

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03886

研究課題名(和文) 口腔がんに対する 線源による新規小線源治療：その放射線生物学的基盤の解明

研究課題名(英文) Radiobiological effects of novel brachytherapy using alpha-radiation sources for oral cancer

研究代表者

三浦 雅彦 (MIURA, MASAHIKO)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10272600

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：in vitroでの2D培養条件下において、2 μ Ci Ra-224シードから放出される 粒子に起因する、CR-39で検出されるエッチピット数(粒子)の分布、DNA損傷マーカーとしての H2AXフォーカス数の分布、FucciによるG2期に停止した細胞の分布を重ね合わせ、シード近傍のDNA損傷応答を時空間的に総括することができた。さらに、線源から調整されたdaughter medium(DM)の段階希釈液を用いて、モンテカルロシミュレーションにより細胞核1個あたりの 粒子ヒット数と吸収線量を推定し、線量-細胞生存率曲線を得た。in vivoにおいてもデータを取得し、臨床への還元を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Diffusing alpha-emitters radiation therapy (Alpha-DaRT)は、現在PMDAによる承認間近な状況となっている。しかしながら、基礎的な検討は十分になされていなかった。そこで、本研究では、細胞周期、DNA損傷、粒子を可視化する方法を導入して早期のDNA損傷応答を可視化したところ、FucciによるG2アレスト細胞が、他の指標よりより高感度に検出されることがわかり、今後の前臨床試験を実施する上で、治療による有効性を確認するための有用な指標となりうることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：Diffusing alpha-emitters radiation therapy (Alpha-DaRT) is a unique method, in which interstitial sources carrying Ra-224 release a chain of short-lived daughter atoms from their surface. Although DNA damage response (DDR) is crucial to inducing cell death after irradiation, how the DDR occurs during Alpha-DaRT treatment has not yet been explored. In this study, we temporo-spatially characterized DDR such as kinetics of DNA double-strand breaks (DSBs) and cell cycle, in two-dimensional (2D) culture conditions qualitatively mimicking Alpha-DaRT treatments, by employing HeLa cells expressing the Fucci cell cycle-visualizing system. A medium containing daughter nuclides prepared from Ra-224 sources allowed us to estimate the radiation dose after 24 h of exposure, and determine surviving fractions. The present experimental model revealed for the first time temporo-spatial information of DDR occurring around the source in its early stages and we attempted to apply the data to clinics.

研究分野：放射線生物学、放射線腫瘍学、歯科放射線学

キーワード：口腔がん 小線源治療 線源

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、重粒子線の小線源治療版ともいえる線源を用いた画期的ながん治療法が、イスラエルで開発された。申請者らの施設では、頭頸部がんの再発腫瘍に対し、この手法による本邦初となる治験を開始した。線源は、ステンレス製シードに Ra-224 を蒸着させたもので、そこから Rn-220 が気化し、組織内に拡散することで腫瘍が線照射される。これまでのイスラエルでの理論的、実験的データから、74 kBq (2 μ Ci) のシードを 5 mm 間隔で配置することで、十分な効果が得られるとされている。しかしながら、その 5 mm の領域の中で、どのような放射線生物学的現象が起こっているのか、基礎生物学的な解析はほとんど行われていない。我々は、これまでの研究を踏まえ、DNA 損傷応答(DDR)がその領域でどのように起こっているかを娘核種の分布と対応させながら可視化し、さらに、どのような生物学的因子がその拡散や DDR に影響を与え、どうすればより効率の高い効果が得られるのかを検討することで、実臨床への還元を目指した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、既に進行している Ra-224 シード(線源)を用いた全く新しい小線源治療の手法の最適化、効率化を図るために、その生物学的基盤を解明しようとするものである。これまでも既にイスラエルのグループによる Ra-224 娘核種の崩壊と拡散に関する物理学的な理論解析、マウス移植腫瘍を用いた線量と壊死領域との対応などの研究は実施されてきたが、線源近傍で起こっている壊死に至るまでの生物学的現象、例えば DNA 損傷(特に DNA double strand break: DSB)をきっかけに引き起こされる DSB 修復や、その時間を稼ぐために細胞周期を一時的に停止させる細胞周期チェックポイント(これらを総称して DNA damage response: DDR という)については全く検証されていない。また、血流や組織の硬さなどが娘核種の拡散に影響を与えることは必至であるが、この過程は本治療法の肝となっている部分であるにも関わらず、そうした解析も全く行われてこなかった。これらの指標は、線量の妥当性、効果を増強するための戦略、治療の個別化を考える上で必須の情報となる。

我々は、理研で開発された蛍光タンパク質を利用した細胞周期を可視化する Fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator(Fucci)とよばれる手法を導入して、放射線によって引き起こされる G2 期停止動態を初めて可視化することに成功し(Kaida *et al.*, *Cell Biol Int*, 2012; *Exp Cell Res*, 2012)、後述するように多くの研究を実施してきた。このシステムを用いると、照射後の組織中での G2 期停止動態に関して、線源近傍での時空間的分布の可視化が初めて可能になり、同時に DSB の免疫染色をそこに載せることにより、DNA 損傷の程度との関係も可視化できる。こうした生物学的アプローチに加え、娘核種の線源近傍での分布や微小空間での線量分布による物理学的アプローチを実施して、統合的な解析を行う。この様に、我々がこれまで蓄積してきた成果を全く新たな領域に応用することで、線量の妥当性の検証や増感法の開発にもつながり、臨床に直結するトランスレーショナルな研究といえる。

3. 研究の方法

1)細胞株と培養条件

実験には、Fucci を発現させた細胞株(HeLa-Fucci)、舌癌由来扁平上皮がん細胞株(SAS-Fucci, HSC3-Fucci, SCCVII-Fucci)を用いた。細胞は、10%FBS を含む高濃度グルコース含有 DMED を用い、37℃、湿度 100%、5%CO₂ 濃度下で維持された。

2)Ra-224 線源

スーチャー付き Ra-224 線源は、実験日に 1 線源あたりおよそ 2 μ Ci になるように Alpha-Tau Medical(ATM)社(エルサレム, イスラエル)で合成され、空輸にて供給された。

3) 粒子の検出

粒子は、プラスチック粒子線検出板 CR-39(長瀬ランダウアー, つくば)を用いた。培養液中で Ra-224 線源からの、あるいは 16 本の Ra-224 から 2 ml の培養液に 6 時間浸漬して得られた娘核種調整液(DM)の限界希釈からの粒子を曝露させ、7 M の水酸化ナトリウム液で 70℃、4 時間処理し、CR-39 上にエッチピットを形成、可視化させた。1 個の粒子は、1 個のエッチピットに対応するので、顕微鏡(BIOREVO BZ-9000, キーエンス, 大阪)でエッチピット数をカウントすることにより粒子数を定量した。

4)DNA 損傷の検出

DNA 損傷は、DNA 二重鎖切断の指標となる H2AX フォーカス数を蛍光免疫染色後に蛍光顕微鏡でカウントあるいは FACS で検出することで定量した。一次抗体は、抗リン酸化ヒストン H2AX(Ser139)抗体(Cell Signaling, Danvers, USA)を用いた。

5)細胞周期のタイムラプスイメージング

Ra-224 線源を細胞培養した培養皿上に置き、Fucci の蛍光変化をタイムラプスイメージング (BIOREVO BZ-9000, キーエンス, 大阪) で観察することで、細胞周期動態に関する情報を得た。特に G2 アレストに関する動態に注目してデータを得た。

6)コロニー法による放射線感受性の決定

DM を種々の濃度に希釈し、それぞれの希釈濃度の DM で 24 時間処理後、細胞を撒き直して 8 日間ほどコロニー形成させた。ホルマリン固定後、クリスタルバイレットで染色し、50 個以上の細胞からなるコロニーを計数して生存率を求めた。横軸は、細胞核あたりのエッチピット数として生存曲線をまず求め、次にモンテカルロ法によって推定した吸収線量をもとに線量-細胞生存曲線を求めた。

7)モンテカルロ法による吸収線量の推定

CR-39 による 粒子数の検出は、その入射角度によって検出できない 粒子が存在する。DM を用いた実験では、Bi-212 と Po-212 からの 線が主となることから、モンテカルロ法により、2 倍希釈した DM で 24 時間処理した時の細胞核あたりにヒットする数を求め、吸収線量を推定した。希釈数とエッチピット数の間に直線関係を認めたことから、6) で求めた生存曲線を線量細胞生存率曲線に変換した。

8)マウス腫瘍モデルを用いた実験

Balb/c ノードマウスあるいは C3H マウスの皮下に種々の腫瘍を形成させ、Ra-224 線源を刺入し、24-48 時間後、組織切片を作製して、蛍光顕微鏡にて Fucci の蛍光を観察した。

4 . 研究成果

1)Ra-224 からの 粒子の検出

Ra-224 線源をマウス移植腫瘍に刺入して、24 時間、48 時間後に組織切片を作製し、高エネルギー加速器研究機構の放射光 X 線集光ビームを利用した蛍光 X 線分析を実施した。Ra-224 の最終安定同位体である Pb-208 の検出を試みたが、バックグラウンドが高く、線源から拡散した組織中に存在する Pb を特異的に検出することはできなかった。線の飛跡を検出できるプラスチック素材バリオトラック (CR-39) の存在を知り、線源からの 粒子の検出を試みたところ、検出が可能であった。そこで、これ以降の実験における 粒子の検出には、CR-39 を用いることとした。

Ra-224 の娘核種として存在する Pb-212 は、この崩壊系列の中で半減期が最長 (10 時間) であり、また、赤血球表面に吸着することが知られていることから、基礎実験として、CR-39 上に細胞を培養し、さらにその上に Ra-224 線源を置いた時、細胞への 粒子の吸着が認められるかを、形成されたエッチピットの分布により検討した。その結果、有意な細胞への吸着はないことがわかり、それ以降の検討は、細胞を培養しない状態で実施した。2D 細胞培養と同じ条件下において、6 時間後にはすでに線源から 1 mm 程度まで高濃度のエッチピット数を認めた。24 時間後には、高濃度のエッチピットが 2 mm 程度まで広がっており、2 mm 未満ではエッチピットの重なりによって計数不能であったが、2 mm 以上の部位では係数が可能で、5 mm まで指数関数的に漸減する分布を示した。

2)DNA 損傷の検出

同様に、DNA 損傷の指標として DSB 数を反映する H2AX フォーカス数を蛍光免疫染色後に蛍光顕微鏡でカウントした。細胞は、主に HeLa-Fucci 細胞を用いた。線源から 1 mm 程度までは、核全体が染色されるタイプ (I) がほとんどで、1-1.5 mm まではフォーカスを形成するが重複して計数不能なタイプ (II)、1.5 mm 以上では、計数可能なタイプ (III) を主に認めた。1.5 mm 以上のところで細胞あたりのフォーカス数を計数して線源からの距離に対してプロットすると、フォーカス数が指数関数的に減少した。

3)G2 期にアレストした細胞の検出

Fucci の蛍光動態分析から、我々は HeLa-Fucci 細胞を用いて、照射後の細胞動態に関する詳細な情報を報告しており、この細胞での照射後の緑色細胞の蓄積は、G2/M チェックポイントの活性化によって、G2 期にアレストした状態であることを証明している (Kaida et al., *Cell Biol Int*, 2011; Tsuchida et al., *PLoS One*, 2015; Kaida et al., *Cancer Sci*, 2015)。そこで、培養プレート上に培養した HeLa-Fucci 細胞に Ra-224 線源を載せ、Fucci 蛍光のタイムラプスイメージングを行った。弱拡での観察では、2.5 mm 程度まで緑色細胞の蓄積が 8 時間後くらいから認められ始め、16 時間ごろから緑色蛍光強度が増強していた。強拡でシングルセルレベルで観察すると、興味深いことに、2-2.5 mm のところでは、照射開始 48 時間頃から G2 アレストが解除され、M 期に入り細胞死を引き起こす様子が観察された。線源から 2 mm までのところでは、緑色を維持して細胞死は認められなかったが、放射線感受性の高い G2 期に留まりながら照射さ

れることで、再分布による増感効果が起こる、すなわち逆線量率効果が引き起こされると予想された。線源から 2-2.5 mm のところでは、DNA 損傷が蓄積しているにも関わらず、G2 アレストを解除してしまう現象、いわゆる adaptation が起きていることを示している。M 期に入った細胞は、著明な M 期の延長を呈し、Fucci 蛍光の破綻 (M 期にもかかわらず赤色傾向を発する) が起こり、線源に近い側よりも先に細胞死が認められた。線源から 2.5 mm を超えるところでは、48 時間程度まで細胞は増殖していたが、それ以降、次第に緑色細胞の蓄積が認められた。

24 時間照射後、CR-39 による 粒子、H2AX、G2 アレスト細胞の分布を重ね合わせると、粒子と H2AX の高密度部分はよく一致したが、G2 アレストした細胞の範囲は、有意に前 2 者より遠方まで存在していた。24 時間後までに、緑色蛍光が強く認められた線源から 2-2.5 mm の位置では、その後、adaptation によって細胞死が引き起こされることから、in vivo でも 24 時間までに緑色が強く認められる最前線の細胞までは、少なくとも細胞死を十分に引き起こすことのできると思われる。また、この指標を利用して、腫瘍内の不均一な組成 (壊死領域や血管密度の高い領域など) を娘核種が通過したときに、その到達距離がどう影響を受けるか検討が可能になると考えられた。

4) 娘核種調整液 (DM) を用いた種々の定量解析

DM を段階希釈して、それぞれの濃度で 24 時間培養 HeLa-Fucci 細胞に処理をして、エッチピット数、H2AX フォーカス数との関係を調べると、いずれも濃度との関係は直線的であった。

5) 段階希釈した DM を用いて 24 時間処理した際の生存率

4) の結果から、段階希釈による放射能濃度とエッチピット数は比例関係にあることがわかったので、各希釈濃度ごとに 24 時間処理した際の生存率をコロニー法によって求め、生存曲線を描けると考えた。生存曲線の横軸は、細胞核面積当りのエッチピット数として表現し、DM を 2 倍希釈したものを 24 時間処理した際の数値は、4.7 個であった。この数を種々の段階希釈と Ra-224 の出荷前に測定された放射能を実際に実験に使用した時刻で補正して、生存率と対応させた。片対数プロットで直線的に生存率が低下し、高 LET 放射線である 線の性質を表していた。この方法では、半減期を考慮して、娘核種の中でも Bi-212 と Po-212 からの 線を想定した。

6) モンテカルロシミュレーションによる細胞核あたりにヒットする 粒子数と吸収線量の推定
CR-39 によるアルファ粒子数の測定では、粒子の入射角度によって検出されない場合が生じる。そこで、DM を 2 倍希釈したものを 24 時間処理した際に、1 個の細胞核にヒットする 粒子数をモンテカルロシミュレーションで推定したところ、15.6 個であった。ここからさらに、吸収線量を推定したところ、2 倍希釈 DM で 24 時間処理した場合、 1.10 ± 0.23 Gy の値を得た。
5) で得られた生存曲線を、この数値をもとに線量 生存率曲線に変換したところ、 D_0 値は、0.20 Gy であり、これは以前 Sasaki によって報告された Am-241 からの 線によるより線量率の高い放射線によって照射された HeLa-S3 細胞に対する生存曲線 ($D_0=0.25$ Gy) (Sasaki, *Radiat Res*, 1984) とほぼ同等の感受性を示した。

7) in vivo での Fucci 蛍光の分布

HeLa-Fucci 細胞、SAS-Fucci 細胞、SCCVII-Fucci 細胞をマウス皮下に移植し、固形腫瘍を作製して Ra-224 線源を 24 時間あるいは 48 時間挿入後、腫瘍を摘出して組織切片を作製した。HeLa-Fucci 細胞や SAS-Fucci 細胞では、in vitro での結果同様に、G2 期にアレストした細胞の分布は、H2AX の免疫染色領域に比べ線源より有意に外側まで分布していた。その拡散の程度は、培養液中よりも予想通り小さかった。組織切片の場所によって壊死が認められたが、そこを通過して健全な組織まで到達する場合と、通過しないで健全な組織のみを通過した場合の到達度の違いについては、本実験では明確に決めることは困難であった。また、SCCVII-Fucci 細胞では、全般に赤色細胞が多く、G2 アレストが起きているかどうかの判断は、明確にはできなかった。

ATM 社の方針により、線源製造において臨床試験の世界展開が急速に進められ、基礎研究用に供給する線源が不足するという事態となり、十分な線源が供給されなくなった面もあるが、本研究において Fucci の蛍光を利用したアプローチによって、今後、臨床への有用な情報の還元ができると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Nojima Hitomi, Kaida Atsushi, Matsuya Yusuke, Uo Motohiro, Yoshimura Ryo-ichi, Arazi Lior, Miura Masahiko	4. 巻 14
2. 論文標題 DNA damage response in a 2D-culture model by diffusing alpha-emitters radiation therapy (Alpha-DaRT)	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11468-11468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-62071-6	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 Wamasing Natnicha, Nakamura Shin, Watanabe Hiroshi, Kuribayashi Ami, Miura Masahiko	4. 巻 44
2. 論文標題 Potential of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography to diagnose contralateral lymph node metastases in patients with oral cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine Communications	6. 最初と最後の頁 1168 ~ 1175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MNM.0000000000001765	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 Kugimoto Takuma, Nishii Naoto, Oikawa Yu, Kuroshima Takeshi, Hirai Hideaki, Tomioka Hirofumi, Michi Yasuyuki, Kayamori Kou, Sakamoto Junichiro, Iwanaga Joe, Tubbs R. Shane, Ikeda Tohru, Miura Masahiko, Harada Hiroyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Invasion of the bucco-mandibular space by oral squamous cell carcinoma: histopathological analysis of invasion pattern	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 1168376-1168376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1168376	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 Nojima Hitomi, Kaida Atsushi, Harada Hiroyuki, Akiyama Masako, Miura Masahiko	4. 巻 198
2. 論文標題 Effect of Ablative Dose Irradiation on Redistribution and Radioresponse in a Mouse Xenograft Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 632-638
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RADE-22-00096.1	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 Nojima Hitomi, Kaida Atsushi, Kuroshima Takeshi, Yoshimura Ryo-ichi, Miura Masahiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Retrograde Migration of an Au-198 Grain to the Submandibular Gland Post Brachytherapy Treatment of Floor of Mouth Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e31904-e31904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.31904	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 TOHYAMA KOHKI, KAIDA ATSUSHI, MIURA MASAHIKO	4. 巻 42
2. 論文標題 Determination of Clonogenic Radiosensitivity of HeLa Cells in Early and Late G₁Phases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 5407 ~ 5413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16045	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 Ng Esther Feng Ying, Kaida Atsushi, Nojima Hitomi, Miura Masahiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Roles of IGFBP-3 in cell migration and growth in an endophytic tongue squamous cell carcinoma cell line	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11503, -11503,
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-15737-y	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 遠山皓基, 加納嘉人, 野地理夏, 青柳康子, 松寺翔太郎, 大野十央, 有泉陽介, 道泰介, 富岡寛文, 島本裕彰, 吉村亮一, 朝蔭孝宏, 原田浩之, 三宅智, 三浦雅彦, 池田貞勝	4. 巻 47
2. 論文標題 再発・転移頭頸部癌に対する網羅的がんゲノム解析と臨床的有用性	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 頭頸部癌	6. 最初と最後の頁 359-366
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 YOSHIMURA RYO-ICHI, TODA KAZUMA, WATANABE HIROSHI, KAIDA ATSUSHI, HARADA HIROYUKI, ASAKAGE TAKAHIRO, MIURA MASAHIKO	4. 巻 41
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Induction Chemotherapy and/or External Beam Radiotherapy Followed by Brachytherapy in Patients With Tongue Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6259 ~ 6266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15446	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 Kuroshima Takeshi, Onozato Yusuke, Oikawa Yu, Ohsako Toshimitsu, Kugimoto Takuma, Hirai Hideaki, Tomioka Hirofumi, Michi Yasuyuki, Miura Masahiko, Yoshimura Ryoichi, Harada Hiroyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Prognostic impact of lingual lymph node metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue: a retrospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99925-2	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 Okuyama Kohei, Suzuki Keiji, Naruse Tomofumi, Tsuchihashi Hiroki, Yanamoto Souichi, Kaida Atsushi, Miura Masahiko, Umeda Masahiro, Yamashita Shunichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Prolonged cetuximab treatment promotes p27Kip1-mediated G1 arrest and autophagy in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84877-4	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 Shimono Hiroaki, Kaida Atsushi, Honma Hisao, Nojima Hitomi, Onozato Yusuke, Harada Hiroyuki, Miura Masahiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Fluctuation in radioresponse of HeLa cells during the cell cycle evaluated based on micronucleus frequency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-77969-0	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29件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 三浦雅彦、伊川裕明、武者篤、戒田篤志、森川貴迪
2. 発表標題 高齢口腔がん診療臨床的指針 高齢口腔癌患者に対する放射線治療
3. 学会等名 第42回日本口腔腫瘍学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 三浦雅彦
2. 発表標題 放射線感受性の細胞周期依存性を再考する
3. 学会等名 第23回菅原・大西記念癌治療増感シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦雅彦、伊川裕明、武者篤、戒田篤志、森川貴迪
2. 発表標題 超高齢者社会の口腔癌治療の現状
3. 学会等名 第41回日本口腔腫瘍学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、宇尾基弘、三浦雅彦
2. 発表標題 新規小線源治療Diffusing Alpha-Emitters Radiation Therapy (DaRT)によるin vitroにおけるDNA損傷応答
3. 学会等名 第88回口腔病学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、原田美穂子、三浦雅彦
2. 発表標題 Au-198 grainを用いたモールド療法の早期口腔がんへの有効性
3. 学会等名 第68回日本口腔外科学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、三浦雅彦
2. 発表標題 細胞周期可視化マウス腫瘍モデルを用いた1回大線量分割照射における再分布の意義
3. 学会等名 第60回日本放射線腫瘍学会生物部会学術大会・第51回放射線による制癌シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、三浦雅彦
2. 発表標題 口腔癌に対する小線源治療後にAu-198grainの顎下腺への逆行性移動がみられた一例
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第63回学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、三浦雅彦
2. 発表標題 線源を用いた新規小線源治療DaRTにおける生物学的効果の検討
3. 学会等名 第41回日本口腔腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦雅彦
2. 発表標題 "Hallmarks of cancer" から読み解く放射線生物学
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第35回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉村亮一、桑原宏文、長野拓也、松原大五郎、三木谷智範、野島瞳、戒田篤志、三浦雅彦
2. 発表標題 頭頸部の密封小線源治療－頭頸部小線源治療事情－
3. 学会等名 第59回日本医学放射線学会秋季臨床大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masahiko MIURA
2. 発表標題 Introduction to radiotherapy for oral cancer,
3. 学会等名 The 13th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology, The 62nd Japanese Society for Oral and Maxillo-Facial Radiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦雅彦
2. 発表標題 6R(+1)から見た前立腺癌に対するSBRTとHDRの効果
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会小線源治療部会第24回学術大会, (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、三浦雅彦
2. 発表標題 Diffusing Alpha-emitters Radiation Therapy(DaRT)による線源周囲でのDNA損傷応答
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第59回生物部会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、原田浩之、三浦雅彦
2. 発表標題 細胞周期チェックポイント阻害剤による口腔がん細胞の細胞周期動態変化と細胞死様式
3. 学会等名 第76回日本口腔科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三浦雅彦
2. 発表標題 10年後の量子医科学における生物の役割
3. 学会等名 第11回日本量子医科学会学術大会領域合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦雅彦
2. 発表標題 高線量放射線照射後の腫瘍内酸素環境の変化に基づく寡分割照射法の再考
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦雅彦
2. 発表標題 細胞周期動態の可視化から見た放射線応答
3. 学会等名 第1回日本放射線影響学会・若手部会・放射線影響研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 戒田篤志、三浦雅彦
2. 発表標題 放射線照射後のG2アレスト動態が細胞運命に及ぼす影響
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第34回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、三浦雅彦
2. 発表標題 放射線照射後に生じる腫瘍細胞の再分布から考える定位放射線治療の生物学的有効性
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第58回生物部会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、原田浩之、三浦雅彦
2. 発表標題 口腔がんの定位放射線治療に置ける再分布の意義
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第61回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野地理夏、加納嘉人、平井秀明、山下大和、工藤亮、富岡寛文、島本裕彰、道泰之、大西威一郎、三浦雅彦、吉村亮一、三宅智、池田貞勝、原田浩之
2. 発表標題 がんゲノム解析によりニボルマブ耐性機構が示唆された再発類粘膜癌の一例
3. 学会等名 第45回日本頭頸部癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦雅彦
2. 発表標題 低酸素細胞増感剤開発の経験と実用化の現実
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第11回放射線生物学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加納嘉人、三浦雅彦 et al.
2. 発表標題 頭頸部癌に対するがんゲノム解析と臨床的有用性
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野島瞳、戒田篤志、三浦雅彦
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌細胞を用いた定位放射線治療の効果とG2アレストの関連性の検討
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥山紘平、戒田篤志、三浦雅彦 et al.
2. 発表標題 セツキシマブの長期処理がもたらす舌癌細胞遊走能の抑制はp27Kip1依存性G1アレストとオートファジーを誘導する
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 黒嶋雄志、小野里祐佑、三浦雅彦 et al.
2. 発表標題 舌扁平上皮癌における舌リンパ節転移の臨床病理学的検討
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野地理夏、加納嘉人、三浦雅彦 et al.
2. 発表標題 口腔癌に対するがんゲノム解析と臨床の有用性
3. 学会等名 第39回日本口腔腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠山皓基、加納嘉人、三浦雅彦 et al.
2. 発表標題 再発・転移頭頸部癌に対するがんゲノムリアルワールド解析と有用性
3. 学会等名 第44回頭頸部癌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平井秀明、及川悠、三浦雅彦 et al.
2. 発表標題 舌扁平上皮癌Stage Ⅱ 症例における小線源治療の臨床的検討
3. 学会等名 第44回頭頸部癌学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Atsushi Kaida, Masahiko Miura	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Spring Nature	5. 総ページ数 352
3. 書名 Methods Mol Biol	

〔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	宇尾 基弘 (Uo Motohiro) (20242042)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究分担者	戒田 篤志 (Kaida Atsushi) (40632097)	東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教 (12602)	
研究分担者	小野里 祐佑 (Onozato Yusuke) (10844300)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師 (12602)	

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			
イスラエル	Ben-Gurion University of the Negev	Alpha Tau Medical 社		