

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：12608

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22112009

研究課題名(和文)腫瘍内低酸素環境を標的としたがん治療法の開発研究

研究課題名(英文)Development of anti-cancer drugs specific to tumor microenvironments

研究代表者

近藤 科江(Kizaka-Kondoh, Shinae)

東京工業大学・生命理工学研究科・教授

研究者番号：40314182

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 65,000,000円

研究成果の概要(和文):悪性化の過程で、がん微小環境が重要な役割を果たしている事が、最近の研究で明らかになってきた。多くのがんで共通するがん微小環境特性を利用すれば、汎用性の高い抗がん剤の開発が期待される。本研究では、腫瘍内微小環境の共通因子のひとつである低酸素に着目し、低酸素誘導転写因子HIFに関連する因子を標的とした新たな治療薬の開発をめざした。まずは、低酸素に加えて、炎症や血管新生などに対するがん細胞応答を同時に観察できるマルチレポーターシステムを構築して、腫瘍内がん細胞の状態をより詳細に調査した。更に、転移能の異なる骨肉腫細胞を用いて、肺転移関連因子の同定をめざし、いくつかの肺転移標的候補因子を得た。

研究成果の概要(英文):Tumor microenvironment has been suggested to play important roles in malignant progression and be associated with poor prognosis. Because many tumor microenvironmental factors are shared among various cancers, materials specific to the factors may be useful for developing versatile therapeutic strategies. In this study, we focused on hypoxia, one of the main characteristics of tumor microenvironment, and searched factors closely associated with hypoxia-inducible transcription factor HIF in vivo. First, we noninvasively monitored the cancer cell response to hypoxia, inflammation, and angiogenesis to understand the status of cancer cells in vivo by using multi-bioluminescence imaging systems, which we had newly established. Second, we isolated a highly lung metastatic subline from a non-metastatic osteosarcoma cell line and searched factors responsible for lung metastasis. We successfully identified some candidate factors and are investigating their involvement in lung metastasis.

研究分野:分子腫瘍学、生体イメージング

キーワード:低酸素 HIF バイオセンサー タンパク質製剤 骨転移

1. 研究開始当初の背景

悪性化の過程で、がん微小環境が重要な役割を果たしている事が、最近の研究で明らかにされつつあるが、治療に繋がる成果は未だ報告されていない。これまで、世界中の多くの研究者が、がんの発生や増殖にかかわる多くの分子を標的として分子標的薬を開発してきており、いくつかの分子標的薬はがん治療に大きな成果をあげてきた。しかし分子標的薬の効果は、特定のがんに限られており、また、薬剤耐性の問題は解消されていない。腫瘍内「低酸素環境」では、厳しい低酸素環境へ適応する過程で、様々な変化が細胞におこっている事がわかっており、それらを遺伝子発現レベルで制御しているのが転写因子 HIF-1 である。

HIF-1 は低酸素により誘導され、様々な機能に關与する遺伝子の発現を誘導する。HIF-1 の活性上昇は、抗がん剤や放射線治療の抵抗性を高めており、腫瘍内 HIF-1 活性と悪性化の深い関わりが次々に明らかにしている。HIF-1 活性を抑えるための分子標的治療薬の開発も世界的な規模で進められているが、未だに実用化されているものは無い。

研究代表者は、これまで HIF-1 活性を有するがん細胞に、選択的に細胞死を誘導するプロドラッグを開発しており、放射線治療との併用で放射線治療効果を有意に改善できることを動物実験で示してきた。

2. 研究の目的

本研究の最終目的は、HIF-1 のように低酸素環境で特異的に活性化する分子に注目し、それらが機能する環境を標的としたプロドラッグ開発という、全く新しい概念の『環境標的薬』の開発をめざす。

当該研究では、分子生物学、細胞生物学的手法を用いた *in vitro* 解析と実験動物を用いた最新の *in vivo* 光イメージング手法を駆使して、(1) 腫瘍内微小環境の詳細な情報を収集して、新規微小環境標的を探索する。腫瘍内の低酸素環境と炎症環境は協調して腫瘍成長に関わっていることが示唆されており、新規治療標的として有望視されているが、これらが腫瘍成長のどのタイミングで、どのように腫瘍成長に関わっているのか十分に理解されていない。そこで、腫瘍内低酸素環境と炎症環境を非侵襲的かつリアルタイムにモニタリングすることができる新規発光レポーターシステムを開発し、がん細胞における低酸素応答および炎症応答を司る転写因子 HIF と NF- κ B の活性を継時的にリアルタイムでモニタリングし、腫瘍内の情報収集を行う。また、臓器特異的な転移がん細胞株を単離、解析することで、組織特異的微小環境に關与する転移因子の同定をめざした。

更に、(2) 探索した標的に対する効果的ドラッグデザインの方法を開発する。多くの分子の生物学的・生理学的解析を多面的に行い、より多くの標的分子の情報を基に、有効

な治療薬の開発をめざした。

3. 研究の方法

(1) 腫瘍内微小環境の詳細な情報収集と新規微小環境標的の探索

①腫瘍内微小環境におけるシグナルクロストークの解析

HIF、NF- κ B や TGF- β 活性の変化を発光で経時的にモニタリングできる細胞株を樹立して、皮下腫瘍および転移がんモデルを用いて、生体内での腫瘍内シグナルクロストークを観察した。具体的には、TNF- α や TGF- β を投与する事で NF- κ B や TGF- β のシグナルを活性化したり、シグナル阻害剤を投与したりして、人工的に腫瘍内環境を変化させた時に起こるクロストークの観察を行った。同時にがんの増殖や転移能の変化も測定する。これらの結果により、腫瘍の悪性化とクロストークの關連が生体レベルで解析できると共に、腫瘍を治療する上で必要なクロストークの情報を得た。

②転移治療標的因子の同定

肺高転移株と骨高転移株を単離し、がん細胞の腫瘍内微小環境での転移機構について解析した。また、肺転移優位から骨転移優位の表現型を示す、または、その逆の表現型を示すがん細胞を単離し、がん細胞に特異的に発現する遺伝子をマイクロアレイ解析し、治療標的として解析を行った。

(2) 探索した標的に対する効果的ドラッグデザインの方法開発

標的分子が同定されたら、すぐに治療薬のデザインに入れるように、標的分子に特異的に結合するペプチドをスクリーニングする方法を並行して開発した。

4. 研究成果

(1) 腫瘍内微小環境の詳細な情報収集と新規微小環境標的の探索

①腫瘍内微小環境におけるシグナルクロストークの解析

腫瘍内微小環境の特徴として、低酸素と炎症が挙げられる。それぞれに応答する転写因子である HIF、NF- κ B、TGF- β のがん細胞における活性をモニタリングすることで、腫瘍微小環境内におけるがん細胞の情報収集をはかった。前立腺がんや乳がん細胞は高頻度に骨や肺に転移することが知られている。骨髄内は他の組織と比較して酸素濃度が約 1~7%と低くなっており、HIF の活性を解析する上で興味深い。ヒト乳がん細胞 MDA-MB-231 に HIF、TGF- β 活性をモニタリングする発光レポーターを、ヒト前立腺がん細胞 PC-3 に、HIF と NF- κ B 活性をモニタリングする発光レポーターを導入し、腫瘍内における HIF と TGF- β または、NF- κ B のクロストークを観察した。TGF- β と HIF 間の確かなクロストークは観察されなかったものの、TNF- α を投与して炎症を起こしたり、HIF 活性や NF- κ B 活性

を抑制する薬剤を投与したりして、HIF と NF- κ B 活性にクロストークがあることが確認された。さらに、腫瘍増殖もモニタリングできるマルチレポータシステム(MRS)を導入した細胞株を樹立して(図1)、MRS細胞の皮

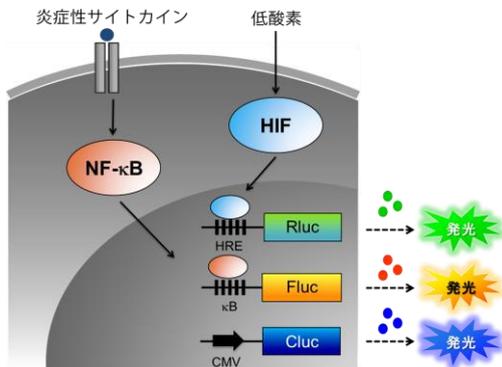


図1 MRS細胞の構築
基質の異なる3種類のLuciferase遺伝子を、HIFとNF- κ B依存的、および恒常のプロモーターの下流に繋いだレポーター遺伝子を構築しPC3細胞に導入した。特異的な基質を作用させることで、それぞれ、低酸素、炎症、腫瘍増殖の情報を得ることができる。

下と骨髄内での腫瘍成長に伴うHIFとNF- κ B活性を継時的に測定したところ、骨髄内では、HIF活性が当初から高く、皮下腫瘍では、腫瘍の成長に伴ってHIF活性が上昇することがわかった。一方で、NF- κ B活性は、骨髄内ではほとんど変化しないのに対し、皮下腫瘍では腫瘍成長に伴い、増加することがわかった(図2)。

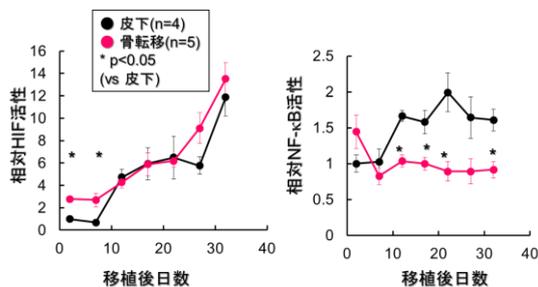


図2 皮下および骨転移モデルにおけるHIFとNF- κ B活性の変化

②転移治療標的因子の同定

肺高転移がん細胞株をマウスに投与して、3D光イメージングとマイクロX線CTを組み合わせた最先端のイメージングを用いて、がん細胞をモニタリングしながら、たまたま骨に転移したがん細胞を回収し、再度マウスに投与して骨転移した細胞を回収するという方法を繰り返すことで、新たに造骨性骨転移を高頻度に起こすがん細胞を単離し、造骨性骨転移モデルを構築した。このモデルを用いて、解析した結果、(i)がん細胞が転移する初期にRANKLを作用させると、臨床報告で示唆されたように骨転移が促進され、RANKLを投与していない場合や転移の後期にRANKLを投与した場合に比べて、有意に転移個所が

増え、個々の転移がんの増殖も促進されることが分かった。更に、(ii)そのメカニズムを詳細に解析したところ、①骨髄内の低い酸素濃度により低酸素誘導転写因子HIFが活性化すること、②RANKLによる溶骨作用で増加した増殖因子IGF-1がHIFとポジティブフィードバックを形成し、がん細胞の増殖促進に寄与している事がわかった(図3)。

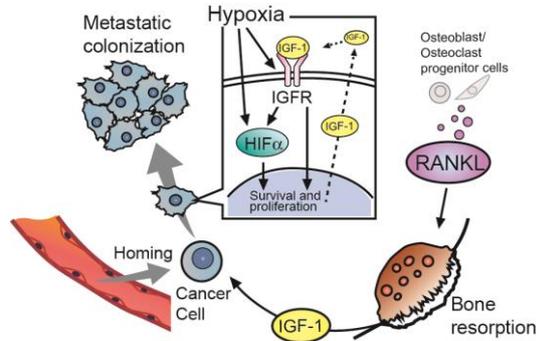


図3 骨転移の成立と骨髄内微小環境因子の影響

また、骨高転移株と肺高転移株における遺伝子発現の違いをマイクロアレイ解析したところ、特定の転写因子が活性化していることをわかり、その転写因子をノックアウトすると肺転移が抑えられることが分かった。本研究期間中に、その転写因子に制御されている因子で直接肺転移に関連する候補因子をいくつか絞り込むことができた。今後、直接肺転移に関与する因子を同定する事で、肺転移の治療標的として新薬開発につなげたい。

(2)探索した標的に対する効果的ドラッグデザインの方法開発

治療標的として同定された標的分子に高い特異性と強い結合力をもつペプチドをスクリーニングするために、ペプチドの構造的ゆらぎを抑制する足場タンパク質を設計し、効率よく標的分子に結合するペプチドライブラリーの構築に成功した(国際特許出願中)。

(1)の解析により、腫瘍微小環境において腫瘍増殖や転移に関連する因子を同定することができたら、すぐに治療薬のデザインに移ることができるまで、研究を進めることができた(図4)。

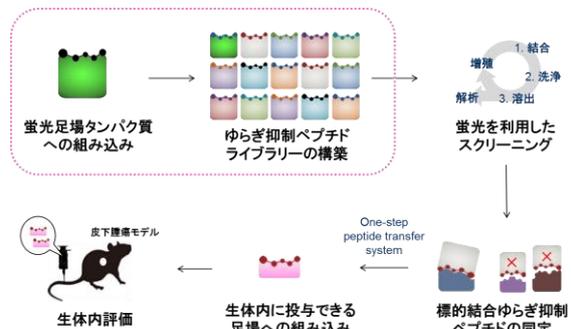


図4 ペプチドの揺らぎを抑えたペプチドライブラリーを用いた高効率標的ペプチドスクリーニング法の確立

今後、確立した標的結合ペプチドのスクリーニング法を用いて、標的分子に特異的に結合するペプチドを同定することで、本研究の最終目的である治療薬の開発につなげていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件) 全て査読有

1. Kadonosono T, Yamano A, Goto T, Tsubaki T, Niibori M, Kuchimaru T, Kizaka-Kondoh S. Cell penetrating peptides improve tumor delivery of cargos through Neuropilin-1-dependent extravasation. *J. Control. Release*, 201; 14-21 (2015). doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.011.
2. Kadonosono T, Yabe E, Furuta T, Yamano A, Tsubaki T, Sekine T, Kuchimaru T, Sakurai M, Kizaka-Kondoh S. A fluorescent protein scaffold for presenting structurally constrained peptides provides an effective screening system to identify high affinity target-binding peptides. *PLoS One*. 9(8):e103397 (2014). doi: 10.1371/journal.pone.0103397.
3. Kuchimaru T, Hoshino T, Aikawa T, Yasuda H, Kobayashi T, Kadonosono T, Kizaka-Kondoh S. Bone resorption facilitates osteoblastic bone metastatic colonization by cooperation of insulin-like growth factor and hypoxia. *Cancer Science* 105(5):553-559 (2014). doi: 10.1111/cas.12391.
4. 口丸高弘、中川賢治、門之園哲哉、近藤科江、「骨転移初期過程におけるがん細胞と骨髄微小環境の動的相互作用の in vivo イメージング解析」*JSMI Report 8-1*: 70-71 (2014)
5. 須加智也、山口鉄郎、口丸高弘、廣田圭佑、石川龍太郎、門之園哲哉、近藤科江「BRET を利用した機能性タンパク質プローブによる排泄臓器近傍に置ける腫瘍内 HIF 活性の高コントラスト光イメージング」*JSMI Report 7(1)*: 31-32 (2013)
6. Fujita Y, Kuchimaru T, Kadonosono T, Tanaka S, Hase Y, Tomimoto H, Hiraoka H, Kizaka-Kondoh S, Ihara M, Takahashi R. In vivo imaging of brain ischemia using an oxygen-dependent degradative fusion protein probe. *Plos One*, 7(10): e48051 (2012). doi:10.1371/journal.pone.0048051
7. Fujii H, Yamaguchi M, Inoue K, Mutou Y, Ueda M, Saji H, Kizaka-Kondoh S, Moriyama N, Umeda IO. In Vivo Visualization of Heterogeneous Intratumoral Distribution of Hypoxia-Inducible Factor-1 α Activity by the Fusion of High-Resolution SPECT and Morphological Imaging Tests. *J Biomed Biotechnol*. 2012:262741 (2012). doi:10.1155/2012/262741
8. Nishida C, Kusubata K, Tashiro Y, Gritli I, Sato A, Ohki-Koizumi M, Morita Y, Nagano M, Sakamoto T, Koshikawa N, Kuchimaru T, Kizaka-Kondoh S, Seiki M, Nakauchi H, Heissig B, Hattori K. MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemo-/cytokine gene transcription within niche cells. *Blood*, 119(23):5405-16 (2012). doi: 10.1182/blood-2011-11-390849.
9. Okuda K, Okabe Y, Kadonosono T, Ueno T, Youssif BG, Kizaka-Kondoh S, Nagasawa H. 2-Nitroimidazole-Tricarbocyanine Conjugate as a Near-Infrared Fluorescent Probe for in Vivo Imaging of Tumor Hypoxia. *Bioconjug Chem*. 22, 324-329 (2012). doi: 10.1021/bc2004704.
10. Kadonosono T, Kuchimaru T, Yamada S, Takahashi Y, Murakami A, Watanabe H, Tani T, Inoue M, Tsukamoto T, Toyoda T, Tanaka T, Hirota K, Urano K, Machida K, Eto T, Ogura T, Tsutsumi H, Ito M, Hiraoka M, Kondoh G & Kizaka-Kondoh S Detection of the onset of ischemia and carcinogenesis by hypoxia-inducible transcription factor-based in vivo bioluminescence imaging. *PLoS ONE*, 6(11):e26640 (2011). doi: 10.1371/journal.pone.0026640
11. Ueda M, Kudo T, Mutou Y, Umeda IO, Miyano A, Ogawa K, Ono M, Fujii H, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H. Evaluation of [(125) I]IPOS as a molecular imaging probe for hypoxia-inducible factor-1-active regions in a tumor: Comparison among SPECT/CT imaging, autoradiography, and immunohistochemistry. *Cancer Sci*. 102(11):2090-6 (2011). doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02057.x.
12. Kudo T, Ueda M, Konishi H, Kawashima H, Kuge Y, Mukai T, Miyano A, Tanaka S, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H. PET imaging of hypoxia-inducible factor-1-active tumor cells with pretargeted oxygen-dependent degradable streptavidin and a novel (18)F-labeled biotin derivative. *Mol Imaging Biol*. 13(5):1003-10 (2011). doi: 10.1007/s11307-010-0418-6.
13. Kizaka-Kondoh S, Kuchimaru T and Kadonosono T. HIF-1-active cells as a target for cancer therapy. *J Pharmacol Sci*, 115(4):440-445 (2011) doi: 10.1293/tox.22.93.
14. Kuchimaru T, Kadonosono T, Tanaka S, Ushiki T, Hiraoka M, Kizaka-Kondoh S. In vivo imaging of HIF-active tumors by an oxygen-dependent degradation protein probe with an interchangeable labeling system. *PLoS ONE* 5(12): e15736 (2010). doi: 10.1371/journal.pone.0015736.
15. Kitamura T, Fujishita T, Loetscher P, Revesz L, Hashida H, Kizaka-Kondoh S, Aoki M, Taketo MM. Inactivation of chemokine (C-C motif) receptor 1 (CCR1) suppresses colon cancer liver metastasis by

- blocking accumulation of immature myeloid cells in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(29):13063-13068 (2010). doi: 10.1073/pnas.1002372107.
16. Ueda M, Kudo T, Kuge Y, Mukai T, Tanaka S, Konishi H, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Saji H. Rapid detection of hypoxia-inducible factor-1-active tumours: pretargeted imaging with a protein degrading in a mechanism similar to hypoxia-inducible factor-1alpha. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 37(8):1566-1574 (2010). doi: 10.1007/s00259-010-1467-4.
 17. Kimura M, Murakami T, Kizaka-Kondoh S, Itoh M, Yamamoto K, Hojo Y, Takano M, Kario K, Shimada K, and Kobayashi E. Functional molecular imaging of integrin-linked kinase-Akt/PKB-mediated signaling and associated role of beta-parvin. *J Cell Sci.*, 123:747-755 (2010). doi: 10.1242/jcs.052498.
- [学会発表] (計 29 件)
1. 近藤科江、門之園哲哉、口丸高弘。Exploring malignant process by molecular imagin 第 73 回日本癌学会総会 2014 年 9 月 27 日 パシフィコ横浜(神奈川、横浜)
 2. 近藤科江 がんの悪性化指標としての低酸素誘導転写因子 HIF 活性第 103 回日本病理学会総会 2014 年 4 月 24 日、広島国際会議場 (広島、広島)
 3. 近藤科江、腫瘍内微小環境のインビボ光イメージング新学術領域ナノメディシン分子科学シンポジウム。2014 年 4 月 22 日、東京工業大学 (神奈川、横浜)
 4. Shinae Kondoh, Takahiro Kuchimaru, and Tetsuya Kadonosono. Significance of hypoxia-inducible factor activity during tumor development and malignant progression. International Vascular Biology Meeting 2014. April 17, 2014, Miyakomesse (Kyoto, Kyoto)
 5. Kizaka-Kondoh S, In vivo imaging of Hypoxia-inducible factor as a marker of malignancy. International Symposium for Life Design and Engineering 2014. March 6-7, 2014, Pacifico Yokohama (Kanagawa, Yokohama)
 6. 近藤科江、口丸高弘、門之園哲哉 「HIF 活性を標的としたがんのイメージングとターゲットング」第 1 回 がん代謝研究会。2013 年 10 月 31 日、鶴岡メタボロームキャンパス レクチャーホール慶應義塾大学先端生命科学研究所 (山形、鶴岡)
 7. 近藤科江、門之園哲哉、口丸高弘 「マウスモデルを用いたがん化・悪性化過程における低酸素誘導因子活性の寄与の解明」第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 5 日、パシフィコ横浜 (神奈川、横浜)
 8. Kondoh S, Imaging of hypoxia-inducible factor activity in cancer models. The 19th The Japan Society of Gene Therapy 2013. July 4-6, 2013 Okayama Convention Center (Okayama, Okayama)
 9. Kizaka-Kondoh S, Hypoxia-inducible factor activity is an excellent marker for tumorigenesis and cancer progression. The 7th AACR-JCA joint conference, Breakthroughs in basic and translational cancer research. Feb 23, 2013. Maui (USA)
 10. Kizaka-Kondoh S, In Vivo Optical Imaging for Drug Evaluation. The 28th Annual Meeting of KSOT/KEMS Convergence of In Vivo and Molecular Approaches for Toxicity Assessment. Nov. 1, 2012, Gwangju (Korea)
 11. Kizaka-Kondoh S, In Vivo Optical Imaging for Drug Evaluation. Oct. 31, 2012. College of Pharmacy Duksung Women's University Seoul (Korea).
 12. 近藤科江、口丸高弘、門之園哲哉。Functional real-time imaging of the tumor microenvironment. 第 71 回日本癌学会総会;シンポジウム Live cell imaging and cancer research. 2012 年 9 月 20 日札幌市教育文化会館(北海道、札幌)
 13. Kizaka-Kondoh S, Kadonosono T, and Kuchimaru T. Imaging and targeting of cells with hypoxia-inducible factor activity. The 33rd Naito Conference. June 27, 2012. CHÂTERAISÉ Gateaux Kingdom (Hokkaido, Sapporo)
 14. 近藤科江、口丸高弘、門之園哲哉。低酸素誘導因子 HIF とがん幹細胞様形質とのリンク; ~幹細胞研究の最前線~, 平成 24 年度日本生化学会関東支部例会, 2012 年 6 月 23 日、群馬大学 昭和キャンパス 刀城会館 (群馬、群馬)
 15. 近藤科江, 生体光イメージングを用いた低酸素応答の可視化, ワークショップ 1 「組織を用いたイメージング技術の進歩と病理学」、第 101 回日本病理学会総会、2012 年 4 月 26 日 (木)、京王プラザホテル (東京、新宿)
 16. 近藤科江、口丸高弘、門之園哲哉、悪性化に関する低酸素誘導因子特異的イメージングプローブの開発、シンポジウム:新しい治療法開発・創薬を目指した生体イメージング研究の最前線 第 85 回日本薬理学会年会、2012 年 3 月 14 日、京都国際会議場 (京都、京都)
 17. 近藤科江、腫瘍の低酸素環境応答とその可視化 千里ライフサイエンスセミナー、2012 年 2 月 24 日 千里ライフサイエンスセンター (大阪、千里)
 18. 近藤科江、環境に順応する細胞機能、シンポジウム II 第 18 回肝血流動態イメージ研究会、2012 年 1 月 29 日、神戸国際会議場 (兵庫、神戸)
 19. 近藤科江、門之園哲哉、口丸高弘、低

酸素環境を標的としたがん治療とイメージングに関するモデル 第4回疾患モデルシンポジウム：癌研究のモデル動物、2011年11月11日 癌研究会 癌研究所 吉田富三記念講堂（東京、有明）

20. 近藤科江、口丸高弘、門之園哲哉、Novel strategies for targeting hypoxic cancer cells, Symposium: New molecular targets: Identification and applications, 第70回日本癌学会総会、2011年10月4日、名古屋国際会議場（愛知、名古屋）
21. 近藤科江、低酸素誘導因子 HIF 活性のインビボイメージング 平成23年度遺伝子病制御研究所共同研究集会、2011年9月6日、北海道大学医学部フラテホール（北海道、札幌）
22. 近藤科江、口丸高弘、門之園哲哉、低酸素誘導因子 HIF 関連疾患のイメージング・ターゲティング ワークショップ7：診断と治療の一体化ーTheranostics 第27回 DDS 学会 2011年6月10日、東京大学（東京、本郷）
23. 近藤科江、低酸素誘導因子 HIF 活性を有する細胞のイメージング・ターゲティング、発生工学・疾患モデル研究会 第84回定例会「慢性炎症とがん」、2011年2月10日、国立がんセンター国際研究交流会館（東京、築地）
24. Kizaka-Kondoh S, Kuchimaru T and Kadonosono T. In vivo Imaging of HIF-active Cancers by an Oxygen-Dependent Degradative Probe with an Interchangeable Labeling System. 4th International Symposium on Nanomedicine, Nov 29th 2010, National Institutes of Natural Sciences (Aichi, Okazaki)
25. 近藤科江、In vivo imaging of tumor hypoxia、第69回日本癌学会総会、2010年9月24日、大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪（大阪、大阪）
26. 近藤科江、低酸素誘導因子 HIF 活性の生体光イメージングと創薬研究：ワークショップ4 生体内イメージングの現状と応用、第20回日本サイトメトリ学会学術集会、2010年6月27日、慈恵医大（東京、港区）
27. 近藤科江、病的低酸素細胞の生体イメージング：シンポジウム「がんの in vivo イメージングー基礎から臨床へー」第16回癌治療増感研究会、2010年6月19日、県民文化ホール未来会館（岐阜、岐阜）
28. 近藤科江、口丸高弘、門之園哲哉、平岡眞寛 低酸素誘導因子 HIF-活性の生体イメージング：シンポジウム「性炎症を基盤とする生活習慣病病態へのアプローチ」日本分子生物学会第10回春季シンポジウム、2010年6月7日、ホテル松島大観荘（福島、仙台）
29. 近藤科江、口丸高弘、門之園哲哉、平

岡眞寛 低酸素誘導因子 HIF を標的としたイメージング・ターゲティング：シンポジウム『Molecular Imaging の現状と将来展望』第69回日本医学放射線学会総会、2010年4月9日、パシフィコ横浜（神奈川、横浜）

〔図書〕（計3件）

1. 近藤科江、がん特異的な環境標的である低酸素誘導転写因子 HIF 活性に対する抗がん剤の開発、「がん基盤生物学」清木元治他編集、336 (81-87), 南山堂 2013年10月15日刊行
2. 近藤科江、血管新生と低酸素、血管新生研究の最先端、佐藤靖史、高倉伸幸 編集、医薬ジャーナル社 331 (172-183), 2013年2月10日刊行
3. 口丸高弘、門之園哲哉、近藤科江 「膜透過性タンパク質を用いた低酸素誘導因子 HIF 関連疾患イメージング」ドラッグデリバリーシステムの新展開II-核酸医薬・抗体医薬・ワクチン医療を支える DDS 技術-、永井恒司、岡田弘晃 監修、シーエムシー出版 278 (266-272), 2012年3月1日刊行

〔産業財産権〕

○出願状況（計 2件）

名称：An easy, fast and low-cost screening technology of peptides with high affinity and avidity for target molecules

発明者：Kadonosono T, Kizaka-Kondoh S.

権利者：東京工業大学

種類：特許

番号：PCT/JP2014/061366

出願年月日：2014年04月23日

国内外の別：国外

名称：ペプチド提示タンパク質及びそれを用いたペプチドライブラリー

発明者：門之園哲哉、近藤科江

権利者：東京工業大学

種類：特許

番号：特願 2013- 90524

出願年月日：2013年04月23日

国内外の別：国内

○取得状況（計 0件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kondohlab.bio.titech.ac.jp>

2014年10月1日 日経産業新聞10面の先端技術面「がん見極める 研究最前線」掲載

6. 研究組織

(1)研究代表者

近藤 科江 (Shinae Kizaka-Kondoh)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号：40314182