashi A, *et al.* (2 番 /6 名): Expression of *p53*-regulated genes in cultured mammalian cells after exposure to a space environment. *Biol Sci Space.* **23**: 3-10, 2009. 査読有
 27. Takahashi A, *et al.* (1 番/2 名): A priming heat treatment can induce the development of heat- and radio-resistance *via* HSPs, regardless of *p53*-gene status. *Thermal Med.* **25**: 13-23, 2009. 査読有
 28. Somakos GI, Takahashi A, *et al.* (2

- 番 /4 名): Computational image processing and analysis of heat-induced γ H2AX foci. *Thermal Med.* **25**: 25-34, 2009. 査読有
29. Ohnishi T, Takahashi A, *et al.* (3 番 /3 名): DNA double-strand breaks: their production, recognition, and repair in eukaryotes. *Mutat Res.* **669**: 8-12, 2009. 査読有
 30. Takahashi A, *et al.* (1 番 /2 名): Molecular mechanisms involved in adaptive responses to radiation, UV light, and heat. *J Radiat Res (Tokyo)*. **50**: 385-393, 2009. 査読有
 31. Kajihara A, Takahashi A, *et al.* (2 番 /3 名): Heat-induced signal transduction pathways leading to cell death and cell survival in cancer cells. *Thermal Med.* **25**: 1-11, 2009. 査読有
 32. Mori E, Takahashi A, *et al.* (2 番 /5 名): High LET heavy ion radiation induces $p53$ - independent apoptosis. *J Radiat Res (Tokyo)*. **50**: 37-42, 2009. 査読有
 33. 高橋昭久, *et al.* (1 番 /4 名): 重粒子線がん治療における基礎研究. *放射線生物研究*. **44**: 208-215, 2009. 査読無
 34. 近藤夏子, 高橋昭久, *et al.* (2 番 /3 名): アルキル化剤による DNA 損傷修復メカニズムとそのがん治療への応用. *放射線生物研究*. **44**: 140-153, 2009. 査読無
 35. Kajihara A, Takahashi A, *et al.* (2 番 /8 名): Protein microarray analysis of apoptosis-related protein expression following heat shock in human tongue squamous cell carcinomas containing different $p53$ phenotypes. *Int J Hyperthermia*. **24**: 605-612, 2008. 査読有
 36. Takahashi A, *et al.* (1 番 /9 名): DNA damage recognition proteins localize along heavy ion induced tracks in the cell nucleus. *J Radiat Res (Tokyo)*. **49**: 645-652, 2008. 査読有
 37. Takahashi A, *et al.* (1 番 /5 名): Heat induces γ H2AX foci. *Mutat Res.* **656**: 88-92, 2008. 査読有
 38. Yamakawa N, Takahashi A, *et al.* (2 番 /8 名): High LET radiation enhances apoptosis in mutated $p53$ cancer cells through Caspase-9 activation. *Cancer Sci.* **99**: 1455-1460, 2008. 査読有
 39. Ohnishi K, Takahashi A, *et al.* (3 番 /5 名): Effective enhancement of X-ray-induced apoptosis in human cancer cells with mutated $p53$ by siRNA targeting *XIAP*. *Oncol Rep.* **20**: 57-61, 2008. 査読有
 40. Takahashi A, *et al.* (1 番 /3 名): Hdm2 and nitric oxide radicals contribute to the $p53$ - dependent radioadaptive response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **71**: 550-558, 2008. 査読有
 41. Takahashi A, *et al.* (1 番 /9 名): Development of thermotolerance requires interaction between polymerase β and heat shock proteins. *Cancer Sci.* **99**: 973-978, 2008. 査読有
 42. Mori E, Takahashi A, *et al.* (2 番 /13 名): Time course and spacial distribution of UV effects on human skin in organ culture. *J Radiat Res (Tokyo)*. **49**: 269-277, 2008. 査読有
 43. 高橋昭久, *et al.* (1 番 /2 名): 放射線・紫外線・温熱に対する適応応答—その分子機構—. *放射線生物研究*. **43**: 409-423, 2008. 査読無
 44. 谷田貝文夫, 高橋昭久, *et al.* (2 番 /11 名): “きぼう”での生物実験に向けて LOH 解析による宇宙放射線の生物影響の検討. *JASMA*. **25**: 695-700, 2008. 査読無
 45. 大西武雄, 高橋昭久, *et al.* (2 番 /6 名): ほ乳動物培養細胞における宇宙環境暴露後の $p53$ 調節遺伝子群の遺伝子発現. *JASMA*. **25**: 686-690, 2008. 査読無
 46. 大西武雄, 高橋昭久: 放射線適応応答のしくみの再考. *放射線生物研究*. **43**: 91-99, 2008. 査読無
- [学会発表] (計 94 件)
1. 高橋昭久, *et al.* (1 番 /6 名): 温熱処理後の γ H2AX と DNA 二本鎖切断認識タンパク質のフォーカスが局在する. 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010. 9. 24, 大阪国際会議場 (大阪)
 2. Takahashi A: (日本ハイパーサーミア学会優秀論文賞受賞講演) A priming heat treatment can induce the development of heat- and radio-resistance *via* HSPs, regardless of $p53$ -gene status. 日本ハイパーサーミア学会第 27 回大会, 2010. 9. 10, 九州大学百年講堂 (福岡)
 3. 近藤隆, 高橋昭久, *et al.* (8 番 /9 名): 超音波、温熱および放射線で誘発される γ H2AX. 第 49 回日本医学放射線学会生物部会学術大会, 2010. 7. 9, ホテルさっぽろ芸文館 (北海道)
 4. 高橋昭久: 温熱による細胞死の分子機構. 第 12 回関西ハイパーサーミア研究

- 会. 2010. 7. 3, プリーゼプラザ (大阪)
特別講演
5. 高橋昭久, *et al.* (1 番/2 名): がん細胞の生と死の制御. 日本放射線影響学会第 52 回大会, 2009. 11. 11, 放射線影響研究所 (広島)
 6. Takahashi A, *et al.* (1 番/2 名): Heat-induced DNA damage and signal transduction. 4th Int Congr Stress Resp Biol Med, 2009. 10. 6, ガトーキングダム札幌ホテル (札幌) シンポジウム
 7. Takahashi A, *et al.* (1 番/2 名): ATM dominantly phosphorylate histone H2AX after heat treatment. 第 68 回日本癌学会学術総会, 2009. 10. 1, パシフィコ横浜 (横浜)
 8. 高橋昭久: (日本ハイパーサーミア学会阿部賞受賞講演) 温熱誘導細胞死の基礎的研究. 日本ハイパーサーミア学会第 26 回大会. 2009. 9. 11, 千葉大学 (千葉) 特別講演
 9. Takahashi A, *et al.* (1 番/5 名): DNA-DSB recognition proteins localize along heavy-ion induced tracks in the cell nucleus. Heavy Ions Ther Space Symp, 2009. 7. 6, Cologne (Germany)
 10. 高橋昭久, *et al.* (2 番/5 名): がん細胞の温熱耐性獲得を抑制するしくみの解明. 第 11 回癌治療増感研究シンポジウム, 2009. 2. 14, 猿沢荘 (奈良)
 11. 高橋昭久, *et al.* (1 番/2 名): 哺乳細胞における温熱誘導 γ H2AX フォーカス形成. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008. 10. 28, 名古屋国際会議場 (名古屋) ワークショップ
 12. 高橋昭久: (特別企画 ICHO2008 から見た世界のハイパーサーミアの現状と将来) 生物学・基礎医学の立場から～温熱による DNA 損傷について～. 日本ハイパーサーミア学会第 25 回大会, 2008. 9. 12, 中部大学 (名古屋) 特別講演
 13. 高橋昭久, *et al.* (1 番/4 名): 温熱によるヒストン H2AX リン酸化機構の解明. 日本ハイパーサーミア学会第 25 回大会, 2008. 9. 12, 中部大学 (名古屋)
 14. 大西武雄, 高橋昭久, *et al.* (3 番/3 名): 温熱誘導 DNA 二本鎖切断の生物学. 日本ハイパーサーミア学会第 25 回大会, 2008. 9. 12, 中部大学 (名古屋)
 15. 高橋昭久, *et al.* (1 番/3 名): 温熱と放射線のクロストーク. 第 10 回関西ハイパーサーミア研究会・第 19 回高温治療臨床研究会合同研究会, 2008. 7. 26, 中部大学 (名古屋)
 16. 高橋昭久, *et al.* (1 番/3 名): 低線量放射線前照射による温熱抵抗性の獲得. 第 47 回日本医学放射線学会生物部会学術大会, 2008. 6. 21, ホテル日航高知旭ロイヤル (高知)
 17. Ohnishi T, Takahashi A, *et al.* (3 番/3 名): Phospho-Nbs1 and Mre11 proteins which recognize DSBs co-localize with γ H2AX in the nucleus after heat treatment. Ataxia-Telangiectasia Workshop 2008, 2008. 4. 22, Ohtsu (Japan).
 18. Takahashi A, *et al.* (1 番/3 名): The study of target genes deciding heat-sensitivity. 10th Int Congr Hyperthermic Oncol, 2008. 4. 9, Munich (Germany)
 19. Mori E, Takahashi A, *et al.* (2 番/3 名): Development of thermotolerance requires interaction between polymerase β and heat shock protein. 10th Int Congr Hyperthermic Oncol, 2008. 4. 9, Munich (Germany)
- [図書] (計 5 件)
1. 高橋昭久, *et al.* (1 番/2 名): 宇宙ステーションと太陽粒子線. *In: からだと光の事典*. (編集. 太陽紫外線防御研究委員会), 朝倉書店, pp. 49-52, 2010.
 2. 大西武雄, 高橋昭久: 紫外線誘導シグナルトランスダクション. その発現機構とはたらき. *In: からだと光の事典*. (編集. 太陽紫外線防御研究委員会), 朝倉書店, pp. 74-77, 2010.
 3. Ohnishi T, Takahashi A, *et al.* (3 番/3 名): γ H2AX. *In: Encyclopedia of Cancer*, 2nd Edition. pp. 1378-1381, Springer, 2009.
 4. 高橋昭久: 温熱による分子損傷. *In: ハイパーサーミアーがん温熱療法ガイドブック*. (編集. 日本ハイパーサーミア学会), pp. 126-127, 毎日健康サロン, 2008.
 5. 高橋昭久: 分子レベルでの温熱の作用. *In: 温熱免疫療法ーハイパーサーミク・免疫ロジー*. (監修. 吉川敏一), pp. 2-5, 診断と治療社, 2008.
- [その他]
ホームページ等
<http://asrldu.dept.med.gunma-u.ac.jp>
6. 研究組織
(1) 研究代表者
高橋 昭久 (TAKAHASHI AKIHISA)
群馬大学・先端科学研究指導者育成ユニット・准教授
研究者番号: 60275336