

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2021～2023

課題番号：21KK0144

研究課題名（和文）がん個別化放射線治療法の確立に向けたTR研究

研究課題名（英文）TR research toward the establishment of personalized cancer radiation therapy

研究代表者

原田 浩（Harada, Hiroshi）

京都大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：80362531

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,700,000円

研究成果の概要（和文）：腫瘍組織の内部には血管から十分な酸素が供給されない低酸素領域が存在し、がんの悪性形質と治療抵抗性を誘導している。これまでに我々は、放射線治療を生き残った低酸素がん細胞が酸素環境の良い血管近傍に浸潤して、がんの再発を引き起こすがん再発機構を解明してきた。また、がんの増殖・浸潤・転移能を亢進する新規遺伝子経路を同定してきた。これらの知見を個別化医療の実現に繋げるためオックスフォード大学との国際共同研究を展開し、同経路の活性化機構の解明、同経路を標的とするPOCの取得、同経路を阻害する物質の創出を行った。また、この治療戦略が有効な低酸素画分の多い患者を予測するマーカーの開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低酸素刺激に曝されたがん細胞の中で活性化する新規遺伝子経路の作用機序と機能を解明することで、がんの本質理解の深化に繋がった。また、がん治療における放射線治療の限界を克服し、がんの再発と治療抵抗性を減少させる新たなアプローチの可能性を提示した。がん患者の生存率と生活の質の改善に対して将来的に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Hypoxic regions in malignant tumor tissues, where blood cancer cells cannot be supplied with sufficient oxygen, induce malignant phenotypes and treatment resistance of cancer cells. We have previously elucidated the mechanism of cancer recurrence, in which hypoxic cancer cells surviving radiotherapy invade toward blood vessels, leading to cancer recurrence. We have also identified novel gene networks that enhances cancer growth, invasion, and/or metastatic potential. To translate these findings into the personalized medicine, we have conducted international collaborative research with the University of Oxford to elucidate the activation mechanism of the pathway, to obtain POCs that target the pathway, and to create substances that inhibit the pathway. We also developed a blood marker to predict patients with high hypoxic fractions in a tumor tissue who would benefit from this novel therapeutic strategy.

研究分野：放射線腫瘍生物学

キーワード：がん 微小環境 低酸素 バイオマーカー 増感

1. 研究開始当初の背景

悪性固形腫瘍の内部には、血管から十分な酸素が供給されない低酸素環境が存在する。低酸素環境に曝されたがん細胞は、低酸素誘導性転写因子 hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) を活性化し、低酸素環境への適応 (糖代謝のリプログラミング)、低酸素環境の改善 (血管新生)、低酸素環境からの回避 (浸潤) といった悪性形質を獲得する。また、低酸素がん細胞は HIF-1 依存的に抗がん剤や放射線治療に対する抵抗性を獲得することも知られている。これまでの研究で我々は HIF-1 の機能の解明で貢献してきた。例えば、放射線治療後のがんの再発 (*Harada et al. *Nature Commun.* 2012) や遠隔転移 (Goto & *Harada et al. *Nature Commun.* 2015) において HIF-1 が機能することを証明し、HIF-1 を治療標的として活用する有用性を示してきた。がんの悪性進展を制御するためには、HIF-1 を中心とする遺伝子ネットワークが活性化するメカニズムを解明することが肝要である。

この様な背景の下で我々は、HIF-1 活性を亢進する因子をゲノムワイドにスクリーニングし、実際に以下に挙げる複数の新規遺伝子を同定してきた。

- UCHL1 : Goto Y et al. *Nature Commun.* 2015.
HIF-1 α タンパク質は酸素存在下でユビキチン化されて、プロテアソーム系によって分解される。我々は HIF-1 α を脱ユビキチン化する因子 UCHL1 を同定した。そして UCHL1 が HIF-1 α を安定化することで HIF-1 活性が亢進し、がんの遠隔転移能が亢進することを示した。また UCHL1 の腫瘍内発現レベルが高い場合に、がん患者 (肺がん・乳がん) の生命予後が不良であることを報告した。
LY6E : Yeom CJ et al. *Oncotarget.* 2016.
- HIF-1 α の発現量は、主にタンパク質の安定性レベルで調節されているが、がん細胞内で活性化しているリン酸化経路の下で、HIF-1 α mRNA の転写開始効率が制御されている可能性が指摘されている。我々は、PI3K の制御下で HIF-1 α 遺伝子の転写を活性化する新規遺伝子 LY6E を同定した。そして、LY6E-HIF-1 経路が活性化した場合に血管新生と腫瘍増殖が亢進することを見出した。
- IDH3 α : Zeng L et al. *Oncogene.* 2015.
がん細胞のグルコース代謝経路と HIF-1 依存的な低酸素応答機構を介在する遺伝子として、IDH3 を同定した。NADH レベルの高い細胞内で IDH3 の主要触媒サブユニット IDH3 α が高発現した場合に、細胞内の α ケトグルタル酸がイソクエン酸に代謝されて濃度が低下し、 α ケトグルタル酸依存的な HIF-1 α の分解が滞ることで、HIF-1 が活性化することを見出した。IDH3-HIF-1 経路が活性化した場合に血管新生と腫瘍増殖が亢進することを見出した。
この様に、HIF-1 の上流で作用して HIF-1 を活性化する新規遺伝子は同定されつつあるが、その全容は解明されていない。また、HIF-1 の制御下で発現誘導される機能遺伝子についても、全体像は解明されていない。HIF-1 を中心とするがんの悪性化・治療抵抗性を克服するためには、これらの問題に解を得ることが肝要である。

2. 研究の目的

低酸素誘導性転写因子 HIF-1 を活性化する新規遺伝子の同定を通じてがん細胞の低酸素応答機構を解明するとともに、HIF-1 の下流で機能してがんの悪性化と治療抵抗性を誘導するメカニズムを解明する。また、腫瘍内の低酸素画分の多いがん患者を予測・抽出可能なバイオマーカーの開発を図る。

3. 研究の方法

HIF-1 依存的にブラストサイジン耐性遺伝子を発現する遺伝子を細胞に安定導入し、これに cDNA ライブラリーを導入後、通常酸素条件下でブラストサイジン含有培地で培養した。cDNA を導入しなかった条件下では細胞が全て死滅する状況下、導入された cDNA によって HIF-1 が活性化してブラストサイジン耐性遺伝子を発現することによって生き残ってきた細胞株を採取した。得られたブラストサイジン耐性株から導入された cDNA をレスキューすることで、HIF-1 活性化因子の候補を得た。

また、DNA マイクロアレイ解析と RNA Seq 解析の双方で、細胞を低酸素培養した時に発現量が増加する遺伝子を探索した (*1)。得られた遺伝子群の中で、N 末端に分泌用シグナルペプチドを持つ遺伝子を二次スクリーニングし、腫瘍低酸素の量をモニターするための血中バイオマーカー候補を獲得した。同様に、*1 で得られた遺伝子群の中から、遺伝子座に HIF-1 認識配列 HRE をもち、かつ細胞の運動性に関わる遺伝子群を選出することで、HIF-1 下流で浸潤・転移能の獲得を担う候補遺伝子を獲得した。

この様にして得られた遺伝子群の作用機構と機能を、分子細胞生物学的手法を駆使して解明した。

4. 研究成果

4-1. ZBTB2 は HIF-1 標的遺伝子座の特定のサブセットにリクルートされ、低酸素状態で完全な遺伝子発現を促進する

HIF-1 標的遺伝子の発現誘導には HIF-1 と他のコアクチベーターとの相互作用が必要であると仮定されているが、その根底にあるメカニズムについては解明されていない点が多く残っている。本研究では、zinc finger and BTB domain-containing protein 2 (ZBTB2) が低酸素下で特定の HIF-1 標的遺伝子の発現を増強することを見出した。ChIP-Seq 解析により、HIF-1 および ZBTB2 ピークが重複する HIF-1 標的遺伝子のサブセットがあることが見出された。代表的な遺伝子である EGFR antisense RNA 1 (EGFR-AS1) 遺伝子座に着目して解析を進めたところ、HIF-1 が HRE 配列に結合すると、遺伝子座に ZBTB2 がリクルートされ、p300 を介したヒストンのアセチル化が増加し、低酸素下での遺伝子発現が増強されることを見出された。対照的に、carbonic anhydrase 9 (CA9) などの ZBTB2 ピークを欠く HIF-1 標的遺伝子の発現は、ZBTB2 によって上方制御されなかった。これらの結果は、ZBTB2 が HIF-1 標的遺伝子座のサブセット上の HRE にリクルートする新しい因子であり、低酸素状態での完全な発現に必要なことを示している。

4-2. ZBTB2 は p53 欠損と HIF-1 を介した低酸素シグナル伝達を結び付け、がん細胞の増殖能と浸潤・転移能を亢進する

低酸素誘導性転写因子 HIF-1 の異常な活性化と腫瘍抑制因子 p53 の機能不全は、がんの悪性形質と治療抵抗性を誘発すると報告されている。しかし、それらの機能的および機能的関係は、ほとんどわかっていない。本研究では、p53 の機能欠損が HIF-1 依存性低酸素シグナル伝達の活性化を引き起こす機構を明らかにし、重要なメディエーターとして ZBTB2 が重要な役割を果たしていることを見出した。ZBTB2 は N 末端領域を介してホモ二量体を形成し、機能的 p53 が存在しない場合にのみ HIF-1 の転写活性化活性を高めることが分った。ZBTB2 ホモ二量体は、p53 欠損がん細胞の浸潤、遠隔転移、および増殖を促進するが、p53 活性化型がん細胞のそれは促進しなかった。ZBTB2 の腫瘍内発現レベルが、肺がん患者の生命予後不良と相関することが分った。ZBTB2 N 末端模倣ポリペプチドが、ZBTB2 ホモ二量体化を競合的に阻害し、ZBTB2-HIF-1 経路を劇的に抑制して、抗腫瘍効果をもたらすことが分った。これらのデータは、低酸素シグナル伝達の異常な活性化と腫瘍抑制因子の喪失との間の重要な関連を明らかにした。本研究により、がんの悪性形質と治療抵抗性を抑制するために、重要なメディエーターである ZBTB2 を標的とする合理性が示された。

4-3. DDX5 は HIF-1 α と HIF-1 β の相互作用を促進し、標的遺伝子座の HRE にリクルートすることで HIF-1 活性を高める

がん細胞は、固形腫瘍内の低酸素性微小環境に対する HIF-1 依存性適応応答を利用して、悪性形質と治療抵抗性を獲得することが知られている。しかしその基盤となる分子メカニズムが不明なため、効果的な治療戦略を確立することが困難なのが現状である。本研究で我々は DEAD-box helicase 5 (DDX5) を HIF-1 の新規活性化因子として特定した。DDX5 は HIF-1 α と HIF-1 β のヘテロ二量体形成を促進し、HIF-1 をその認識配列 HRE にリクルートして、低酸素環境下でのがん関連遺伝子サブセットの発現増強を可能とすることを発見した。この結果は、HRE への HIF-1 のリクルートが HIF-1 活性の重要な制御ステップであることを初めて明確に示した。本研究を通じて、がん関連遺伝子の HIF-1 依存的な発現を阻害する新たな治療標的が見出された。

4-4. 腫瘍低酸素症の血漿マーカーおよび放射線増感療法の治療標的として SPINK1 を科長できる

低酸素症は腫瘍の放射線抵抗性と関連しているため、個別化放射線治療を実現するために、腫瘍の低酸素症の予測マーカーとそれを克服するための合理的なターゲットが求められている。本研究により、serine protease inhibitor Kazal type I (SPINK1) がこれら 2 つの基準を満たすことが分った。SPINK1 発現は、転写開始レベルで HIF 依存的にシビアな低酸素 ($O_2 < 0.1\%$) で誘導され、分泌 SPINK1 レベルの増加を引き起こした。SPINK1 タンパク質は、異種移植および臨床腫瘍組織の低酸素領域内および周囲の両方で検出され、溶血剤の投与による貧血処理による異種移植腫瘍への酸素供給の減少に応じて血漿レベルが増加した。分泌 SPINK1 タンパク質は、EGFR 依存性および nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) 依存的に、常酸素条件下でもがん細胞の放射線抵抗性を高め、放射線治療後の腫瘍増殖を加速した。抗 SPINK1 中和抗体は放射線増感効果を示した。これらの結果は、低酸素細胞から分泌される SPINK1 が、周囲の比較的酸素化されたがん細胞をパラクライン的に放射線から保護することを示唆している。本研究によって、SPINK1 を放射線増感の標的および腫瘍低酸素症を予測するための血漿マーカーとして使用することの妥当性が確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Koyasu Sho, Horita Shoichiro, Saito Keisuke, Kobayashi Minoru, Ishikita Hiroshi, Chow Christalle CT, Kambe Gouki, Nishikawa Shigeto, Menju Toshi, Morinibu Akiyo, Okochi Yasushi, Tabuchi Yoshiaki, Onodera Yasuhito, Takeda Norihiko, Date Hiroshi, Semenza Gregg L, Hammond Ester M, Harada Hiroshi	4. 巻 24
2. 論文標題 ZBTB2 links p53 deficiency to HIF 1 mediated hypoxia signaling to promote cancer aggressiveness	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e54042 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202154042	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 Jin Shengyu, Jin Byungseok, Ishikawa Tokiro, Ninagawa Satoshi, Okada Tetsuya, Koyasu Sho, Harada Hiroshi, Mori Kazutoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Loss of ATF6 in a human carcinoma cell line is compensated not by its paralogue ATF6 but by sustained activation of the IRE1 and PERK arms for tumor growth in nude mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 ar20 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E22-07-0292	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 百海享洲、武内智史、王美恵、宮長真広、嶋貴悠、小林稔、原田浩	4. 巻 283
2. 論文標題 放射線による細胞死と組織障害	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 23445-23450
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 無
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 Suwa T, Kobayashi M, Nam JM, *Harada H.	4. 巻 53
2. 論文標題 Tumor microenvironment and radioresistance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Exp Mol Med (NPG)	6. 最初と最後の頁 1029-1035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s12276-021-00640-9.	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 Shirai Y, Chow CCT, Kambe G, Suwa T, Kobayashi M, Takahashi I, *Harada H, *Nam JM.	4. 巻 13
2. 論文標題 An overview of the recent development of anticancer agents targeting the HIF-1 transcription factor.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 2813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13112813	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 Suwa T, Kobayashi M, Shirai Y, Nam JM, Tabuchi Y, Takeda N, Akamatsu S, Ogawa O, Mizowaki T, Hammond EM, *Harada H.	4. 巻 6
2. 論文標題 SPINK1 as a plasma marker for tumor hypoxia and a therapeutic target for radiosensitization.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e148135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.148135.	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 Haitani T, Kobayashi M, Koyasu S, Akamatsu S, Suwa T, Onodera Y, Nam JM, Nguyen PTL, Menju T, Date H, Ogawa O, *Harada H.	4. 巻 528
2. 論文標題 Proteolysis of a histone acetyl reader, ATAD2, induces chemoresistance of cancer cells under severe hypoxia by inhibiting cell cycle progression in S phase.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Letter	6. 最初と最後の頁 76-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2021.12.028	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 Shirai Yukari, Suwa Tatsuya, Kobayashi Minoru, Koyasu Sho, Harada Hiroshi	4. 巻 116
2. 論文標題 DDX5 enhances HIF 1 activity by promoting the interaction of HIF 1 with HIF 1 and recruiting the resulting heterodimer to its target gene loci	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 e2300077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/boc.202300077	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 該当する

1. 著者名 Chow Christalle C.T., Kobayashi Minoru, Kambe Gouki, Harada Hiroshi	4. 巻 435
2. 論文標題 ZBTB2 is Recruited to a Specific Subset of HIF-1 Target Loci to Facilitate Full Gene Expression Under Hypoxia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 168162 ~ 168162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmb.2023.168162	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 Lee Peter W. T., Suwa Tatsuya, Kobayashi Minoru, Yang Hui, Koseki Lina R., Takeuchi Satoshi, Chow Christalle C. T., Yasuhara Takaaki, Harada Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Hypoxia- and Postirradiation reoxygenation-induced HMHA1/ARHGAP45 expression contributes to cancer cell invasion in a HIF-dependent manner	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-024-02691-x	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26件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 がん抑制機構と低酸素応答機構をつなぐ新規遺伝子の同定と活用
3. 学会等名 第27回癌治療増感研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田浩、諏訪達也
2. 発表標題 血漿内SPINK1濃度を指標にした腫瘍内低酸素分画のモニタリング
3. 学会等名 第59回JASTRO生物部会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 固形腫瘍内の不均一な酸素環境におけるがん細胞の動態と転移
3. 学会等名 第31回 日本がん転移学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 酸素生物学で迫るがん細胞の素顔
3. 学会等名 名古屋大学大学院創薬科学研究科 第154回創薬科学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi HARADA
2. 発表標題 Radioresistance of hypoxic tumor cells; lessons from hypoxia and HIF-1 biology
3. 学会等名 The 5th Asian Congress of Radiation Research（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 諏訪達也、小林稔、白井友香理、武田憲彦、溝脇尚志、原田浩
2. 発表標題 Tumor Hypoxic Fraction (THF)を予測する血漿バイオマーカーSPINK1
3. 学会等名 がんとハイポキシア研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi HARADA
2. 発表標題 Radioresistance of hypoxic tumor cells
3. 学会等名 The 13th isDDRHD-2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi HARADA
2. 発表標題 Hypoxic tumor cells: their dynamics during tumor growth and involvement in recurrence after radiation therapy
3. 学会等名 Sussex-Japan Genome Stability Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Gouki KAMBE, Minoru KOBAYASHI, Sho KOYASU, Hiroshi HARADA
2. 発表標題 Crosstalk between cellular hypoxia signaling and DNA damage response mediated by a HIF-1 activator, ZBTB2
3. 学会等名 ATW2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 酸素生物学と放射線腫瘍学の接点
3. 学会等名 日本量子医科学会第1回学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田浩
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分割照射法の再考
3. 学会等名 第34回日本放射線腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 HIFシグナルが加速する悪性固形腫瘍内の細胞社会ダイバーシティ
3. 学会等名 第94回日本生化学学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 諏訪達也
2. 発表標題 泌タンパク質 SPINK1 を活用した腫瘍内低酸素のモニタリングと放射線増感
3. 学会等名 低酸素研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 低酸素バイオロジーの視点で見るハイパーサーミアによる放射線増感
3. 学会等名 第38回日本ハイパーサーミア学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 変異KRAS分子標的薬と放射線治療の併用効果に対する 腫瘍内酸素環境の影響の考察
3. 学会等名 日本癌学会シンポジウム・KRAS分子標的薬の開発（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroshi HARADA
2. 発表標題 Tumor hypoxia as a predictor for radiation therapy
3. 学会等名 Annual Meeting of European Society for Radiotherapy and Oncology 2023 (ESTRO2023)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 腫瘍内低酸素を指標とした“がんの早期発見”と“予後予測”を可能にする血漿バイオマーカー
3. 学会等名 AMED藤がんワークショップ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroshi HARADA
2. 発表標題 Radioresistance of hypoxic tumor cells -importance of tumor hypoxia-
3. 学会等名 UCLA- Kyoto University Online seminar series.（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 がんと酸素
3. 学会等名 関東SSH
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 低酸素生物学を基盤にした「がんの放射線抵抗性の理解と克服」に関する研究
3. 学会等名 第79回放射線科学研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 酸素生物学で迫るがん細胞の特性
3. 学会等名 次世代を担う若手のための フィジカル・ファーマフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 腫瘍組織内の慢性・急性低酸素環境を模倣する低酸素培養法の考察
3. 学会等名 第96回日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroshi HARADA
2. 発表標題 ZBTB2, as a link between HIF-1-mediated hypoxia response and p53 deficiency in tumor growth
3. 学会等名 isDDRHD2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 低酸素バイオロジーを基盤とする放射線腫瘍生物学研究
3. 学会等名 日本放射線影響学会 第66回学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 腫瘍組織内の低酸素とは
3. 学会等名 第1回統合放射線科学リトリート
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 酸素生物学で迫るがんの素顔
3. 学会等名 信濃町Feather研究会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 低酸素バイオマーカー及びその利用	発明者 諏訪達也、小林稔、 原田浩	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/029217	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 低酸素バイオマーカー及びその利用	発明者 諏訪達也、小林稔、 原田浩	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-108196	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>京都大学大学院生命科学研究科がん細胞生物学分野ホームページ http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/cancer_biology/index.html 京都大学大学院生命科学研究科がん細胞生物学分野ホームページ http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/cancer_biology/index.html</p>

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	吉村 通央 (Yoshimura Michio) (40597936)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	小林 稔 (Kobayashi Minoru) (40644894)	京都大学・生命科学研究科・特定助教 (14301)	
研究分担者	諏訪 達也 (Suwa Tatsuya) (00914863)	京都大学・生命科学研究科・研究員 (14301)	

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
---------	---------