

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23300348

研究課題名(和文) 局所腫瘍制御と遠隔転移抑制を同時に目指す腫瘍内微小環境解析とその応用

研究課題名(英文) Exploration and exploit of intratumor microenvironment for both controlling local tumors and reducing distant metastatic potential

研究代表者

増永 慎一郎 (Masunaga, Shin-ichiro)

京都大学・原子炉実験所・教授

研究者番号：80238914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 7,100,000円、(間接経費) 2,130,000円

研究成果の概要(和文)：遠隔転移能と、休止期腫瘍細胞の殺細胞効果も加味した腫瘍制御効果を同時に評価するアクセス系を確立し、腫瘍内急性低酸素を解除する処置が腫瘍からの肺転移を抑え、中性子捕捉療法では、慢性低酸素の大きな休止期腫瘍細胞に分布できるBSHを用いると局所腫瘍制御が向上し、急性低酸素細胞に分布可能なBPAを用いると遠隔転移能が抑制される事が判明した。

酸素化休止期腫瘍細胞の感受性を検出可能な手法も確立し、休止性と高いDNA損傷からの回復能の点で癌幹細胞との共通性が認められた。

腫瘍内不均一性に依存して分布するBPAのCBE値は変化しやすく、この値が腫瘍の不均一性の評価のための有望な指標になり得る事も判明した。

研究成果の概要(英文)：Based on the developed method both for detecting the potential for controlling local tumors including intratumor quiescent cells and for evaluating pulmonary distant metastases from local tumors, releasing intratumor acute hypoxia leads to reduction of pulmonary metastatic potential, and boron neutron capture therapy with BSH (sodium borocaptate-10B) and with BPA (L-para-boronophenylalanin-10B) result in increasing the potential for controlling local tumors and suppressing the pulmonary distant metastatic potential, respectively.

Intratumor oxyc quiescent cells were shown to have a greater recovery capacity like cancer stem cells, but not hypoxic, through selectively detecting their radio-sensitivity.

The compound biological effectiveness values for neutron capture agents that deliver into solid tumors more dependently on uptake capacity of tumor cells became more changeable. The value may be one of the indices showing the degree of tumor heterogeneity.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍生物学

キーワード：休止期腫瘍細胞 急性低酸素 慢性低酸素 酸素化休止期腫瘍細胞 癌幹細胞 中性子捕捉療法 CBE値 腫瘍血管正常化現象

1. 研究開始当初の背景

(1) 臨床現場においては、癌患者の癌病変に対する局所療法(外科的治療、放射線治療、局所温熱療法など)と全身療法(化学療法、免疫療法など)の適切な使い分けが、患者、特に、再発・転移症例、局所進行症例、全身状態不良症例の予後を規定する決定的要因となる場合もしばしば見受けられる。各疾患の病期分類、有害事象や患者の全身状態(Performance status、栄養状態など)に基づく各癌治療法の選択だけではなく、遠隔転移抑制効果と局所腫瘍制御効果から見た各治療法のより鮮明な特徴付けがなされていれば、最適時に最適化された治療法を施行する事が容易となる。特に、標準化された治療法の施行が困難で、治療法の選択に苦慮する症例の治療開始時には、最適とされる治療法、特に放射線治療などの患者に優しいとされる治療法の選択の可否に関する適切な情報を提案できる事が必須となると考えている。

(2) これまでの実験動物腫瘍を用いた研究成果と他研究者の研究成果より、急性の低酸素細胞分画(Acute or cyclic hypoxia)の操作(Manipulation)による影響は、腫瘍内増殖期細胞で顕著で、その操作は局所腫瘍からの遠隔転移に大きく影響するであろう事が明らかとなっている。他方、慢性の低酸素細胞分画(Chronic hypoxia)の操作(Manipulation)による影響は、腫瘍内休止期細胞において顕著で、通常の治療に対して増殖期腫瘍細胞と比べて非常に抵抗性である休止期腫瘍細胞の感受性に大きな影響を与え、局所腫瘍全体としての制御効果にも大きく影響を及ぼす事が明らかとなっている。Acute hypoxia による腫瘍感受性低下の回避のための実現可能な操作法としては、Acute hypoxia 解除剤で毒性の低いニコチンアミドの併用投与、長時間に渡る薬剤の連続的投与や低減線量率照射による長時間放射線照射などがあり、Chronic hypoxia による腫瘍感受性低下の回避のための実際的な操作法としては、低温度温熱処置(40℃、1時間程度)の併用や、2-nitro-imidazole 系薬剤等の低酸素細胞増感剤の投与などがあり、その各々の操作が有用であることもすでに明らかになっている。

(3) 研究代表者のこれまでの研究成果より、固形腫瘍内の休止期腫瘍細胞分画の低酸素細胞分画の大きさは、固形腫瘍全体としての低酸素細胞分画よりも有意に大きい、決して100%が低酸素ではなく、100%よりも有意に小さい事も明らかになっている。この点に注目し、2-nitro-imidazole 系薬剤の低酸素細胞増感剤の1種であるピモニダゾールとピモニダゾールに対する単クローン抗体を用いた低酸素領域の細胞の識別と、研究代表者が考案し駆使してきた腫瘍内の休止期細胞の感受性を選択的に検出する手法を組み合わ

せて、休止期腫瘍細胞内の低酸素ではない分画の放射線感受性を、世界で初めて選択的に検出する事に成功した。

(4) 腫瘍内の微小環境の特性に着目した新規の薬剤開発も創薬化学を専門とする研究分担者と共にすでに開始しており、低酸素に着目した低酸素特異的作動薬と熱中性子捕捉化合物(sodium borocaptate-¹⁰B (BSH))とのハイブリッド化合物(TX-2100)が、従来の中性子捕捉化合物が分布しがたい腫瘍内の休止期腫瘍細胞にも効率的に分布し、中性子捕捉療法による殺腫瘍細胞効果を有意に向上させ得る事を示した。

2. 研究の目的

(1) 研究代表者が所属する部局では、実験治療として原子炉からの中性子線ビームを用いた中性子捕捉療法がこの十数年来施行されており、放射線治療の中でも中性子捕捉療法の抗腫瘍効果と転移抑制効果に関する特性を中心に解析し、癌治療法としての有用性をより明らかにしたい。遠隔転移抑制効果と局所腫瘍制御効果、特に本研究代表者が従来より注目し解析してきた局所腫瘍内の休止期の腫瘍細胞に対する効果を同時に *in vivo* アッセイ系において評価する研究は世界的にも稀有に等しい。

(2) 遠隔転移抑制効果と腫瘍内休止期細胞に対する殺細胞効果も加味した局所腫瘍制御効果から見た各癌治療法の特性を明らかにできた後には、上記の各操作を併用し、毒性による副作用も考慮に入れ、各操作を併用処置する際の有用性などについても評価し、臨床現場への適応時の参照データとしていきたい。

(3) 放射線照射や抗癌剤処置が誘導したDNA損傷からの回復現象が、休止期腫瘍細胞分画では、腫瘍全体としての回復現象より有意に大きい事、休止期腫瘍細胞の”休止性(Quiescent status)”という特徴、という2つの特性より、いわゆる癌幹細胞との共通点も見いだされ、腫瘍内微小環境因子に癌幹細胞性の諸因子も加えて、局所腫瘍制御効果と遠隔転移抑制効果との関連も解析したい。

(4) 腫瘍細胞や血管内皮細胞に高発現し、転移、浸潤、血管新生等に関与するインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 受容体に着目し、インテグリン受容体リガンドペプチドをボロンクラスタに導入した腫瘍標的ボロンキャリア(GPU-201)の開発も進行中である。最近では、腫瘍の低酸素微小環境で特異的に還元代謝されると、BSHを放出し細胞内に留めることにより¹⁰B原子の効率的かつ特異的な腫瘍内送達と蓄積を可能にするBSHの低酸素解除型ハイポキシアトラップ型BSH(HX-BSH)の開発も目

指すプロジェクトも組んでいる。

3. 研究の方法

(1) 遠隔転移抑制効果及び休止期腫瘍細胞に対する殺細胞効果も加味した局所腫瘍制御効果を同時に評価できる *in vivo* 動物実験アッセイ系の確立：使用する腫瘍細胞系は、移植部位からの転移能の高い B57BL/6 マウスの黒色腫細胞の B16、中でも転移能の高い細胞株の B16-BL6 を使用する。移植腫瘍への各治療処置後には、すでに確立させている腫瘍内休止期細胞の感受性を選択的に検出する手法を用いて、初期効果としての、移植腫瘍内全腫瘍細胞の生存率、小核出現頻度、アポトーシス出現頻度並びに休止期細胞の小核出現頻度、アポトーシス出現頻度によって、両細胞分画の感受性を検出しておく。上記の初期効果検出系とは別に、移植腫瘍の体積測定による腫瘍成長抑制効果の検出、さらには、移植後 5 ~ 6 週間後の肺転移数の計測に基づく肺転移能の検出も施行する。この手法を、放射線照射（加速重イオン線などの高線エネルギー付与放射線も含む）、化学療法などの基本的な癌治療法、さらに本研究代表者が所属する部局で施行される中性子捕捉療法にも適応し、抗腫瘍効果と転移抑制効果に関する解析を中心に各癌治療法の特性を解析する。各癌治療法に、Acute hypoxia と Chronic hypoxia の操作手法（Acute hypoxia を解除するニコチンアミドや Chronic hypoxia を解除する低温度温熱処置など）を併用し、これら併用処置の意義に関して、特に転移抑制効果を中心に解析する。さらに、ペバシツマブの併用における特性、有用性も解析する。

(2) 低酸素特異的作動薬と BSH とのハイブリッド化合物(TX-2100) とインテグリン受容体リガンドペプチドをボロンクラスタに導入した腫瘍標的ボロンキャリア(GPU-201)の有用性を、(1)の手法を用いて評価し、休止期腫瘍細胞への効果を加味した局所腫瘍制御効果と転移抑制効果の両面から評価する。その際、これらの効果と化合物の構造との相互関係をできる限り明らかにし、腫瘍内微小環境の特性に着目した今後の新規薬剤開発に反映させる。

(3) BrdU 標識による休止期腫瘍細胞集団の感受性だけでなく、ピモニダゾール、幹細胞マーカー等で標識した固形腫瘍内の特定細胞集団の感受性が選択的に検出可能か否かを検討する。特に、固形腫瘍内における酸素化状況と休止期増殖期関係と、局所腫瘍制御効果や転移抑制効果との関連に関して、各癌治療法や種々の併用処置を加えた治療法に対してさらに解析する。

(4) これまでの TX-2100 と GPU-201 との解析を通して得られた、転移抑制を含む局所

腫瘍制御効果と化合物の構造との相互関係を踏まえて、癌治療、特に中性子捕捉療法の臨床において適応可能な中性子捕捉化合物やさらに新規の抗癌薬剤の合成に貢献できるデータの蓄積に努める。

4. 研究成果

(1) 遠隔転移抑制効果及び休止期腫瘍細胞に対する殺細胞効果も加味した局所腫瘍制御効果を同時に評価できる *in vivo* 動物実験アッセイ系に関しては、ほぼ確立でき、従来の γ 線照射だけでなく、ペバシツマブ併用 γ 線照射、臨床現場で用いられる BSH または *L*-para-boronophenylalanin-¹⁰B (BPA)を用いた中性子捕捉療法(BNCT)後の局所腫瘍制御及び局所腫瘍からの遠隔転移能に関して解析された。ペバシツマブの併用では、局所腫瘍内の急性低酸素細胞分画が解除され効率的に酸素化され、その結果、局所腫瘍からの肺への遠隔転移能も抑えられることが判明した。BSH または BPA を用いた中性子捕捉療法(BNCT)では、局所腫瘍制御のためには、腫瘍内休止期細胞により効率的に分布できる BSH を使用する方が、遠隔転移能の抑制のためには、急性低酸素細胞分画にも比較的良好に分布可能な BPA を用いる方が有用であることが判明した。局所腫瘍の制御には BSH-BNCT が、局所腫瘍からの遠隔転移能抑制には BPA-BNCT が有用であり、疾患全体の制御・治癒のためには、BSH と BPA の両者を使用する BNCT が有望であろうと思えた。

(2) 従来の γ 線照射だけでなく、低温度温熱処置を併用した低酸素細胞毒のティラパザミン投与を γ 線照射と組み合わせた際、及び、DNA 依存性タンパクリン酸化酵素を抑えるウォルトマニンの分割した投与を γ 線照射に組み合わせた際の、遠隔転移抑制効果及び休止期腫瘍細胞に対する殺細胞効果を加味した局所腫瘍制御効果が解析された。低温度温熱処置とティラパザミン投与を併用した際には、連続的ティラパザミン投与に低温度温熱処置を組み合わせると、遠隔転移抑制効果及び休止期腫瘍細胞に対する殺細胞効果を加味した局所腫瘍制御効果が最も高かった。分割ウォルトマニン投与を γ 線照射に組み合わせた際には、局所腫瘍内の急性低酸素細胞分画が解除され効率的に酸素化され、その結果、局所腫瘍からの肺への遠隔転移能も抑えられることが判明した。さらに、ペバシツマブを併用する BSH または BPA を用いた BNCT 後の局所腫瘍制御及び局所腫瘍からの遠隔転移能に関して解析され、ペバシツマブの併用はさらに遠隔転移能抑制に貢献し得る可能性が示された。

(3) 局所腫瘍内の休止期腫瘍細胞分画内のさらに酸素化された分画の γ 線照射に対する感受性を選択的に検出する手法を確立した。

この細胞分画の感受性といわゆる癌幹細胞との類似性を検討したところ、休止性、DNA損傷からの回復能の高さ、の2点では共通性が認められたが、低酸素環境に存在するという癌幹細胞の特性には合致しなかった。これらの感受性の変化は高線エネルギー付与放射線の加速炭素イオン線ビームの照射で効率よく抑えられた。また、¹⁰B化合物、特にBPAを用いた中性子捕捉反応では、休止期腫瘍細胞分画内のさらに酸素化された分画の感受性を効率よく高めた。さらにγ線照射直後にウォルトマニンを投与すると、休止期腫瘍細胞分画内のさらに酸素化された分画のDNA損傷からの回復を非常に効率よく抑えた。

(4) 腫瘍細胞や血管内皮細胞に高発現して、転移、浸潤、血管新生等に関与するインテグリン $\alpha\beta3$ 受容体に指向した、BSH構造と結合させた中性子捕捉ボロンキャリア化合物(GPU-201)を合成し、インテグリン $\alpha\beta3$ への親和性及び担腫瘍マウスの体内動態の検索を行った結果、GPU-201が有望な候補化合物であると考えられた。さらに担腫瘍マウスの腫瘍部への原子炉中性子線ビームを用いた照射実験でも、休止期腫瘍細胞に対する殺細胞効果をも加味した抗腫瘍効果は、BSHや水溶解性を増加させるためにサイクロデキストリンと結合させたBSHよりも大きかった。

(5) ¹⁰Bを含む中性子捕捉化合物の腫瘍におけるcompound biological effectiveness (CBE)値の大きさに及ぼす中性子捕捉化合物の種類及びその投与濃度に関する解析を行った。その結果、CBE値は、全腫瘍細胞よりも休止期細胞において、BSHよりBPAを使用した際に大きい事が判明した。さらに、投与濃度が高くなるにつれて、CBE値は小さくなり、BSHよりBPAを使用した際にこの傾向が顕著になった。つまり、腫瘍内不均一性により依存して分布する中性子捕捉化合物のCBE値は、変化しやすい事が判明した。この事実は、CBE値が、腫瘍の不均一性の評価のための有望な指標になり得る事も示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計24件)

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, Tano K, et al. 計11名 The dependency of compound biological effectiveness factors on the type and the concentration of administered neutron capture agents in boron neutron capture therapy. Springer Plus 2014 3:128. doi:10.1186/2193-1801-3-128. (査読有)

Masunaga S, Sakurai Y, Tano K, et al. 計11名 Significance of administering bevacizumab combined with boron neutron capture therapy in terms of local tumor response and lung metastasis. Exp Ther Med, 8, 291-301, 2014. doi: 10.3892/etm.2014.1704. (査読有)

Suzuki M, Kato I, Aihara T, Hiratsuka J, Yoshimura K, Niimi M, Kimura Y, Ariyoshi Y, Haginomori S, Sakurai Y, Kinashi Y, Masunaga S, et al. 計15名 Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. J Radiat Res. 55(1), 146-153, 2014; 2013 Aug 16. doi: 10.1093/jrr/rrt098. (査読有)

Hirota Y, Masunaga S, Kondo N, et al. 計10名 High linear-energy-transfer radiation can overcome radioresistance of glioma stem-like cells to low linear-energy-transfer radiation. J Radiat Res. 55(1), 75-83, 2014; 2013 Aug 16. doi: 10.1093/jrr/rrt095. (査読有)

Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Masunaga S, et al. 計8名 Dose estimation for internal organs during boron neutron capture therapy for body-trunk tumors. Appl.Radiat.Isotopes (2014) <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.03.005>. (査読有)

Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Masunaga S, et al. 計13名 Evaluation of thermal neutron irradiation field using a cyclotron-based neutron source for alpha autoradiography. Appl.Radiat.Isotopes (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.01.011>. (査読有)

Yanagie H, Higashi S, Seguchi K, Ikushima I, Fujihara M, Nonaka Y, Oyama K, Maruyama S, Hatae R, Suzuki M, Masunaga S, et al. 計23名 Pilot clinical study of boron neutron capture therapy for recurrent hepatic cancer involving the intra-arterial injection of a ¹⁰BSH-containing WOW emulsion. Appl Radiat Isot. 2014 Jan 30. pii: S0969-8043(14)00021-9. doi: 10.1016/j.apradiso.2014.01.014. (査読有)

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, et al. 計10名 Radio-sensitivity of pimonidazole-unlabeled intratumor quiescent cell population to γ-rays, accelerated carbon ion beams and boron neutron capture reaction. Br J Radiol. 2013 Jan;86(1021):20120302. doi: 10.1259/bjr.20120302. (査読有)

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, et al. 計8名 Wortmannin efficiently suppresses the recovery from radiation-induced damage in pimonidazole-unlabeled quiescent tumor cell population. J Radiat Res, 54(2), 221-229, 2013. doi:10.1093/jrr/rrs094. (査読有)

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Kondo N, Narabayashi M, Tano K, et al. 計9名 Effect of tirapazamine and mild temperature hyperthermia on the recovery from radiation-induced damage in pimonidazole-unlabeled quiescent tumor cell population. Journal of Cancer Therapy, 4, 521-528, 2013. doi: 10.4236/jct.2013.42065. (査読有)

Liu Y, Suzuki M, Masunaga S, et al. 計9名 Effect of bevacizumab treatment on p-borono- phenylalanine distribution in murine tumor. J Radiat Res. 2013 Mar 1;54(2):260-267. doi:10.1093/jrr/rrs102. (査読有)

- Hirayama R, Uzawa A, Takase N, Matsumoto Y, Noguchi M, Koda K, Ozaki M, Yamashita K, Li H, Kase Y, Matsufuji N, Koike S, Masunaga S, *et al.* 計 16 名 Evaluation of SCCVII tumor cell survival in clamped and non-clamped solid tumors exposed to carbon-ion beams in comparison to X-rays. *Mutat Res.* 2013 Aug 30;756(1-2):146-151. doi: 10.1016/j.mrgentox.2013.05.008. (査読有)
- Yamamoto N, Iwagami T, Kato I, Masunaga S, *et al.* 計 9 名 Sonoporation as an enhancing method for boron neutron capture therapy for squamous cell carcinomas. *Radiat Oncol*, 2013, 8:280, doi:10.1186/1748-717X-8-280. (査読有)
- Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Masunaga S, Takamiya K, Maruhashi A, Ono K. Development of a simple and rapid method of precisely identifying the position of ¹⁰B atoms in tissue: an improvement in standard alpha autoradiography. *J Radiat Res.* 2013 Oct 18. doi: 10.1093/jrr/rrt110. (査読有)
- Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, *et al.* 計 9 名 Effects of employing a ¹⁰B-carrier and manipulating intratumor hypoxia on local tumor response and lung metastatic potential in boron neutron capture therapy. *Br J Radiol.* 2012 Mar;85(1011): 249-258. doi: 10.1259/bjr/20974899. (査読有)
- Masunaga S, Kimura S, Harada T, Okuda K, Sakurai Y, Tanaka H, Suzuki M, Kondo N, Maruhashi A, Nagasawa H and Ono K. Evaluating the usefulness of a novel ¹⁰B-carrier conjugated with cyclic RGD peptide in boron neutron capture therapy. *World J Oncol*, 3(3), 103-112, 2012. doi:10.4021/wjon477w (査読有)
- Masunaga S, Liu Y, Sakurai Y, *et al.* 計 8 名 Usefulness of combined treatment with continuous administration of tirapazamine and mild temperature hyperthermia in γ -ray irradiation in terms of local tumor response and lung metastatic potential. *Int J Hyperthermia.* 2012;28(7):636-644. doi: 10.3109/02656736.2012.714517. (査読有)
- Suzuki M, Suzuki O, Sakurai Y, Tanaka H, Kondo N, Kinashi Y, Masunaga S, *et al.* 計 9 名 Reirradiation for locally recurrent lung cancer in the chest wall with boron neutron capture therapy: A case report. *Int Cancer Conference J*, 1, 235-238, 2012. doi: 10.1007/s13691-012-0048-8. (査読有)
- Hattori Y, Kusaka S, Mukumoto M, Uehara K, Asano T, Suzuki M, Masunaga S, *et al.* 計 10 名 Biological Evaluation of Dodecaborate- Containing L-Amino Acids for Boron Neutron Capture Therapy. *J Med Chem*, 55, 6980-6984, 2012. doi: 10.1021/jm300749q. (査読有)
- Masunaga S, Liu Y, Tanaka H, *et al.* 計 9 名 Reducing intratumor acute hypoxia through bevacizumab treatment, referring to the response of quiescent tumor cells and metastatic potential. *Br J Radiol.* 2011 Dec;84(1008):1131-1138. doi: 10.1259/bjr/38457938. (査読有)
- 21 Masunaga S, Liu Y, Tanaka H, *et al.* 計 8 名 Radiosensitivity and capacity to recover from pimonidazole-unlabeled intratumor quiescent cells depend on p53 status. *World J Oncol*, 2(1), 1-9, 2011. doi:10.4021/wjon272w. (査読有)
- 22 Abe C, Uto Y, Nakae T, Shinmoto Y, Sano K, Nakata H, Teraoka M, Endo Y, Maezawa H, Masunaga S, *et al.* 計 12 名 Evaluation of *In vivo* Radiosensitizing Activity of Etanidazole as Hypoxic Radiosensitizer Using Tumor-bearing Chick Embryo. *J Radiat Res* (2011) 52 (2): 208-214 doi: 10.1269/jrr.10122. (査読有)
- 23 Kimura S, Masunaga S, Harada T, Kawamura Y, Ueda S, Okuda K, Nagasawa H. Synthesis and evaluation of cyclic RGD-boron cluster conjugates to develop tumor-selective boron carriers for boron neutron capture therapy. *Bioorg Med Chem.* 2011 Mar 1;19(5):1721-1728. doi: 10.1016/j.bmc.2011.01.020. (査読有)
- 24 Tanaka H, Sakurai Y, Suzuki M, Masunaga S, *et al.* 計 11 名 Maruhashi A: Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). *Appl Radiat Isot.* 2011 Dec;69(12):1642-1645. doi: 10.1016/j.apradiso.2011.03.020. (査読有)

〔学会発表〕(計 13 件)

Masunaga S, Tano K, *et al.* The dependency of compound biological effectiveness factors on the type and concentration of administered neutron capture agents in BNCT. At the 7th Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy Meeting, Sep 22-26, 2013, Granada, Spain.

Masunaga S, Tano K, *et al.* Significance of daily fractionated administration of wortmannin combined with γ -ray irradiation in terms of local tumor response and lung metastatic potential. At the 55th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Sep 22 - 25, 2013, Atlanta, Georgia, USA.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, *et al.* Significance of manipulating intratumor hypoxia in terms of local tumor control and pulmonary metastatic potential in boron neutron capture therapy. Presented at the 2013 Annual Meeting of the American Roentgen Ray Society, Apr 14-19, 2013, Washington DC, USA.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, *et al.* Radio-sensitivity Of Pimonidazole-unlabeled Intratumor Quiescent Cells To Gamma-rays, Accelerated Carbon Ion Beams And Boron Neutron Capture Reaction. At the 54th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Oct 28 - 31, 2012, Boston, Massachusetts, USA.

Hirayama R, Uzawa A, Takase N, Koda K, Matsumoto Y, Ozaki M, Noguchi M, Kase Y, Matsufuji N, Koike S, Masunaga S, Ando K, Okayasu R, Furusawa Y. Evaluation of cell survival and micronucleus formation in clamped and non-clamped solid tumors exposed to carbon-ion beams in comparison to X-rays. At the 10th International Symposium on Chromosomal Aberrations, Oct 19-21, 2012, Amalfi, Italy.

Matsumoto Y, Uzawa A, Hirayama R, Koike S, Koda K, Masunaga S, Ando K and Furusawa Y. The effect of fractionated carbon-ion beams to tumor metastasis. At the 39th Annual Meeting of The European Radiation Research Society, Oct 15-19, 2012, Vietry sul Mare, Italy.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, *et al.* Significance of employing boron-10 carriers and manipulating intratumor oxygenation status in terms of local tumor response and lung metastatic potential in boron neutron capture therapy. At the 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, September, 9-14, 2012, Tsukuba, Japan.

Nagasawa H, Kimura S, Masunaga S *et al.* Synthesis and evaluation of cyclic RGD-boron cluster conjugates as a novel ¹⁰B-carrier for boron neutron capture therapy. At the 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, September, 9-14, 2012, Tsukuba, Japan.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, *et al.* Usefulness of combined treatment with continuous tirapazamine administration and mild temperature hyperthermia in gamma-ray irradiation, referring to lung metastatic potential. At The 11th International Congress of Hyperthermic Oncology (ICHO) & The 29th Japanese Congress of Thermal Medicine (JCTM), Aug 28-31, 2012, Hyatt Regent Hotel Kyoto, Kyoto, Japan.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, *et al.* Impact of employing ¹⁰B-carriers and manipulating intratumor hypoxia on local tumor response and lung metastatic potential in boron neutron capture therapy. At the International Conference on Translational Research in Radio-Oncology and Physics for Health in Europe (ICTR-PHE 2012), February 27 - March 2, 2012, Geneva, Switzerland.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, *et al.* The characteristics of ¹⁰B distribution in solid tumors *in vivo* following BSH or BPA administration, based on the responses of intratumor total and quiescent cell populations. At the 6th Young Researchers BNCT Meeting, December, 5-8, 2011, Hsinchu City, Taiwan (R.O.C.).

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, *et al.* Significance of Using a ¹⁰B-Carrier and Manipulating Intratumor Hypoxia on Local Tumor Response and Lung Metastatic Potential in Boron Neutron Capture Therapy.

At the 53rd Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO). Oct 2 - 6, 2011. Miami Beach, FLA, USA.

Masunaga S, Sakurai Y, Tanaka H, *et al.* Significance of Employing a ¹⁰B-Carrier and Manipulating Intratumor Hypoxia in terms of Local Tumor Response and Lung Metastatic Potential in Boron Neutron Capture Therapy. At the 14th International Congress of Radiation Research (ICRR), Aug. 28- Sep. 1, 2011, Warsaw, Poland.

[図書] (計6件)

増永慎一郎、放射線生物学、第2章 放射線療法の方法、1. 放射線療法の基礎、「チームで取り組む乳がん放射線療法」

(株)メディカル教育研究社、41-45、2013

増永慎一郎、松本孔貴、平山亮一他、計11名、通常放射線照射および中性子捕捉療法後の局所腫瘍効果と肺転移抑制効果における腫瘍内酸素状況修飾処置併用の意義、癌の臨床 (Jpn J Cancer Clin), 篠原出版新社, Vol. 59, No. 2, 149-153, 2013.

松本孔貴、増永慎一郎、皆巳和賢他、計8名、放射線治療に資するがん転移研究オーバービュー、癌の臨床 (Jpn J Cancer Clin), 篠原出版新社, Vol. 59, No. 2, 141-148, 2013.

増永慎一郎、がん細胞と正常組織の放射線応答、「臨床放射線腫瘍学」最新知見に基づいた放射線治療の実践、(株)南江堂 45-49、Dec. 2012.

増永慎一郎：特集「岐路に立つホウ素中性子捕捉療法」、「医師の立場 - 放射線治療医の視点から」、月刊「エネルギーレビュー」、エネルギーレビューセンター、2011年11月号、pp. 21-22, 2011.

増永慎一郎、小川恭弘：放射線治療効果の修飾因子について、癌の臨床 (Jpn J Cancer Clin), 篠原出版新社, Vol.57 (6), 265-270, 2011.

6. 研究組織

(1)研究代表者

増永 慎一郎 (MASUNAGA, Shin-ichiro)

京都大学 原子炉実験所・教授

研究者番号：80238914

(2)研究分担者

永澤 秀子 (NAGASAWA Hideko)

岐阜薬科大学 薬学部・教授

研究者番号：90207994

田野 恵三 (TANO Keizo)

京都大学 原子炉実験所・准教授

研究者番号：00183468