

平成22年 5月 31日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17016036
 研究課題名（和文）
 腫瘍低酸素を標的とした生物学的および物理工学的新規放射線治療戦略
 研究課題名（英文）
 Innovative strategies in radiation therapy targeting tumor hypoxia by biological and physical approaches.
 研究代表者
 平岡 真寛 (HIRAOKA MASAHIRO)
 京都大学・医学研究科・教授
 研究者番号：70173218

研究成果の概要（和文）：200字程度

固形腫瘍に局在する低酸素分画の多寡は、放射線治療効果や生命予後の不良と強く相関する。腫瘍低酸素を克服する革新的放射線治療戦略を確立する目的で、①肺がん同所移植腫瘍モデル等を対象とした低酸素領域の局在と動態の解明、②低酸素指向性蛋白質製剤の創出とトランスレーショナルリサーチの推進、③当該蛋白質製剤と放射線の併用療法の最適化、④強度変調放射線治療技術による不均一に分布する腫瘍内低酸素への線量増加プランの実現性の検証、⑤標的の動きに対処する治療計画法の開発、及び線量検証用の動体ファントムシステムの開発を行った。

研究成果の概要（英文）：

Hypoxic fraction in solid malignant tumor is strongly correlated with poor treatment effects of irradiation and prognosis. In order to develop an innovative radiation therapy strategy to overcome intra-tumor hypoxia, we have accomplished ①evaluation of the presence and dynamic change of hypoxic region in the lung orthotopic tumor model, ②development of the hypoxia targeted protein drug and the promotion of translational research, ③optimization of the combination of the hypoxia targeted protein drug and irradiation, ④establishment of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) method for simultaneous dose escalation in intra-tumor hypoxic region, ⑤development of a treatment planning technique which can handle target motion and a moving phantom system for dose verification of moving target.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	14,300,000	0	14,300,000
2006年度	14,300,000	0	14,300,000
2007年度	14,300,000	0	14,300,000
2008年度	14,300,000	0	14,300,000
2009年度	14,300,000	0	14,300,000
総計	71,500,000	0	71,500,000

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：低酸素、イメージング、強度変調放射線治療、蛋白質製剤、同所性移植モデル

1. 研究開始当初の背景

放射線感受性が著しく低下するため、腫瘍低酸素は癌の放射線治療成績不良の一因とされている。また近年、低酸素は特異的な遺伝子発現を誘導することにより、腫瘍増殖、血管新生、転移を促進する可能性が指摘されている。事実、子宮頸癌、頭頸部癌等の腫瘍内酸素分圧測定を施行した国内外の臨床研究において、低酸素分画の多寡と治療効果や生命予後との間に強い相関が報告されている。一方、治療抵抗性を示す低酸素領域は通常、正常組織には存在しないため腫瘍特異的な治療標的と成り得る。我々は、独自のアプローチにより低酸素を標的とする新規治療法として、低酸素刺激により遺伝子発現が誘導されるベクターシステムの開発、および酸素依存性の蛋白分解経路を応用した低酸素指向性融合蛋白の開発を行ってきており、動物実験レベルにおいて放射線治療効果の増強が示されつつあった。

2. 研究の目的

1. で述べた腫瘍の低酸素に関する成果を発展させ臨床応用するためには、生体内での高精度な腫瘍低酸素分画の画像化の実現が不可欠であり、加えて最新の放射線照射技術を取り込んだ新規標的治療の開発に繋げることを目指し、相互に密接に関連した3つの課題に取り組む。

(1) がん治療のためのモデルマウスの構築
我々は、トランスレーショナル・リサーチの一環として、マウスの肺癌モデルと(2)で示す新しいイメージングの手法を用い、分子標的薬と放射線との相互作用を評価するための系の確立を目指す。この系の中で、肺癌の再発・転移のメカニズムを探り、それらをターゲットとした分子標的薬と放射線治療との最適な併用方法を検討し、基礎からプレ・クリニカルな領域への展開を目指さず。後述(2)の低酸素誘導性遺伝子発現系や融合蛋白製剤を応用して低酸素を生体内で画像化する方法の開発を行う。これにより、腫瘍内の低酸素領域の空間分布が把握できれば、後述(3)の線量集中技術を応用した新規治療に結び付けることも可能であると考えられる。

(2) 分子生物学的アプローチによる低酸素を標的とする治療法の開発

低酸素を標的とする2つの治療法を展開する。まず一つは、低酸素誘導的発現を利用した腫瘍内低酸素細胞のイメージングである。我々は、低酸素応答性プロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子をつないだレポ

ーターをがん細胞に導入し、ルシフェラーゼ活性を可視化することで、腫瘍内低酸素がん細胞をリアルタイムでモニターする系を構築している。本研究では、(1)のモデルマウスをこの系で観察することにより、放射線等の治療効果を評価する。他の一つは、低酸素指向性融合蛋白製剤を用いた治療法である。転写因子HIF-1 α は、通常酸素濃度条件下ではユビキチン化をうけて急速に分解されるが、低酸素下では特異的に安定化されることが知られている。このメカニズムを利用して低酸素選択的な治療用遺伝子を始めとする種々の融合タンパクを作成してきた。Procaspase-3との融合蛋白(TOP3)は、動物実験において放射線効果の増強が得られている。本研究ではTOP3を最適化して治療効果の向上を目指すとともに、がん細胞の転移・浸潤に対する抑制効果を検討する。

(3) 物理工学的アプローチによる腫瘍低酸素領域に対する線量集中法の確立

近年、高精度な線量集中を可能とする三次元的放射線治療システムによる、肺癌、脳腫瘍などに対する定位的放射線照射が実現した。さらに、照射ビームの強度を可変とし照射体積内で最適な線量分布を得る強度変調放射線治療(IMRT)も可能となり、正常組織の副作用の低減と癌病巣への線量増加による局所制御率の向上が期待されている。低酸素の定量的評価が可能となれば、これらの技術により低酸素細胞の多い腫瘍に対する定位的な線量増加が考えられる。さらに腫瘍内部での低酸素の空間分布が把握できれば、IMRTを応用した低酸素領域への直接の線量増加(dose painting)も可能と想定している。本課題では、不均一な分布を示すと考えられる固形腫瘍内の放射線抵抗性分画に対してIMRTを用いて線量集中するための技術的問題点を検証・克服することに重点を置く。以上のごとく、本研究では、低酸素を標的とする独自の生物学的治療戦略・画像化法と癌病巣への高精度線量集中技術の利点を最大限に活かした統合的治療システムの構築を推進するものである。

3. 研究の方法

(1) がん治療のためのモデルマウスの構築とイメージング

移植腫瘍内の低酸素がん細胞をリアルタイムに可視化する目的で、低酸素環境下で活性化する転写因子Hypoxia-inducible Factor 1(HIF-1)を利用する。すなわち、HIF-1応答エンハンサーHRE(hypoxia response element)を5コピータンデムに連結し、こ

れを CMV minimal promoter の上流に挿入した独自の人工プロモーター (5HRE プロモーター) を構築する。そして 5HRE プロモーターによりルシフェラーゼや EGFP を発現するレポーター遺伝子を構築する。このレポーター遺伝子に修飾を加えて最適化し、低酸素依存性の高いレポーター遺伝子を創出する。これらレポーター遺伝子をヒト肺がん由来細胞株 PC14PE6 や NCI-H441、およびヒト膵がん由来細胞株 Suit-2 に安定に導入し、免疫不全マウスの肺や膵臓に同所移植する。当該担がんマウスを光イメージング機器 IVIS-SPECTRUM に供することで、同所移植腫瘍内部の低酸素がん細胞の質的・量的変動を HIF-1 依存的な光としてリアルタイムにイメージングする系を確立する。これを用いて、腫瘍増殖過程や放射線治療後の HIF-1 活性の変動を明らかにするとともに、次項 3- (2) で述べる低酸素標的型蛋白質製剤の薬効を評価する。

(2) 分子生物学的アプローチによる低酸素を標的とする治療法の開発

前項 2- (2) にて述べた通り、ODD に細胞のアポトーシスを誘導する Procaspase-3 と、細胞膜透過活性を持つ Tat Protein Transduction Domain (Tat PTD) を融合させた Tat-ODD-Procaspase-3 (TOP3) が、腫瘍内低酸素で癌細胞のアポトーシスを誘導することを確認してきた。本研究では、TOP3 を構成する各ドメインの最適化、放射線との併用効果の検討、及びがんの転移・浸潤に対する抑制効果を検討する。薬効評価方法として、3- (1) にて確立したインビボ光イメージング法を利用する。

(3) 物理工学的アプローチによる腫瘍低酸素領域に対する線量集中法の確立

腫瘍モデルを用いた低酸素領域の同定法の結果を踏まえ、不均一に分布かつ様々なサイズの容積として存在すると仮定される放射線抵抗性分画に対して、ファントムならびに臨床用の治療計画 CT 上で現有の治療計画装置 (Eclipse) と治療装置 (Clinac-2300CD) を用いた IMRT によりどの程度の形状・大きさまで線量集中 (dose painting) が可能かを検証する。次に、立案されたデータを実際に治療計画装置から治療装置に転送し、線量計とフィルム法による実測ならびにモンテカルロ法による線量分布計算によってその実用性を検証する。この解析結果を元に、低酸素領域への IMRT による線量集中を実現するための問題点を明らかにする。

4. 研究成果

(1) がん治療のためのモデルマウスの構築とイメージング

①HIF-1 依存的にルシフェラーゼを発現するレポーター遺伝子 *5HREp-luc* を構築した。こ

れを各種がん細胞に導入してルシフェラーゼアッセイを行ったところ、低酸素環境下で有酸素環境下と比して実に 500~1000 倍もの生物発光を呈することを確認した。しかし、酸素存在下にて非特異的発光を生じるといった新たな問題が生じた。有酸素環境下にて luciferase を積極的に分解するために、luciferase と ODD を融合して 5HRE プロモーターの制御下に挿入した *5HREp-ODD-luc* を新たに構築した。ルシフェラーゼアッセイにより、当該レポーター遺伝子が有酸素環境下では発光を生じず、かつ 47000 倍もの低酸素誘導比を示すことを確認した。*5HREp-ODD-luc* を安定に導入した癌細胞をヌードマウスに移植し、移植腫瘍内の低酸素を HIF-1 活性としてリアルタイムに可視化する系を確立した。

②ルシフェラーゼと比較して空間分解能に優れた蛍光蛋白質を利用して、低酸素環境下で緑色蛍光や赤色蛍光を呈する *5HREp-EGFP* や *5HREp-DsRed2* レポーター遺伝子を構築した。これらを安定に組み込んだ癌細胞株を樹立し、免疫不全マウスに移植することで、腫瘍増殖過程における低酸素領域のダイナミクスをマイクロレベルで追跡することに成功した。低酸素領域 (HIF-1 陽性領域) は日ごとにその局在を変え、常に腫瘍血管から数 10~数 100 ミクロン程度離れた位置に存在していた。血管から HIF-1 陽性領域までの距離が当該血管の径に相関することが明らかになり、血管造影像を基に HIF-1 陽性低酸素領域の局在を予測するための予備的知見を得ることに成功した。

③一連のレポーター遺伝子をヒト肺がん由来細胞株 PC14PE6 や NCI-H441 細胞、さらにはヒト膵癌由来細胞株 Suit-2 に安定に導入し、これを免疫不全マウスの肺や膵臓内にそれぞれ移植することで、同所移植腫瘍内の低酸素を HIF-1 活性としてリアルタイムに可視化することに成功した。

(2) 分子生物学的アプローチによる低酸素を標的とする治療法の開発

①HIF-1 活性依存的に発光を呈する移植腫瘍に放射線を照射したところ、照射 6 時間後に Prolyl Hydroxylases (PHDs) -von Hippel Lindau (VHL) 依存的に腫瘍内 HIF-1 活性が一過的に減少することを見出した。逆に照射 24 時間後には、PI3K-Akt-mTOR 系依存的に腫瘍内 HIF-1 が活性化することを見出した。この知見を基盤に、放射線によって誘導される HIF-1 活性を抑制するタイミングで TOP3 と放射線を併用したところ、TOP3 が有意な放射線増感効果を発揮すること確認した。この併用効果が、TOP3 による放射線照射後の腫瘍内血管系の再構築阻害によるものであることを明らかにした。

②TOP3 の Tat-PTD と比較して約 5 倍の細胞膜

透過活性を持つ PTD3 を利用し、当該蛋白質製剤のデリバリー効率を向上させることに成功した。また他のドメインに関しても適宜改良を行い、抗腫瘍効果と標的特異性の双方を改善した POP33 を創出することに成功した。4-(1)-③にて確立したイメージング系を利用して、POP33 が同所移植腫瘍内の HIF-1 活性を劇的に抑制すること、そして、その作用によりがんの増殖や転移・侵潤を有意に抑制できることを確認した。

③低酸素指向性蛋白質の臨床応用を見据えたトランスレーショナルリサーチを展開すべく、十分な生物学的活性を有する高品質な製剤を大量に調整する方法を確立した。抗原性試験や標的特異性評価試験において、ともに良好な結果を得た。

(3) 物理工学的アプローチによる腫瘍低酸素領域に対する線量集中法の確立

前立腺全摘術後標本のステップセクション病理評価結果に基づいて、独自開発した腫瘍位置移しこみアルゴリズムを使用して、前立腺癌モデル (CT データ) を 5 症例分作成した。ついで、作成したモデルに対して、腫瘍部分を擬似低酸素領域へ見立て、IMRT を用いた同時ブースト線量増加治療計画が実現可能であるかを、3 種類 (10mm、5mm、3mm 幅) のマルチリーフコリメータについて検証した。

この結果、10mm 幅のマルチリーフコリメータでは、満足のいく同時ブースト線量増加治療計画の立案が困難であるが、3mm、5mm 幅のものでは目標とした治療計画が立案可能であり、両者の差異は臨床上の差は無い程度であることを確かめた。

次いで、立案したプランを実測値と比較したところ、通常の線量計算アルゴリズム (PBC) では 5-8% 程度の誤差が部分的に生じ、高位の線量計算アルゴリズム (AAA) で誤差が減少することを発見し、AAA の使用が適切であることを明らかにした。

さらに本技術の臨床適応に向けた基盤整備として、ターゲットの動きの影響や動きによる投与線量への影響の検討、臓器変形に伴う線量計算に対応するためのシミュレーションプログラムの開発、2D 配列検出器を DMLC 法の線量検証に用いる妥当性の検証と二次元線量測定から三次元線量分布に変換する基礎手法の考案と問題点の検討、および、動きのある部位への適応に備えた線量検証用の動体ファントムシステムの開発を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 43 件)

1. Kizaka-Kondoh S., Tanaka S., Harada H., Hiraoka M.: The HIF-1-active microenvironment: an environmental target for cancer therapy., *Adv Drug Deliv Rev.*, 査読有, 61(7-8): 623-632, 2009
2. Kizaka-Kondoh S., Itasaka S., Zeng L., Tanaka S., Zhao T., Takahashi Y., Shibuya K., Hirota K., Semenza G. L., Hiraoka M.: Selective killing of hypoxia-inducible factor-1-active cells improves survival in a mouse model of invasive and metastatic pancreatic cancer., *Clin Cancer Res.*, 査読有, 15(10): 3433-3441, 2009
3. Kizaka-Kondoh S., Tanaka S., Hiraoka M.: Imaging and targeting of HIF-1 active microenvironment., *Journal of Toxicologic Pathology*, 査読有, 22(2): 93-100, 2009
4. Tanaka S., Kizaka-Kondoh S., Hiraoka M.: Imaging probe for tumor malignancy., *Progress in Biomedical Optics and Imaging*, 査読有, 10(30): 719014-1~7, 2009
5. Nakamura M., Narita Y., Sawada A., Matsugi K., Nakata M., Matsuo Y., Mizowaki T., Hiraoka M.: Impact of motion velocity on four-dimensional target volumes: a phantom study., *Med Phys.*, 査読有, 36(5): 1610-1617, 2009
6. Takayama K., Mizowaki T., Kokubo M., Kawada N., Nakayama H., Narita Y., Nagano K., Kamino Y., Hiraoka M.: Initial validations for pursuing irradiation using a gimbals tracking system., *Radiother Oncol.*, 査読有, 93(1): 45-9, 2009
7. Miyabe Y., Narita Y., Mizowaki T., Matsuo Y., Takayama K., Takahashi K., Kaneko S., Kawada N., Maruhashi A., Hiraoka M.: New algorithm to simulate organ movement and deformation for four-dimensional dose calculation based on a three-dimensional CT and fluoroscopy of the thorax., *Med Phys.*, 査読有, 36(10): 4328-4339, 2009.
8. Zhu S., Mizowaki T., Norihisa Y., Takayama K., Nagata Y., Hiraoka M.: Comparisons of the impact of systematic uncertainties in patient setup and prostate motion on doses to the target among different plans for definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer., *Int J Clin Oncol.*, 査読有, 13(1): 54-61, 2008

9. Nakayama H., Mizowaki T., Narita Y., Kawada N., Takahashi K., Mihara K., Hiraoka, M.: Development of a three-dimensionally movable phantom system for dosimetric verifications., *Med Phys.*, 査読有, 35(5): 1643-1650, 2008
 10. Nakamura M., Narita Y., Matsuo Y., Narabayashi M., Nakata M., Yano S., Miyabe Y., Matsugi K., Sawada A., Norihisa Y., Mizowaki T., Nagata Y., Hiraoka M.: Geometrical differences in target volumes between slow CT and 4D CT imaging in stereotactic body radiotherapy for lung tumors in the upper and middle lobe., *Med Phys.*, 査読有, 35(9):4142-4148, 2008
 11. Zeng L., Ou G., Itasaka S., Harada H., Xie X., Shibuya K., Kizaka-Kondoh S., Morinibu A., Shinomiya K., Hiraoka M.: TS-1 enhances the effect of radiotherapy by suppressing radiation-induced hypoxia-inducible factor-1 activation and inducing endothelial cell apoptosis., *Cancer Sci.*, 査読有, 99(11): 2327-2335, 2008
 12. Yamamoto T., Mizowaki T., Miyabe Y., Takegawa H., Narita Y., Yano S., Nagata Y., Teshima T., Hiraoka M.: An integrated Monte Carlo dosimetric verification system for radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol*, 査読有, 52(7): 1991-2008, 2007
 13. Zeng L., Kizaka-Kondoh S., Itasaka S., Xie X., Inoue M., Tanimoto K., Shibuya K., Hiraoka M.: Hypoxia inducible factor-1 influences sensitivity to paclitaxel of human lung cancer cell lines under normoxic conditions., *Cancer Sci.*, 査読有, 98(9): 1394-401, 2007
 14. Liu J., Harada H., Ogura M., Shibata T., Hiraoka, M.: Adenovirus-mediated hypoxia-targeting cytosine deaminase gene therapy enhances radiotherapy in tumour xenografts., *Br J Cancer*, 査読有, 96(12): 1871-1878, 2007
 15. Harada, H., Kizaka-Kondoh, S., Li, G., Itasaka, S., Shibuya, K., Inoue, M., and Hiraoka, M. Significance of HIF-1-active cells in angiogenesis and radioresistance. *Oncogene*, 査読有, 26(54): 7508-7516, 2007.
 16. Harada H., Kizaka-Kondoh S., Itasaka S., Shibuya K., Morinibu A., Shinomiya K., Hiraoka M.: The combination of hypoxia-response enhancers and an oxygen-dependent proteolytic motif enables real-time imaging of absolute HIF-1 activity in tumor xenografts., *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, 360(4):791-6, 2007
 17. Tanaka S., Kizaka-Kondoh S., Harada H., Hiraoka M.: Development of a novel fluorescent imaging probe for tumor hypoxia by use of a fusion protein with oxygen-dependent degradation domain of HIF-1 α ., *Progress in Biomedical Optics and Imaging*, 査読有, 8(26): 64490Y1-64490Y8, 2007
 18. Harada H., Kizaka-Kondoh S., Hiraoka M.: Antitumor protein therapy; application of the protein transduction domain to the development of a protein drug for cancer treatment., *Breast Cancer*, 査読有, 13(1): 16-26, 2006
 19. Harada H., Kizaka-Kondoh S., Hiraoka M.: Mechanism of hypoxia-specific cytotoxicity of procaspase-3 fused with a VHL-mediated protein destruction motif of HIF-1 α containing Pro564., *FEBS Lett.*, 査読有, 580(24): 5718-22, 2006
 20. Harada H., Kizaka-Kondoh S., Hiraoka M.: Optical imaging of tumor hypoxia and evaluation of efficacy of a hypoxia-targeting drug in living animals., *Mol Imaging*, 査読有, 4(3):182-93, 2005
 21. Ogura M., Shibata T., Yi J., Liu J., Qu R., Harada H., Hiraoka M.: A tumor-specific gene therapy strategy targeting dysregulation of the VHL/HIF pathway in renal cell carcinomas., *Cancer Sci.*, 査読有, 96(5): 288-94, 2005
- [学会発表] (計 38 件)
1. 近藤科江: HIF-1 活性の可視化による病態イメージング. 平成 20 年度 5 領域合同シンポジウム 2009 年 2 月 2 日, 東京
 2. 近藤科江: Imaging probe for tumor malignancy. SPIE Photonics WEST, BiOS 2009 2009 年 1 月 29 日, San Jose, CA, USA
 3. Takashi Mizowaki, Osamu Ogawa and Masahiro Hiraoka. (他 5 名): High dose local irradiation to locally advanced prostate cancer with intensity-modulated radiotherapy combined with neoadjuvant hormonal therapy. 2009 Genitourinary Cancers Symposium: A Multidisciplinary Approach 2009/2/26, Orlando, Florida

USA

4. Takashi Mizowaki: High Dose Local Irradiation to T3-4NOMO Prostate Cancer with Intensity-modulated Radiotherapy Combined with Neoadjuvant Hormonal Therapy. 51st ASTRO Annual Meeting 2009年11月1日～5日, シカゴ 米国
5. 近藤科江: HIF-1 活性を利用した低酸素領域の生体イメージング. 第31回分子生物学会年会/第81回日本生化学大会合同大会 2008年12月9日, 神戸
6. 近藤科江: 低酸素誘導転写因子 HIF1 活性のインビボイメージング. 第67回日本癌学会学術総会 2008年10月29日, 名古屋
7. Kizaka-Kondoh S.: Imaging and targeting HIF-1-active hypoxic cells. International Society on Oxygen Transport to Tissue 2008 Aug. 7th 2008, Sapporo, Japan.
8. 溝脇尚志: 前立腺癌(放射線治療). 第67回日本医学放射線学会 教育講演 2008年4月5日, 横浜
9. 溝脇尚志: 強度変調放射線治療の実施に向けて臨牀的視点から見た IMRT 治療計画. 第18回高精度外部放射線照射研究会 2008年7月26日, 福岡
10. Takashi Mizowaki, Osamu Ogawa and Masahiro Hiraoka. (他5名): Intensity-modulated radiotherapy for locally advanced prostate cancer. 14th Workshop of the Japanese-German Radiological Affiliation. 2008/5/31, Dresden Germany
11. 溝脇尚志, 高山賢二, 則久佳毅, 平岡真寛, 賀本敏行, 中村英二郎, 小川修: 泌尿器科腫瘍の先端的治療 前立腺癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT). 第95回日本泌尿器科学会学術総会シンポジウム 2007年4月14日, 神戸
12. Mizowaki T.: Current status of Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for prostate cancer in Japan. Tri-lateral symposium on Radiation Oncology. 14 November, 2007, Beijing, China

[図書] (計3件)

1. 近藤科江, 平岡真寛: 小動物を用いた光イメージング研究の現状。「ナノメデイシンナーナノテクの医療応用」宇理須恒雄編集, オーム社, 2008, 95-98
2. 溝脇尚志: EBM 泌尿器疾患の治療 2009-2010 後藤百力他編集 --Low risk 前立腺癌に対する放射線治療: IMRT とシード治療の優劣は?, 中外医

学社, 2009, 16-21

3. 溝脇尚志, 平岡真寛: インフォームドコンセントのための図説シリーズ 前立腺癌 吉田 修監修 --放射線療法 1 外照射, 医薬ジャーナル社, 2008, 101-103

[産業財産権]

○出願状況 (計4件)

名称: 病態の状態をリアルタイムで観察可能なモデル動物とそれを可能にする遺伝子構築物及びその使用

発明者: 近藤科江・原田浩・山田秀一・平岡真寛

権利者: 有限会社ナノファクトリー

種類: 特許

番号: PCT/JP2006/304701

出願年月日: 2006年3月10日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計3件)

名称: 有酸素条件下の細胞で不安定化するタンパク質をコードする DNA

発明者: 平岡真寛・近藤科江・原田 浩

権利者: 平岡真寛・近藤科江

種類: 特許

番号: 特許第4130955号

取得年月日: 2008年6月6日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平岡 真寛 (HIRAOKA MASAHIRO)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 70173218

(2) 研究分担者

近藤 科江 (KONDOH SHINAE)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号: 40314182

溝脇 尚志 (MIZOWAKI TAKASHI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号: 90314210

澁谷 景子 (SHIBUYA KEIKO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号: 50335262

板坂 聡 (ITASAKA SATOSHI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号: 90378654

原田 浩 (HARADA HIROSHI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号: 80362531