

放射線感受性からみたアポトーシスシグナルならびに  
生存シグナルの生物学的意義

(研究課題番号 14570879)

平成 14 年度～平成 15 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2))

研究成果報告書

平成 16 年 3 月



研究代表者 三橋紀夫  
(東京女子医科大学・医学部・教授)



## 研究組織

研究代表者：三橋紀夫（東京女子医科大学・医学部・教授）  
研究分担者：前林勝也（東京女子医科大学・医学部・助手）

## 研究経費

	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	900 千円	0 千円	900 千円
平成 15 年度	900 千円	0 千円	900 千円
総計			1800 千円

## 研究発表

### (1) 学会誌等

1. Kitamoto, Y., Hayakawa, K., Mitsuhashi, N., Tsuchiya, S. and Saito, R.: Redevelopment of small cell lung cancer after a long disease-free period: a case report. *Jpn.J.Clin.Oncol.*, 32(1): 30-32, 2002.
2. Ishikawa, H., Tamaki, Y., Takahashi, M., Higuchi, K., Sakaino, K., Nonaka, T., Shioya, M., Mitsuhashi, N. and Niibe, H.: Comparison of primary thyroid lymphoma with anaplastic thyroid carcinoma on computed tomographic imaging. *Radiat.Med.*, 20(1): 9-15, 2002.
3. Tamaki, Y., Mitsuhashi, N., Sakurai, H., Islam, M.S., Takahashi, T., Akimoto, T., Ishikawa, H., Saitoh, J., Muramatsu, H., and Niibe, H.: Combined Effect of hyperthermia at 42 degrees C and irradiation dose of 2Gy on two rat yolk sac tumor cell lines with different radio-thermosensitivity in vitro. *Anticancer Res.*, 22(6A): 3143-3148, 2002.
4. Saitoh, J., Sakurai, H., Suzuki, Y., Muramatsu, H., Ishikawa, H., Kitamoto, Y., Akimoto, T., Hasegawa, M., Mitsuhashi, N. and Nakano, T.: Correlations between in vivo tumor weight, oxygen pressure, <sup>31</sup>P NMR spectroscopy, hypoxic microenvironment marking by  $\beta$ -D-iodinated azomycin galactopyranoside ( $\beta$ -D-IAZGP), and radiation sensitivity. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.*, 54(3): 903-909, 2002.
5. Imai, R., Akimoto, T., Maebayashi, K., Ishikawa, H., Sakurai, H., Saitoh, J., Hasegawa, M., Mitsuhashi, N. and Nakano, T.: Signal transduction pathway to low-dose radiation-induced apoptosis in peripheral PNET cells. *Anticancer Res.*, 22(5): 2741-2748, 2002.
6. Kimura, F., Sakai, F., Sakomura, Y., Fujimura, M., Ueno, E., Matsuda, N., Kasanuki, H. and Mitsuhashi, N.: Helical CT features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Radiographics.*, 22(5): 1111-1124, 2002.
7. Akimoto, T., Nonaka, T., Kitamoto, Y., Hideyuki, S. and Mitsuhashi, N.: Heat shock protein 90 (Hsp90) chaperone complex: A molecular target for enhancement of thermosensitivity and radiosensitivity. *Jpn.J.Hyperthermic.Oncol.*, 18(3): 131-142, 2002.
8. Kohno, M., Karasawa, K., Suzuki, K., Ueda, M., Seki, K., Nasu, S., Muramatsu, H., Maebayashi, K., Mitsuhashi, N., Saitou, M., Kimura, T. and Aruga, E.: [A case of recurrent breast cancer with chronic

renal failure treated on an outpatient basis.] *Gan To Kagaku Ryoho.*, 29(9): 1611-4, 2002.

9. Sakurai, H., Hayakawa, K., Mitsuhashi, N., Tamaki, Y., Nakayama, Y., Kurosaki, H., Nasu, S., Ishikawa, J., Saitoh, I., Akimoto, T. and Niibe, H.: Effect of Hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. *Int. J. Hyperthermia.*, 18(5): 472-83, 2002.
10. Karasawa, K., Shinoda, H., Katsui, K., Seki, K., Kohno, M., Hanyu, N., Nasu, S., Muramatsu, H., Maebayashi, K., Mitsuhashi, N. and Yoshihara, T.: Radiotherapy with concurrent docetaxel and carboplatin for head and neck cancer. *Anticancer Res.*, 22(6B): 3785-3788, 2002.
11. Kaneyasu, Y., Okawa, T., Yajima, M., Saito, R., Nakabayashi, M., Seshimo, A., Kameoka, S., Aomi, S., Nishikawa, T., Sawada, T. and Mitsuhashi, N.: Stage IVB uterine endometrial cancer successfully salvaged by chemoradiotherapy and surgery. *Int. J. Clin. Oncol.*, 8(1): 60-64, 2003.
12. Kitamoto, Y., Sakurai, H., Mitsuhashi, N., Akimoto, T. and Nakano, T.: Caffeine diminishes cytotoxic effects of paclitaxel on a human lung adenocarcinoma cell line. *Cancer Lett.*, 191(1): 101-7, 2003.
13. Kinoshita, K., Teshima, T., Ohno, Y., Inoue, T., Yamashita, T., Hiraoka, M., Mitsuhashi, N. and Sumi, M.: Logical checking function increases the accuracy of data entry in the patterns of care study. *Strahlenther. Onkol.*, 179(2): 107-12, 2003.
14. Nakamura, K., Teshima, T., Takahashi, Y., Imai, A., Koizumi, M., Mitsuhashi, N., Inoue, T. and Japanese PCS Working Subgroup of Prostate Cancer.: Radical radiation therapy for prostate cancer in Japan: a Patterns of Care Study Report. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 33(3): 122-126, 2003.
15. Kobayashi, H., Momose, M., Kanaya, S., Kondo, C., Kusakabe, K. and Mitsuhashi, N.: Scatter correction by two-window method standardizes cardiac I-123 MIBG uptake in various gamma camera systems. *Annual of Nuclear Medicine.*, 17(4): 309-313, 2003.
16. Takahashi, T., Mitsuhashi, N., Akimoto, T., Matsumoto, H., Ishikawa, H., Saito, Y., and Niibe, H.: Interaction of radiation and etoposide on two cell lines with different radiosensitivities in vitro. *Anticancer Res.*, 23(4): 3459-64, 2003.
17. Karasawa, K., Katsui, K., Seki, K., Kohno, M., Hanyu, N., Nasu, S., Muramatsu, H., Maebayashi, K., Mitsuhashi, N., Haga, S., Kimura, T. and Takahashi, I.: Radiotherapy with Concurrent Docetaxel for Advanced and Recurrent Breast Cancer. *Breast Cancer.*, 10(3): 268-274, 2003.
18. Harashima, K., Akimoto, T., Mitsuhashi, N., Nonaka, T., Ishikawa, H., Sakurai, H., Sakurai, H., Hasegawa, M. and Nakano, T.: Heat Shock protein 90 chaperone complex inhibitor enhanced radiosensitivity through modification of response to hormone and degradation of androgen receptor in hormone sensitive prostate cancer cell line. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1;57(2 suppl): S353-4, 2003.
19. Karasawa, K., Shinoda, H., Katsui, K., Seki, K., Kohno, M., Hanyu, N., Nasu, S., Muramatsu, H., Maebayashi, K., Mitsuhashi, N. and Yoshihara, T.: Induction Chemotherapy followed by Hyperfractionated Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Anticancer Research*, (in press)
20. Nonaka, T., Akimoto, T., Mitsuhashi, N., Tamaki, Y. and Nakano, T.: Changes in the number of HSF1 positive granules in the nucleus reflects heat shock semiquantitatively. *Cancer*

Lett.,202(1)89-100,2003.

21. Nonaka, T., Akimoto, T., Mitsuhashi, N., Tamaki, Y. and Nakano, T.: Changes in the localization of heat shock protein 72 correlated with development of thermotolerance in human esophageal cancer cell line. *Anticancer Res.*, (in press)
22. Akimoto, T., Nonaka, T., Matsumoto, H., Ishikawa, H. and Mitsuhashi, N.: Selective inhibition of survival signal transduction pathways enhanced radiosensitivity in human esophageal cancer cell lines in vitro. *Anticancer Res.*, (in press)
23. Ishikawa, H., Hasegawa, M., Tamaki, Y., Hayakawa, K., Akimoto, T., Sakurai, H., Mitsuhashi, N., Niibe, H., Tamura, M. and Nakano, T.: Comparable outcomes of radiation therapy without high-dose methotrexate for patients with primary central nervous system lymphoma. *Jpn.Clin.Oncol.*,33(9):443-449,2003.
24. Karasawa, K., Obara, T., Shimizu, T., Haga, S., Okamoto, T., Ito, Y., Kamio, T., Kimura, T., Kameoka, S., Mitsuhashi, N., Nishikawa, T., Aiba, M. and Izuo, M.: Outcome of Breast Conserving Therapy in the Tokyo Women's Medical University Breast Cancer Society Experience. *Breast Cancer.*,10(4):341-348,2003.
25. Akimoto, T., Kitamoto, Y., Saito, J., Harashima, K., Nakano, T., Ito, K., Yamamoto, T., Kurosawa, K., Yamanaka, H., Takahashi, M., Mitsuhashi, N. and Niibe, H.: External beam radiation therapy for clinically node negative, localized hormone refractory prostate cancer: Impact of the pretreatment PSA value on radiotherapeutic outcomes. *Int.J.Radiat.Oncol.Phys.*(in press)
26. 三橋紀夫, 新部英男: 放射線治療に伴う有害事象, 急性反応とその対策, 大川智彦, 田中良明, 鈴木武仁(ed.) 癌・放射線療法, pp378-389. 東京, 篠原出版新社, 2002.
27. 秋元哲夫, 野中哲生, 石川 仁, 北本佳住, 原島浩一, 桜井英幸, 三橋紀夫: 腫瘍の微小環境が放射線感受性に与える影響. *癌の臨床*, 48(6): 357-361. 2002.
28. 秋元哲夫, 北本佳住, 清塚 誠, 石川 仁, 桜井英幸, 中野隆史, 三橋紀夫, 伊藤一人, 山本巧, 鈴木和浩, 山中英壽: 4.前立腺癌に対する外照射併用高線量率組織内照射の初期体験. *泌尿器外科*, 15(8): 944-947.2002.
29. 三橋紀夫, 野崎美和子: 悪性軟部腫瘍に対する治療アプローチ, 放射線療法, (特集 小児悪性軟部腫瘍: 診療・研究の最新知見.) *小児外科*, 34(4): 407-413, 2002.
30. 三橋紀夫, 秋元哲夫, 長谷川正俊, 桜井英幸, 前林勝也, 石川 仁, 野中哲生, 今井礼子, 原島浩一, 村松博之, 齊藤淳一, 新部英男: 集学的癌治療と apoptosis. 集学的癌治療の研究と臨床, pp136-143, 篠原出版新社, 東京, 2002.
31. 秋元哲夫, 三橋紀夫: 集学的癌治療における多分割照射法, その沿革と展望. 集学的癌治療の研究と臨床, pp198-203. 東京, 篠原出版新社, 2002.
32. 三橋紀夫, 秋元哲夫: 分子生物学的放射線増感と今後の展望. *JASTRO NEWSLETTER*, 61: 6-7, 2002.
33. 三橋紀夫: 放射線腫瘍学の現状と将来展望. *月刊新医療* 4月号, 328: 77-79, 2002.
34. 三橋紀夫, 前林勝也, 那須佐知子, 村松博之, 唐澤久美子, 桜井英幸, 石川 仁, 秋元哲夫:

放射線治療の展望と夢, (特集 第31回放射線による制癌シンポジウム, 新世紀での医学, さ  
らなる治療効果をめざして, セッション5) 癌の臨床, 48(6): 389-394, 2002.

35. 三橋紀夫: 分子生物学的観点からみた放射線感受性の修飾, (治療談話会記録) 臨床放射線, 47(7): 958-960, 2002.
36. 中村和正, 手島昭樹, 高橋 豊, 今井 敦, 小泉雅彦, 三橋紀夫, 井上俊彦, 日本 PCS 前立腺癌小作業部会: EBMとPCSからみた臓器別放射線治療法, 前立腺癌. 日放腫会誌, 14: 79-85, 2002.
37. 遠田 譲, 上野恵子, 木村文子, 酒井文和, 三橋紀夫: MRI 最新技術, 最新の腹部 MRI の進歩. 新医療 8月号: 148-151, 2002.
38. 中村和正, 手島昭樹, 高橋 豊, 今井 敦, 小泉雅彦, 三橋紀夫, 井上俊彦: わが国での医療実態調査研究による前立腺癌根治的外照射の現状. コンフォーマル照射の有無による治療成績の検討. 泌尿器外科, 15(8):849-852, 2002.
39. 秋元哲夫, 北本佳住, 斎藤淳一, 原島浩一, 桜井英幸, 中野隆史, 三橋紀夫, 伊藤一人, 山本 巧, 黒川公平, 鈴木和浩, 山中英寿: 前立腺癌に対する外照射併用高線量率組織内照射法. 臨床放射線, 47(12): 1707-1714, 2002.
40. 手島昭樹, 井上俊彦, 山下 孝, 三橋紀夫, 西尾正道, 光森通英, 角 美奈子, 佐藤眞一郎, 宇野 隆, 鹿間直人, 赤木由紀夫, 中村和正, 戸板孝文, 日本 PCS 作業部会: 医療実態調査研究による放射線治療施設の基準化(案)の検証. 日放腫会誌, 13: 175-179, 2002.
41. 秋元哲夫, 三橋紀夫: 分子標的薬剤による放射線増感作用. 血液・腫瘍科, 45(4): 363-370, 2002.
42. 三橋紀夫: 施設紹介 東京女子医科大学放射線医学教室. 肺癌の臨床, 5(4): 435, 2002.
43. 早野敏郎, 酒井文和, 藤村香織, 藤村幹彦, 遠田 譲, 上野恵子, 木村文子, 三橋紀夫, 小原孝男: 多発性内分泌腫瘍症およびカルチノイド腫瘍(特集 内分泌疾患と画像診断) 臨床画像, 18(8): 898-907, 2002.
44. 近藤千里, 木村文子, 三橋紀夫: 心大血管の3次元画像. 杉下靖郎(ed.) Annual Review 循環器 2003, pp142-146. 東京, 中外医学社, 2003.
45. 三橋紀夫, 秋元哲夫, 前林勝也, 那須佐知子, 村松博之: 放射線誘発アポトーシスをターゲットとした治療法の開発. (メディカルトレンド2003. 科研費研究課題の成果) INNERVISION, (18)8: 26-26, 2003.
46. 三橋紀夫: 国内施設紹介 東京女子医科大学放射線医学教室. Radiology Frontier, メディカルレビュー社, (6)3: 73-74, 2003.
47. 羽生裕二, 福岡美代子, 星野君枝, 大野 淳, 園田辰夫, 平林久枝, 唐澤久美子, 三橋紀夫: FFT convolution/multigrad superposition アルゴリズムにおけるエネルギースペクトル修正の最適化について. 日放腫会誌, 15: 125-131, 2003.
48. 三橋紀夫: 第7回関東ハイパーサーミア講習会・研究会抄録集. 日本ハイパーサーミア誌 19(1): 44-52, 2003.

49. 唐澤久美子, 堀川直史, 関 香織, 河野真理, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 放射線治療を受けた乳癌患者の不安・抑うつとその対応. (特集 乳癌治療における精神的 QOL とその改善策.) 乳癌の臨床, 篠原出版新社, 18(3): 204-211, 2003.
50. 遠田 譲, 上野恵子, 三橋紀夫, 山洞典正, 斉藤英俊, 鈴木俊繁, 仁平 武: 消化管ステント. (ステント療法の現状と展望, 低侵襲性治療を支える新技術) 月刊カレントセラピー (別冊) 2003, 21(9): 68-73, 2003.
51. 手島昭樹, 光森通英, 三橋紀夫, 宇野 隆, 角 美奈子: 放射線治療システムの精度管理と臨床評価に関する研究. 厚生労働省がん研究助成金による研究報告集, 401-407, 2003.
52. 三橋紀夫, 新部英男: がんの自然史を考慮したがん治療. 放射線生物研究, 38(3): 312-319, 2003.
53. 齊川雅久, 福田 諭, 永橋立望, 三橋紀夫, 村松博之, 鎌田信悦, 吉本世一, 長谷川泰久, 大山和一郎, 林 隆一, 吉野邦俊, 池田 恢: 統計からみた頭頸部多重がんの実態. 頭頸部腫瘍, 29(4):526-540,2003.

## (2) 口頭発表

1. Sakurai,H., Akimoto,T., Mitsuhashi,N., Nonaka,T., Tamaki,Y., Kitamoto,Y., Ishikawa,H., Suzuki,Y., Saitoh,J. and Nakano,T.: Interaction between low dose-rate irradiation, mild hyperthermia and a novel heat shock protein inhibitor, KNK437, in a human lung cancer cell line. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress on Hyperthermic Oncology, The 9<sup>th</sup> Chinese Symposium on Hyperthermic Oncology (April 10-13, 2002, China)
2. Kiyohara,H., Sakurai,H., Hayakawa,K., Nakayama,Y., Tamaki,Y., Kurosaki,H., Nasu,S., Ishikawa,H., Kitamoto,Y., Mitsuhashi,N., Nakano,T. and Niibe,H.: Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. The 3<sup>rd</sup> Asian Congress on Hyperthermic Oncology, The 9<sup>th</sup> Chinese Symposium on Hyperthermic Oncology (April 10-13,2002, China)
3. Kitamoto,Y., Akimoto,T., Ishikawa,H., Sakurai,H., Nakano,T., Mitsuhashi,N., Ito,K., Yamamoto,T., Suzuki,K. and Yamanaka,H.: Preliminart results of external beam radiation therapy (ERT) combined with high-dose-rate (HDR) brachytherapy for prostate cancer. 11<sup>th</sup> Congress of ASEAN Association of Radiology (Sep 4-7, 2002, Bali, Indonesia)
4. Akimoto,T.,Nonaka,T.,Harashima,K.,Ishikawa,H.,Kitamoto,Y.,Sakurai,H.,Nakano,T. and Mitsuhashi, N.: Heat shock protein (HSP)90 chaperone Complex as a new molecular target for enhancement of radiosensitivity and thermosensitivity. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 44<sup>th</sup> Annual Meeting (October 6-10, 2002, New Orleans, LA, USA)
5. Mitsuhashi,N.:Survival Signal transduction pathways as a molecular target for radiosensitization. The 19<sup>th</sup> Radiation Biology Center International Symposium. Bioregulation of Radiation Response: Crisis Control in Cell cycle (November5-6, 2002, Kyoto, Japan)
6. Mitsuhashi, N.: Heat shock protein 90 chaperone complex inhibitor enhanced radiosensitivity through modification of response to hormone and degradation of

androgen receptor in hormone sensitive prostate cancer cell line, Session: Molecular Approach to Radiosensitization. 12<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research (August 18-22, 2003, Brisbane, Australia)

7. 野中哲生, 秋元哲夫, 玉木義雄, 石川 仁, 原島浩一, 桜井英幸, 三橋紀夫, 中野隆史: 温熱耐性獲得と熱ショック蛋白の細胞内局在との相関. 日本医学放射線学会第 41 回生物部会学術大会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
8. 阿部香代子, 小野由子, 朴 千仙, 町田隆一, 堀 智勝, 岡田芳和, 山根文孝, 伊関 洋, 村垣善浩, 三橋紀夫: Functional MRI と術中脳機能マッピングによる言語および運動中枢との比較. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
9. 秋元哲夫, 北本佳住, 石川 仁, 桜井英幸, 中山優子, 中野隆史, 三橋紀夫: 前立腺癌に対する外照射併用高線量率組織内照射法の初期経験. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
10. 藤村幹彦, 木村文子, 桑田 和, 遠田 譲, 上野恵子, 酒井文和, 成瀬光栄, 小原孝男, 西川俊郎, 三橋紀夫: ACTH 非依存性副腎皮質結節性過形成と原発性副腎結節性異形成の CT 所見と病理所見の検討. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
11. 関 香織, 唐澤久美子, 草鹿美夏, 上田美緒, 河野真理, 篠田宏文, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 化学放射線療法時の G-CSF 使用における血小板数の変化. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
12. 篠田宏文, 唐澤久美子, 関 香織, 河野真理, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫, 扇内秀樹: 局所進行頭頸部癌に対する化学療法併用過分割照射法の後期有害反応の検討. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
13. 石川 仁, 塩谷真里子, 桜井英幸, 秋元哲夫, 斎藤淳一, 中野隆史, 村松博之, 三橋紀夫: 放射線感受性の異なる PNET 細胞株の樹立と放射線誘発アポトーシスの検討. 第 61 回日本医学放射線学会総会. 平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
14. 唐澤久美子, 草鹿美夏, 上田美緒, 関 香織, 河野真理, 篠田宏文, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 乳房温存照射における 1 回線量による皮膚反応の比較. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
15. 那須佐知子, 唐澤久美子, 前林勝也, 村松博之, 篠田宏文, 河野真理, 関 香織, 草鹿美夏, 鈴木一史, 三橋紀夫: 手術不能局所進行食道癌に対する放射線治療成績. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
16. 木村文子, 酒井文和, 永松 仁, 藤村香織, 藤村幹彦, 志賀 剛, 松田直樹, 荻原誠久, 笠貫宏, 三橋紀夫: 心筋症における Gd-DTPA 遅延造影域について: 心筋 SPECT との比較. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
17. 遠田 譲, 上野恵子, 桑田 和, 木村文子, 酒井文和, 三橋紀夫, 野崎 敦: 呼吸同期 multi-nex 法による MRCP の試み: 呼吸停止 single shot 法との比較. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
18. 村松博之, 唐澤久美子, 前林勝也, 那須佐知子, 篠田宏文, 河野真理, 関 香織, 上田美緒, 鈴木一史, 三橋紀夫: 肝細胞癌移転に対する放射線療法の臨床的検討. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)

19. 齋藤淳一, 桜井英幸, 鈴木義行, 石川 仁, 秋元哲夫, 北本佳住, 中山優子, 長谷川正俊, 中野隆史, 三橋紀夫: 新規低酸素細胞マーカー  $\beta$ -D-LAZGP による実験腫瘍の低酸素細胞の定量化. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
20. 岩井恵理子, 早野千恵, 斉藤尚子, 小野由子, 川内喜代隆, 勝部隆男: 原発性胃悪性リンパ腫の CT 像: 周囲臓器への浸潤像の検討. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
21. 森田 賢, 牧 正子, 草加美夏, 北川マミ, 永松 仁, 小林秀樹, 日下部きよ子, 三橋紀夫, 伊藤悠基夫: 臨床的にサイレントな副腎 incidentaloma における副腎皮質シンチグラフィの意義. 第 61 回日本医学放射線学会総会. (平成 14 年 4 月 4,5 日、神戸)
22. 三橋紀夫: 癌の放射線治療法と RI ラベル体を用いた治療. 中外製薬株式会社主催講演会. (平成 14 年 5 月、三島)
23. 野中哲生, 秋元哲夫, 玉木義雄, 石川 仁, 原島浩一, 桜井英幸, 三橋紀夫, 中野隆史: 温熱耐性獲得と熱ショック蛋白の細胞内局在との相関. 第 6 回群馬 Clinical Oncology Research 勉強会. (平成 14 年 6 月 7 日、前橋)
24. 唐澤久美子, 関 香織, 河野真理, 篠田宏文, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫, 吉原俊雄, 荒牧 元: 喉頭癌の病期別ならびに部位別にみた適切な放射線療法. 第 26 回日本頭頸部腫瘍学会. (平成 14 年 6 月 13,14 日、千葉)
25. 唐澤久美子, 堀川直史, 関 香織, 河野真理, 篠田宏文, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 放射線療法を受けた頭頸部腫瘍患者の不安・抑うつとその対応. 第 26 回日本頭頸部腫瘍学会. (平成 14 年 6 月 13,14 日、千葉)
26. 篠田宏文, 唐澤久美子, 関 香織, 河野真理, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫, 吉原俊雄, 扇内秀樹, 荒牧 元: 当科における舌癌組織内照射の後期有害事象の検討. 第 26 回日本頭頸部腫瘍学会. (平成 14 年 6 月 13,14 日、千葉)
27. 秋元哲夫, 野中哲生, 石川 仁, 桜井英幸, 村松博之, 三橋紀夫: HSP90 シャペロンコンプレックスを標的とした放射線増感作用に関する基礎的検討. 第 6 回がん分子標的治療研究会総会 (平成 14 年 6 月 27,28 日、札幌)
28. 佐藤英幸, 唐澤久美子, 中坪直樹, 斉藤尚子, 関 香織, 河野真理, 能城 毅, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 非ホジキンリンパ腫の乳房内浸潤に対する放射線治療. 第 421 回日本核医学放射線学会関東地方会. (平成 14 年 6 月、東京)
29. 斉藤尚子, 西井規子, 木村文子, 上野恵子, 酒井文和, 三橋紀夫, 寺岡 慧, 二瓶 宏: 全身性エリテマトーデス (SLE) の経過中, 直腸穿孔を来した 2 例. 第 421 回日本核医学放射線学会関東地方会. (平成 14 年 6 月、東京)
30. 森田 賢, 遠田 謙, 木村文子, 上野恵子, 酒井文和, 三橋紀夫: Segmental arterial mediolysis と考えられた回腸仮性動脈瘤破裂の 1 例. 第 14 回関東 IVR 研究会. (平成 14 年 6 月、東京)
31. 那須佐知子, 唐澤久美子, 前林勝也, 村松博之, 河野真理, 関 香織, 三橋紀夫: 進行乳癌の放射線治療における化学療法役割. 第 10 回日本乳癌学会総会. (平成 14 年 7 月 5,6 日、名古屋)



32. 唐澤久美子, 堀川直史, 関 香織, 河野真理, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 放射線療法を受ける乳癌患者の不安と抑うつとその対応. 第 10 回日本乳癌学会総会. (平成 14 年 7 月 5,6 日、名古屋)
33. 斉藤淳一, 桜井英幸, 鈴木義行, 石川 仁, 秋元哲夫, 北本佳住, 中山優子, 長谷川正俊, 中野隆史, 三橋紀夫: 新規低酸素マーカー  $\beta$ -D-IAZGP を用いた実験腫瘍における低酸素分画の画像化. 第 32 回日本医学放射線学会生物部会放射線による制癌シンポジウム, 新しい放射線治療戦略に向けて, 近未来の臨床放射線生物学の展望. (平成 14 年 7 月 21,22 日、秋田)
34. 林 基弘, レジス ジャン, 井澤正博, 村田徳子, 白倉政雄, 小野由子, 堀 智勝: Advanced and More Effective MR Images for Robotized Micro-Radiosurgery, Gamma knife Model C, APS. 第 11 回日本定位放射線治療学会. (平成 14 年 7 月 27 日、東京)
35. 野中哲生, 秋元哲夫, 三橋紀夫, 原島浩一, 桜井英幸, 玉木義雄, 中野隆史: 蛍光抗体法による HSF1 陽性顆粒の温熱による変化. 日本ハイパーサーミア学会第 19 回大会. (平成 14 年 9 月 13,14 日、名古屋)
36. 秋元哲夫, 野中哲生, 石川 仁, 桜井英幸, 原島浩一, 玉木義雄, 三橋紀夫: KNK437 による温熱耐性制御と MAP キナーゼシグナル伝達への影響に関する基礎的検討. 日本ハイパーサーミア学会第 19 回大会. (平成 14 年 9 月 13,14 日、名古屋)
37. 佐藤英幸, 唐澤久美子, 中坪直樹, 斉藤尚子, 関 香織, 河野真理, 能城 毅, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 非ホジキンリンパ腫の乳房内浸潤に対する放射線治療. 第 27 回東京女子医科大学乳癌研究会. (平成 14 年 9 月 28 日、東京)
38. 那須佐知子, 唐澤久美子: 化学放射線療法で良好な局所制御が得られた局所進行炎症乳癌の一例. 第 27 回東京女子医科大学乳癌研究会. (平成 14 年 9 月 28 日、東京)
39. 原島浩一, 秋元哲夫, 野中哲生, 中野隆史, 三橋紀夫: Hsp90 シャペロンコンプレックス阻害剤によるアンドロゲン依存性前立腺癌細胞株の放射線増感作用. 第 27 回群馬放射線腫瘍研究会. (平成 14 年 9 月、群馬)
40. 北本佳住, 秋元哲夫, 石川 仁, 桜井英幸, 中野隆史, 伊藤一人, 山本 巧, 黒川公平, 鈴木和弘, 山中英壽, 三橋紀夫: 前立腺癌に対する外照射高線量率組織内照射の試み. 第 27 回群馬放射線腫瘍研究会. (平成 14 年 9 月 28 日、東京)
41. 前林勝也, 今井礼子, 山田 滋, 河野真理, 能城 毅, 那須佐知子, 篠田宏文, 村松博之, 唐澤久美子, 三橋紀夫: 同一起源で異なる性質を有する 2 種類の細胞株を用いた重量子線感受性に関する検討. 第 40 回日本癌治療学会. (平成 14 年 10 月 16,17,18 日、東京)
42. 唐澤久美子, 堀川直史, 関 香織, 河野真理, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 放射線療治療患者の不安と抑うつの治療経過に伴う変化. 第 40 回日本癌治療学会. (平成 14 年 10 月 16,17,18 日、東京)
43. 秋元哲夫, 北本佳住, 石川 仁, 桜井英幸, 斉藤淳一, 中野隆史, 山本 巧, 鈴木和浩, 山中英壽, 三橋紀夫: 前立腺癌に対する外照射併用高線量率組織内照射法の初期体験. 第 40 回日本癌治療学会. (平成 14 年 10 月 16,17,18 日、東京)
44. 成宮孝祐, 井出博子, 江口礼紀, 中村 努, 林 和彦, 小林 中, 太田正穂, 高崎 健, 唐澤久美子, 三橋紀夫: 化学療法先行集学的治療が奏効し CR が得られた進行食道癌 (stageIVa 症

例の検討) . 第 40 回日本癌治療学会. (平成 14 年 10 月 16,17,18 日、東京)

45. 前林勝也, 今井礼子, 山田 滋, 関 香織, 河野真理, 能城 毅, 那須佐知子, 篠田宏文, 村松博之, 唐澤久美子, 三橋紀夫: 同一起源で異なる性質を有する 2 種類の細胞株を用いた重粒子線感受性に関する検討. 第 40 回日本癌治療学会. (平成 14 年 10 月 16,17,18 日、東京)
46. 秋元哲夫, 北本佳住, 石川 仁, 桜井英幸, 斎藤淳一, 中野隆史, 山本 巧, 鈴木和浩, 山中英寿, 三橋紀夫 (プレナリーセッション) : 前立腺癌に対する外照射併用高線量率組織内照射法の初期経験. 第 40 回日本癌治療学会. (平成 14 年 10 月 16,17,18 日、東京)
47. 三橋紀夫, 秋元哲夫, 野中哲夫, 石川 仁: ヒストン脱アセチル化阻害剤による放射線増感効果に関する検討. 第 61 回日本癌学会. (平成 14 年 10 月 1,2,3 日、東京)
48. 井上俊彦, 山下 孝, 平岡真寛, 三橋紀夫: Patterns of Care Study からみた放射線治療のパラダイムシフト. 第 61 回日本癌学会. (平成 14 年 10 月 1,2,3 日、東京)
49. 北本佳住, 中山優子, 松浦正名, 中野隆史, 土屋 智, 斉藤龍生, 早川和重, 三橋紀夫, 新部英男: 限局型小細胞肺癌の治療成績—国立療養所西群馬病院における 50 例の検討. 第 43 回日本肺癌学会総会 (平成 14 年 11 月 21,22 日、博多, 福岡)
50. 原島浩一, 秋元哲夫, 野中哲生, 桜井英幸, 中野隆史, 三橋紀夫 (展示) : Hsp90 シャペロンコンプレックス阻害によるホルモン依存性前立腺癌細胞株の放射線増感. 日本放射線腫瘍学会第 15 回学術大会 (平成 14 年 11 月 21,22,23 日、東京)
51. 秋元哲夫, 北本佳住, 斎藤淳一, 桜井英幸, 原島浩一, 中野隆史, 三橋紀夫: 前立腺癌に対する外照射併用高線量率組織内照射法の短期効果と急性反応. 日本放射線腫瘍学第 15 回学術大会. (平成 14 年 11 月 21,22,23 日、東京)
52. 関 香織, 唐澤久美子, 斉藤尚子, 能城 毅, 河野真理, 那須佐知子, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 食道表在癌の腔内照射併用放射線治療による治療成績. 日本放射線腫瘍学第 15 回学術大会. (平成 14 年 11 月 21,22,23 日、東京)
53. 北本佳住, 中山優子, 松浦正名, 中野隆史, 早川和重, 三橋紀夫, 新部英男: 限局型小細胞肺癌の治療成績. 日本放射線腫瘍学第 15 回学術大会. (平成 14 年 11 月 21,22,23 日、東京)
54. 那須佐知子, 唐澤久美子, 中坪直樹, 関 香織, 能城 毅, 河野真理, 村松博之, 前林勝也, 三橋紀夫: 局所進行乳癌に対する Docetaxel 併用化学放射線療法. 日本放射線腫瘍学第 15 回学術大会. (平成 14 年 11 月 21,22,23 日、東京)
55. 篠田宏文, 村松博之, 片岡利之, 水野詩子, 関 香織, 那須佐知子, 前林勝也, 唐澤久美子, 三橋紀夫: Au グレインをを用いた頭頸部癌治療. 日本放射線腫瘍学第 15 回学術大会. (平成 14 年 11 月 21,22,23 日、東京)
56. 前林勝也, 今井礼子, 山田 滋, 梅田美夏, 関 香織, 那須佐知子, 村松博之, 唐澤久美子, 三橋紀夫: 同一線源で異なる光子線感受性を有する 2 種の細胞株による重粒子線感受性に関する検討. 日本放射線腫瘍学第 15 回学術大会. (平成 14 年 11 月 21,22,23 日、東京)
57. 河野真理, 唐澤久美子, 関 香織, 能城 毅, 篠田宏文, 喜多みどり, 三橋紀夫, 中澤速和, 東間 紘: 組織内照射を施行した陰茎癌 3 例の検討. 日本放射線腫瘍学第 15 回学術大会. (平成 14 年 11 月 21,22,23 日、東京)

58. 原島浩一, 秋元哲夫, 野中哲生, 三橋紀夫, 中野隆史: Hsp90 シャペロンコンプレックス阻害剤によるアンドロゲン依存性前立腺癌細胞株の放射線増感作用. 群馬 Clinical Oncology Research 勉強会 (平成 14 年 11 月 27 日、群馬)
59. 三橋紀夫: 分子生物学の進歩と放射線治療. 近畿がん治療合同カンファランス. (平成 14 年 11 月 29,30 日、大阪)
60. 三橋紀夫: 放射線治療への分子生物学の寄与. 第 28 回鹿児島放射線治療研究会. (平成 14 年 12 月 6 日、鹿児島)
61. 三橋紀夫, 秋元哲夫: 新規分子標的を狙った癌治療増感研究の展望. 第 30 回群馬脳腫瘍研究会. (平成 15 年 1 月 31 日、群馬)
62. 三橋紀夫: 新規分子標的を狙った癌治療増感研究の展望. 第 5 回癌治療増感研究シンポジウム in 奈良. (平成 15 年 2 月 8 日、奈良)
63. 野中哲生, 秋元哲夫, 三橋紀夫, 玉木義雄, 原島浩一, 石川 仁, 桜井英幸, 中野隆史: 蛍光抗体法による HSF1 陽性顆粒の温熱による変化. 第 7 回関東ハイパーサーミア研究会. (平成 15 年 2 月 15 日、東京)
64. 秋元哲夫, 野中哲生, 桜井英幸, 三橋紀夫: 温熱および照射が H2AX リン酸化と核内顆粒形成に与える影響. 第 7 回関東ハイパーサーミア研究会. (平成 15 年 2 月 15 日、東京)
65. 三橋紀夫: 東京女子医科大学のチュートリアル教育. 第 28 回群馬放射線腫瘍研究会. (平成 15 年 2 月 22 日、群馬)
66. 関 香織, 前林勝也, 斎藤尚子, 森田 賢, 福留美夏, 篠田宏文, 那須佐知子, 村松博之, 三橋紀夫: 局所進行巨大乳癌の放射線治療経験. 第 28 回東京女子医科大学乳癌研究会. (平成 15 年 3 月 8 日、東京)
67. 藤村香織, 酒井文和, 藤村幹彦, 木村文子, 斎藤尚子, 三橋紀夫, 永井厚志, 村杉雅秀, 大貫恭正, 西川敏郎: 肺野病変の良悪性診断における CT ガイド下肺生検の役割. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)
68. 北川マミ, 牧 正子, 佐藤英幸, 斎藤尚子, 寺田茂彦, 小原孝男, 日下部きよ子, 三橋紀夫: 乳癌センチネルノード (SLN) シンチグラフィの検出能における基礎的検討. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)
69. 村松博之, 唐澤久美子, 斎藤尚子, 梅田美夏, 関 香織, 篠田宏文, 那須佐知子, 前林勝也, 喜多みどり, 三橋紀夫: 放射線治療を施行した頭頸部悪性腫瘍の DNA ploidy pattern と C-myc 増幅. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)
70. 木村文子, 西井規子, 作田晶子, 藤村幹彦, 藤村香織, 松田直樹, 迫村泰成, 酒井文和, 笠貫 宏, 三橋紀夫: 肥大型心筋症に合併する左室心室瘤の MR 所見. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)
71. 兼安裕子, 広川 裕, 村上祐司, 木村智樹, 権丈雅浩, 三橋紀夫, 宇野 隆, 伊藤久夫, 伊丹純, 茂松直之: 子宮頸癌術後照射の検討. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)
72. 阿部香代子, 小野由子, 森田 賢, 三橋紀夫, 堀 智勝, 丸山隆志: 神経膠腫と脳梗塞におけ

る Proton MR Spectroscopy の有用性. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)

73. 早野敏郎, 上野恵子, 遠田 譲, 木村文子, 森田 賢, 鈴木一史, 早野千恵, 酒井文和, 三橋紀夫, 小原孝男: 副腎神経節細胞腫と褐色細胞腫の画像所見の比較. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)
74. 西井規子, 木村文子, 作田晶子, 町田浩彦, 上野恵子, 長嶋浩貴, 青見茂之, 酒井文和, 笠貫 宏, 三橋紀夫: 造影 CT 遅延相における腹部大動脈動脈瘤壁の造影効果について. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)
75. 藤村幹彦, 西井規子, 木村文子, 酒井文和, 鈴木一史, 町田浩彦, 藤村幹彦, 遠田 譲, 早野敏郎, 三橋紀夫: Gd 造影剤の副作用調査, 本院における retrospective analysis. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)
76. 石川 仁, 桜井英幸, 長谷川正俊, 三橋紀夫, 高橋満弘, 鈴木義行, 中川優子, 秋元哲夫, 斉藤淳一: 子宮頸癌における HIF-1 $\alpha$  の発現と放射線治療成績への影響. 第 62 回日本医学放射線学会学術発表会. (平成 15 年 4 月 11,12,13 日、横浜)
77. 秋元哲夫, 野中哲夫, 石川 仁, 三橋紀夫: ヒストン脱アセチル化阻害剤による放射線増感効果. 第 7 回がん分子標的治療研究会総会. (平成 15 年 6 月、東京)
78. 今井俊之, 河野聖美, 廣瀬理恵子, 西嶋文美, 篠 昭男, 吉原俊雄, 三橋紀夫: 喉頭癌の臨床統計的検討. 第 27 回日本頭頸部腫瘍学会. (平成 15 年 6 月 25,26,27 日、金沢)
79. 三橋紀夫: 放射線療法の基礎的研究. 文部科学省特定領域研究「がん」がん特定領域別研究発表会 7 月. (平成 15 年 7 月 2,3 日、東京)
80. 遠田 譲, 町田治彦, 藤村幹彦, 藤村香織, 西井規子, 早野敏郎, 上野恵子, 酒井文和, 三橋紀夫, 奥田比佐志, 中沢速和: 多発動静脈瘤を伴い破裂を繰り返した腎血管筋脂肪腫の 1 例. 第 15 回関東 IVR 研究会. (平成 15 年 7 月 12 日、東京)
81. 町田治彦, 遠田 譲, 藤村香織, 藤村幹彦, 西井規子, 早野敏郎, 酒井文和, 上野恵子, 三橋紀夫, 津田信次, 淵之上昌平: Peripheral Cutting Balloon(PCB)の folding tool が破損した 1 例. 第 15 回関東 IVR 研究会. (平成 15 年 7 月 12 日、東京)
82. 三橋紀夫 (招待講演) : Potential Molecular Targets in Radiation Therapy. 3<sup>rd</sup> Japan-USA Cancer Treatment Symposium (JUCTS): New Horizons of Targeted Treatment in Radiation Oncology. 第 3 回日米がんセミナー (平成 15 年 10 月 2,3,4 日、京都)
83. 秋元哲夫, 野中哲生, 石川 仁, 桜井英幸, 中野隆史, 三橋紀夫: 温熱が放射線による H2AX のリン酸化と核内フォーカス形成に与える影響. 日本ハイパーサーミア学会第 20 回大会 (平成 15 年 9 月 5,6 日、福岡)
84. 桜井英幸, 早川和重, 三橋紀夫, 玉木義男, 中山優子, 黒崎弘正, 那須佐知子, 石川 仁, 斉藤淳一, 秋元哲夫, 新部英男: 骨浸潤を有する胸壁浸潤型非細胞肺癌に対する温熱併用放射線療法の効果. (優秀論文 2) 日本ハイパーサーミア学会第 20 回大会 (平成 15 年 9 月 5,6 日、福岡)
85. 清塚 誠, 関 香織, 増川 愛, 福留美夏, 河野真理, 村松博之, 前林勝也, 唐澤久美子, 三橋紀夫: 放射線治療期間中に G-CSF を使用した症例の血小板数の変化. 第 29 回東京女子医



科大学乳癌研究会（平成 15 年 9 月 20 日、東京）

86. 秋元哲夫, 野中哲生, 原島浩一, 石川 仁, 桜井英幸, 中野隆史, 三橋紀夫: 温熱が放射線による H2AX のリン酸化と核内フォーカス形成に与える影響. 第 62 回日本癌学会総会（平成 15 年 9 月 25,26,27 日、名古屋）
87. 野中哲生, 秋元哲夫, 三橋紀夫, 原島浩一, 石川 仁, 桜井英幸, 中野隆史: 蛍光抗体法による HSF1 陽性顆粒の温熱による変化. 第 62 回日本癌学会総会（平成 15 年 9 月 25,26,27 日、名古屋）
88. 原島浩一, 秋元哲夫, 野中哲生, 石川 仁, 中野隆史, 三橋紀夫: Hsp90 シャペロンコンプレックス阻害剤によるアンドロゲン感受性前立腺癌細胞株の放射線増感作用. 第 62 回日本癌学会総会（平成 15 年 9 月 25,26,27 日、名古屋）
89. 石川 仁, 桜井英幸, 長谷川正俊, 三橋紀夫, 秋元哲夫, 北本佳住, 斉藤淳一, 清塚 誠, 原島浩一, 中野隆史: 子宮頸癌の放射線治療成績に与える HIF-1 の影響. 第 62 回日本癌学会総会（平成 15 年 9 月 25,26,27 日、名古屋）
90. 斉藤淳一, 石川 仁, 清塚 誠, 秋元哲夫, 北本佳住, 桜井英幸, 長谷川正俊, 中野隆史: コロニー刺激因子, サイトカイン産生甲状腺未分化癌細胞株の樹立と実験的検討. 第 62 回日本癌学会総会（平成 15 年 9 月 25,26,27 日、名古屋）
91. 戸板孝文, 三橋紀夫, 前林勝也, 川口敦子, 澤 佳秀, 手島昭樹, 井上俊彦: PCS による子宮頸癌放射線治療の現状. 日本放射線腫瘍学会第 16 回学術集会（平成 15 年 11 月 21,22,23 日、東京）
92. 那須佐知子, 前林勝也, 増川 愛, 福留美夏, 関 香織, 河野真理, 村松博之, 副島一孝, 三橋紀夫: ケロイド・肥厚性癬痕に対する切除術後の電子線照射の効果. 日本放射線腫瘍学会第 16 回学術集会（平成 15 年 11 月 21,22,23 日、東京）
93. 前林勝也, 三橋紀夫, 戸板孝文, 関 香織, 澤 佳秀, 川口敦子, 手島昭樹, 井上俊彦, 子宮頸癌小作業部会: PCS による子宮頸癌手術併用放射線治療の現状. 日本放射線腫瘍学会第 16 回学術集会（平成 15 年 11 月 21,22,23 日、東京）
94. 関 香織, 三橋紀夫, 前林勝也, 戸板孝文, 澤 佳秀, 川口敦子, 手島昭樹, 井上俊彦, 日本 PCS 子宮頸癌小作業部会: 非手術子宮頸癌の放射線治療の現状, Pattern of Care Study (PCS) Process Survey. 日本放射線腫瘍学会第 16 回学術集会（平成 15 年 11 月 21,22,23 日、東京）
95. 羽生裕二, 大野 淳, 星野君枝, 園田辰夫, 福岡美代子, 三橋紀夫: 電子線 PDD 測定での極性効果補正係数 (kpol) と再結合係数 (ks) について. 日本放射線腫瘍学会第 16 回学術集会（平成 15 年 11 月 21,22,23 日、東京）
96. 大屋夏生, 崔 秉哲, 坂本隆史, 坂本匡人, 根来慶春, 芝本雄太, 早淵尚文, 平岡真寛: 脳原発悪性リンパ腫 (PCNSL) に対する VEPAMTX 併用放射線治療の初期成績の検討. 日本放射線腫瘍学会第 16 回学術集会（平成 15 年 11 月 21,22,23 日、東京）
97. 三橋紀夫: 化学放射線治療の基礎と臨床. 化学放射線治療科学研究会（平成 15 年 12 月 16 日、東京）
98. 那須佐知子, 増川 愛, 清塚 誠, 関 香織, 河野真理, 村松博之, 前林勝也, 唐澤久美子, 三橋紀夫: 乳癌脳転移症例における全脳照射の役割. 第 424 回日本医学放射線学会関東地方

会（平成 15 年 12 月 13 日、東京）

99. 齋藤尚子, 阿部香代子, 小野由子, 三橋紀夫, 藤巻理沙, 大原久仁子, 岩田 誠: 頸髄症状で発症した Neuro Behcet 病の一例. 第 424 回日本医学放射線学会関東地方会（平成 15 年 12 月 13 日、東京）

## 目的

がん治療の集学的治療に占める放射線治療の割合は高くなりつつあるが、放射線治療単独で治療しえないがん症例は少なくない。その原因の 1 つとして放射線感受性の低いがんが存在することが挙げられる。そこで、われわれはこれまでに、照射後早期に起こるアポトーシスの違いが p53 がん抑制遺伝子の status ならびに p53 と細胞周期・アポトーシス関連因子のシグナル伝達機構に関連していることを明らかにした。また、細胞増殖速度の違いや照射後の細胞周期（DNA 修復を中心とした細胞周期の停止）の変化の違いが放射線感受性に関与していることも報告してきた。これらの結果からアポトーシスに関連したシグナル伝達機構“いわゆる死のシグナル伝達”と、増殖因子の発現などに伴う細胞増殖や DNA 修復因子の発現に伴う細胞の修復“いわゆる生のシグナル伝達”との間にはアポトーシス誘導シグナル伝達のクロストークがあると考えられたことから、これらを加味した総合的な放射線感受性の先行指標を明らかにすることを目的として検討した。また、近年、分子標的治療薬が癌治療の新しい戦略として注目されていることから、細胞死のシグナルならびに細胞生存シグナル伝達の機構に注目し、この経路に関与する分子や蛋白をターゲットとする分子標的薬剤の放射線増感効果を基礎的に検討した。

## 研究成果の概要

### 1. 生存シグナル阻害剤による放射線増感効果

Tyrosine kinase Receptors の 1 つである EGFR を強発現している腫瘍ほど、放射線感受性が低いことから、上皮増殖因子受容体シグナル伝達阻害剤を用いてシグナル伝達経路を阻害することによって放射線増感効果が認められるかどうか検討した。チロシンキナーゼ阻害剤である Genistein ならびに EGFR の特異的阻害剤である AG1478 を照射に併用すると、生存シグナルである p42/p44 ERK と AKT/PKB の照射による活性化が抑制され、放射線感受性が増強した。しかし、AG1478 による増感効果の方が小さかった。また、変異型 p53 細胞株では、野生型 p53 細胞よりもその活性化を効率よく抑制し増感率が高かった。さらに、Mek 阻害剤である PD98059 ならびに PI3K 阻害剤である LY29002 についても p53 の status にかかわらず放射線増感が得られた。

### 2. 分子標的薬剤を用いた放射線増感効果

- 1) HSP90 は p53、Raf-1 や AKT などの細胞内の主要な分子とシャペロンコンプレックスを形

成しており、これらの分子の機能維持に重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。そこで、HSP90 シャペロンコンプレックスの阻害作用を有する radicicol による放射線増感作用の有無、またその機序について検討し、radicicol 併用によるアポトーシス誘導は細胞株により異なるが、変異型 p53 細胞では放射線単独では認められないアポトーシスが誘導された。また、放射線照射で誘導される MAPK (p42/p44 ERK) の活性化が、radicicol の併用により抑制されており、放射線感受性増感の機序の一因と考えられた。

2) ヒストン脱アセチル化阻害剤である trichostatin A の放射線増感作用について p53 status が異なる細胞株を用いて検討し、その増感効果には p53 の status の違いにより差異があるものの、p53 が野生型、変異型を問わず認められた。増感の機序には p53 野生型の細胞のみならず、変異型の細胞でも caspase3 の活性化を伴うアポトーシス誘導が認められた。また、Raf-1 の分解と Erk の活性化阻害が trichostatin A の併用で認められ、caspase3 の活性化に加え、Raf-Erk シグナル伝達経路の活性化抑制も増感機序の一因と考えられた。

### 3. 放射線による H2AX のリン酸化と核内フォーカス形成に与える影響

放射線による DNA 二重鎖切断に伴って核内に出現するヒストン H2AX または NBS1 のフォーカス形成の変化を検討したところ、H2AX フォーカス形成は 2Gy 照射 5 分後でピークを示し、徐々に減少するパターンを呈した。また、H2AX フォーカス形成に colocalize する NBS1 のフォーカス形成の増加も認められた。

温熱を放射線に併用すると照射による H2AX フォーカス形成数と recruit される NBS1 のフォーカス形成数が放射線単独に比較して抑制されていたことから、温熱による放射線感受性増感の機序に、温熱による H2AX のリン酸化とフォーカス形成の修飾が関与している可能性が示唆された。

### 4. 低酸素と放射線感受性

新規低酸素細胞マーカーである  $\beta$ -D-IAZGP を用いてマウス腫瘍の低酸素分画の描出を試みるとともに、放射線単独治療を施行した子宮頸癌 III 期例の生検組織を用いて低酸素で誘導される転写因子である HIF-1 の発現と治療成績との関係を検討した。各種分子標的薬剤の併用によって p53 status に関係なく放射線増感効果が認められたが、放射線増感の機序は野生型 p53 細胞ではアポトーシスの増加であったものの、変異型 p53 細胞ではアポトーシスを含め様々な細胞死の増加であった。 $^{125}\text{I}$ - $\beta$ -D-IAZGP を用いた低酸素細胞の体内・腫瘍内分布の検討では、他臓器に比して腫瘍への高度な取り込みが認められ、血液と腫瘍のカウントの比は約 8 倍に達し、腫瘍の増大に伴って集積は増加した。また、腫瘍内酸素分圧と  $\beta$ -ATP/Pi、PCr/Pi 値は腫瘍の増大に伴い有意に低下した。さらに腫瘍の放射線感受性は大きな腫瘍ほど低かった。子宮頸癌では HIF-1 $\alpha$  の発現と p53 status、HPV、Bcl-2、Bax との間には明らかな相関は認められなかったが、HIF-1 $\alpha$  を強発現している症例の Relapse free survival は有意に不良であった。

## まとめ (将来展望)

われわれは抗癌剤や放射線の感受性の決定要因としての“細胞死のシグナル”である p53 を起点とする放射線誘発アポトーシスの役割のみならず、放射線感受性増感の分子標的としての上皮増殖因子受容体(EGFR) とそのシグナル伝達経路に注目し、その阻害による放射線増感作用について検討してきた。EGFR またその下流の p42/p44 ERK、AKT の特異的なキナーゼ阻害による活性化抑制で放射線増感作用が認められたことから、生存シグナル伝達経路の構成分子を標的とした治療が、放射線抵抗性の克服に有用である可能性が明らかとなった。また、HSP90 シャペロンコンプレックスの阻害やヒストン脱アセチル化の阻害は、MAPK シグナル伝達経路の活性化抑制が機序に関与していることも明らかとなり、放射線増感作用の新しい標的になりうると考えられた。