

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25250012

研究課題名(和文) 発症メカニズムを解明する病態光イメージングマウスの構築

研究課題名(英文) Construction of transgenic mice that can image pathological states for elucidating disease onset mechanism

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) 33,200,000円

研究成果の概要(和文)：低酸素誘導転写因子HIFは、がんや虚血性疾患で活性が上昇するため、HIF活性を感度良く検出できる病態イメージングマウスの開発は、個体レベルでの発症過程の解析、新規治療法・新薬開発に有用である。本研究では、発光・蛍光レポーター遺伝子を導入し、HIFの活性を感度良くモニタリングできる新たな病態イメージングマウスを開発した。更に、早期発がん試験マウスrasH2と組み合わせ、より早期に発がん性を評価できるマウスを構築に道筋をつけることができた。今後、候補マウスの解析を行うことで、超早期発がん試験マウスを樹立できれば、創薬研究を加速し、抗がん剤開発への貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Genetically modified mice with a reporter gene for monitoring a specific factor's activity are useful tools to analyze the progression of a disease and to develop new drugs and treatment strategies for the disease. Hypoxia-inducible factor (HIF) is a master transcriptional regulator for many biological aspects and thus is related to serious diseases such as cancer. In this study, we newly developed transgenic (Tg) mice that emit bioluminescent and fluorescent signals in response to HIF activation in tissues under pathological condition. We especially aimed to construct Tg mice that can detect carcinogenicity of a reagent within several months by combining with rasH2 mice that are currently used for detecting carcinogenicity within 26 weeks. Such Tg mice will be able to accelerate new drug development by further shortening the detection time of carcinogenicity.

研究分野：分子腫瘍学、生体光イメージング、創薬研究、タンパク質工学

キーワード：病態イメージング トランスジェニックマウス 低酸素誘導転写因子 発がん 生体発光イメージング

1. 研究開始当初の背景

低酸素誘導因子 (HIFs) は細胞の低酸素順応に必要な不可欠な転写因子であり、がんや虚血性疾患をはじめとした多くの疾患に重要な役割を果たしていることが明らかになっている。我々は以前、マウス個体における HIF の活性化を生物発光イメージングによって非侵襲的に可視化することを目指して、HRE-ODD-Luc (HOL) レポーター遺伝子を全身組織に発現するトランスジェニックマウス (HOL-Tg マウス) を開発し、がんの早期から HIF が活性化されていることや、虚血性疾患においても、HIF が長期に活性化していることを報告している [1]。しかし、HOL-Tg マウスにおいて HIF の活性化は、発光イメージングのみであり、検出される生物発光は、非常に微弱で短命であることから、摘出組織の顕微鏡観察、組織から単離した細胞のフローサイトメトリ解析などの *ex vivo* 解析が困難であることや、早期発がん試験マウス *rasH2* との交配に不適切な系統であったりして、実用化には、解決すべき問題点があった。

2. 研究の目的

本研究では、HOL-Tg マウスを改変、および新規トランスジェニック (Tg) マウスを作成して、HOL-Tg マウスの問題点を解消し、より高い感度で疾患の発症過程や進行期における HIF 活性のモニタリングを可能にする Tg マウスを構築することを目的とした。本研究で開発される Tg マウスを用いることにより、発症にかかわる疾患組織部位の特定や疾患経過を観察可能にすることが期待されるため、より実用的な病態イメージングマウスの開発、特に発癌感受性の高い *rasH2* マウス [2] と組み合わせ、超早期発がん試験マウスの開発を実現するために、以下のような目的に分けて研究の推進を図った。

2-1) 新規病態イメージングマウスの作成

発光と蛍光レポーター遺伝子を組み合わせ発光・蛍光の両方で HIF 活性をモニタリングできる新規デュアルレポーター遺伝子を構築し、培養細胞系での応答性評価を実施し、十分な応答性が得られたレポーター遺伝子を用いて Tg マウスの作成を実施する。

2-2) 超早期発がん試験マウスの構築

新たに構築する HIF 活性モニタリング Tg マウスと発癌感受性の高い *rasH2* マウスを組み合わせ、従来より短い期間で薬剤等の発癌性評価を可能にする超早期発がん試験マウスを開発する。

2-3) HOL-Tg の改変

FVB/HOL トランスジェニック (Tg) マウスは、トランスジーンが第 19 番染色体にシングルコピー挿入されているマウス系統で、虚血誘導によるレポータータンパク質の発現 on/off が明瞭である。しかし FVB という一般的でない遺伝的背景にあるために汎用性が低い。そ

こでこの系統を C57BL/6(B6) 系統に戻し交配し、コンジェニック系統を作出し、汎用性を高めるとともに、自己免疫性脳炎 (EAE) モデルを用いてその有効性を検証する。

3. 研究の方法

3-1) 新規病態イメージングマウスの作成

発光輝度の向上と *ex vivo* 解析を容易にする新たなレポーター遺伝子を構築した。具体的には、哺乳類細胞においてタンパク質の翻訳効率が改善されたホタルルシフェラーゼ遺伝子 (*luc2*) を用いると共に、レポータータンパク質の分解を抑制するために ODD を取り除いた。さらに、*ex vivo* 解析を容易にするために、表 1 に示す 4 種類の蛍光タンパク質について *luc2* への融合を試みた。

表 1 蛍光タンパク質の特性。

Protein	Excitation maximum [nm]	Emission maximum [nm]	Molar extinction coefficient	Quantum yield	Relative brightness (% EGFP)
sfGFP	485	510	83,300	0.65	160
mOrange	548	562	71,000	0.69	146
mRuby2	558	605	112,000	0.35	117
mRFP	584	607	50,000	0.25	37

mRuby2 については、量子効率などについて詳細な解析がなされておらず、*mRuby* の特性を示した。*mRuby2* は *mRuby* と同等の輝度を有している退色耐性変異体であることが報告されている [2, 3]。

Super folder GFP (sfGFP) や *mOrange* は高輝度な蛍光タンパク質であるが、GFP は多くの Tg マウスでトランスジーンとして利用されているために、将来、交配可能な Tg マウスの種類が制限される。また、*mOrange* については、Tg マウスに導入された報告がなく、個体成長に及ぼす影響が未知である。

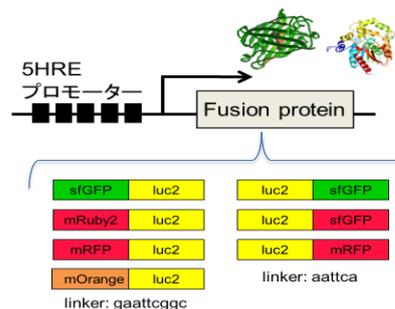


図 1 構築した融合タンパク質レポーター遺伝子の概略。HIF 応答性プロモーター 5HRE (CMVmp) の下流に *luc2* と各蛍光タンパク質を融合したレポーター遺伝子を配置した。蛍光・発光タンパク質、発光・蛍光タンパク質、それぞれの構築に用いたリンカー配列を示した。

mRuby2 や *mRFP* は蛍光波長が長く、組織レベルの解析に利点があるが、*mRuby2* に関しては Tg マウスに導入された報告がなく、*mRFP* は輝度が低い。これらの融合タンパク質の cDNA を HIF 依存性のプロモーター 5HRE

(CMVmp)の下流に配置したレポーター遺伝子を構築し、蛍光タンパク質と luc2 の組み合わせで、発光と蛍光のデュアルレポーターを構築した(図 1)。

3-2) 超早期発がん試験マウスの構築

前項で構築した新規デュアルレポーター遺伝子のうち luc2 と蛍光蛋白 (sfGFP、または mRuby、mOrange) を配した 3 種を用い、マイクロインジェクション法によりマウス受精卵に遺伝子を導入し、HIF 活性依存的に Luc2 を発現するトランスジェニック (5HRE-Luc2-Tg) マウスを作出した。得られたマウスは新生仔期および成体 (6 週齢以降) で HIF-1 依存性の Luc2 の発現を *in vivo* 発光イメージングにより確認した。rasH2 マウスは、*in vivo* イメージングに適した白色の被毛にするため、チロシナーゼ遺伝子発現変異を持つ CB57/B6-Tyr[X]マウスと交配して変異導入し、Albino rasH2 マウスを樹立した。アルビノ化により rasH2 マウスの発癌感受性が変化していないかについて N-methyl-N-nitrosourea(MNU)を用いた発癌性試験により比較検討した。また、低酸素領域に蓄積する性質を持つ蛍光試薬 HypoxiSense 680(PerkinElmer)を用い、MNU によりマウスに誘導した癌の *in vivo* イメージングが可能かどうか検証した。

3-3) HOL-Tg の改変

戻し交配により FVB バックラウンドを B6 系にした。一方この Tg 系統では、コピー数が少ないためレポータータンパク質を効率よく検出するためにはホモ化する必要がある。そこで N9 の段階でヘミ Tg マウス同士を交配し、その産仔の中から定量 PCR によりホモ Tg マウスを選択し、ホモ Tg 家系の作出を行った。また、B6 系統に Myelin basic protein (MBP) に由来するペプチドを投与すると効率よく自己免疫性脳炎(EAE)を発症させることができるため、予備実験として B6N10 ヘミコンジェニック系統に MBP を投与し、脳炎の発症を検討した。

4. 研究成果

4-1) 新規病態イメージングマウスの作成

各レポーター遺伝子を挿入したプラスミドを Hela 細胞に一過性導入し、有酸素 (21%)、低酸素 (1%) 下で 16 時間培養した後、レポーター遺伝子の発現誘導を、ルシフェラーゼアッセイによって測定した (図 2)。sfGFP 融合 luc2 レポーターについては、luc2 単独を 5HRE プロモーターの下流に配置した 5HRE-luc2 に比べ、発光値の上昇が確認された (図 2a)。これは、黄色蛍光タンパク質 Venus と luc2 の融合タンパク質 (ffLuc) について報告されたように、蛍光タンパク質による luc2 の構造安定化が関与している可能性がある [4]。また、luc2 と sfGFP の結合順序による差異はほとんど見られなかったことから、Tg マウスへの応用が実証されている ffLuc と類似した

タンパク質構造をとることが期待される 5HRE-sfGFP-luc2 をマウスへの導入遺伝子の候補とした。mOrange 融合 luc2 レポーターについても、5HRE-luc2 に比べて発光強度の増加が確認されたことから (図 2b)、5HRE-mOrange-luc2 をマウスへの導入遺伝子の候補とした。また、mRuby2 融合発光レポーターに関しては、5HRE-luc2 と比べて、顕著な発光輝度の増加は見られなかった (図 2c)。

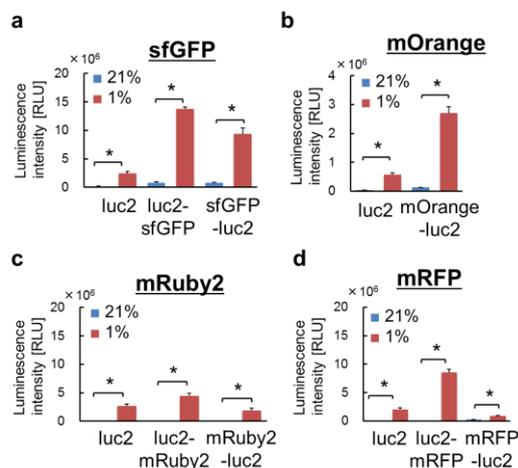


図 2 融合タンパク質レポーター遺伝子の発光評価。(a) sfGFP、(b) mOrange、(c) mRuby2、(d) mRFP を luc2 に融合して、5HRE プロモーターの下流に配置したレポーター遺伝子を細胞に導入した。* $p < 0.05$ 。

しかし、luc2 と mRuby2 の結合順序によって、蛍光輝度に差が見られたことから (図 3)、5HRE-luc2-mRuby2 を使って Tg マウスを作成することにした。mRFP 融合発光レポーターについては、5HRE-luc2-mRFP、5HRE-mRFP-luc2 どちらにおいても強い細胞毒性が確認されたことから、Tg マウスへの応用は不

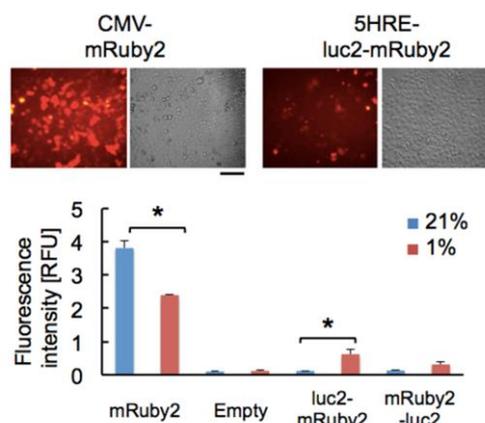


図 3 mRuby2 融合 luc2 レポーター遺伝子を導入した細胞の蛍光評価。mRuby 恒常発現ベクター(CMV-mRuby2)と 5HRE-luc2-mRuby2 を Hela 細胞に導入し、低酸素培養した時の蛍光顕微鏡観察の様子(上)と mRuby2 の蛍光強度を定量解析した結果(下)を示した。Scar bar=100 μm 、* $p < 0.05$ 。

適切であると結論付けた(図 2d)。これらのレポーター遺伝子を用いて Tg マウスの作成を進めたところ、5HRE-luc2-mRuby2 (HLR)レポーターを導入した HLR-Tg マウスの樹立に成功した。HLR-Tg マウスは HOL-Tg マウス同様に、出生直後は全身から非常に強い発光が観察されるが、成長と共に発光強度は低下していった(図 4)。

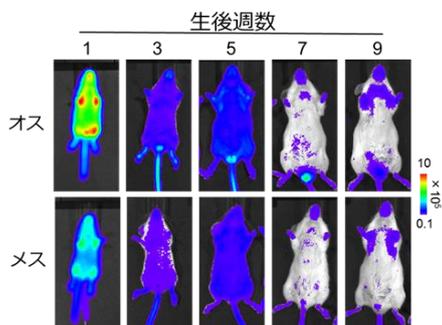


図 4 成長に伴う HLR-Tg マウスの発光イメージの変化。D-luciferin (50 mg/kg) を腹腔内投与し、15 分後に撮像した。

また、雄の成体個体において、腎臓に強い発光シグナルが検出されることが確認された(図 5a)。さらに、HLR-Tg マウスに腫瘍を移植したところ、この腎臓の発光シグナルが顕著に増加することが確認された(図 5b)。これらの応答について詳細を明らかにするためには、さらなる解析が必要であるが、腫瘍組織の形成に伴う生理状態の変化が、腎臓の HIF 活性になんらかの影響を与えている可能性があり、今後、新たな腫瘍マーカーの発見に繋がることを期待される。

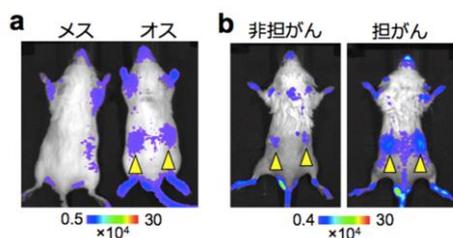


図 5 HLR-Tg マウスの腎臓の発光。(a) 成体雄マウスの腎臓(黄色矢頭)に発光シグナルが検出された。(b) 大腿部にマウス乳がん細胞 4T1 を移植したマウスでは腎臓からの発光シグナルが増加した。

4-2) 超早期発がん試験マウスの構築
5HRE-LucTg マウスを複数ライン作成し、うち 1 ラインについて導入遺伝子のジャームラインへの伝搬及び、HIF-1 活性の高い新生仔期(2-3 日齢)における Luc 遺伝子の発現を *in vivo* 発光イメージングにより確認した(図 6)。同ラインの成体マウスについては、下肢動脈結紮による虚血部位の作製や Propyl gallate (Sigma) 投与により HRE 依存性の発現誘導および *in vivo* 発光イメージングを試みたが、

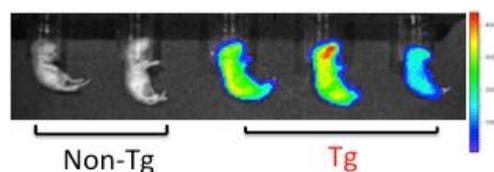


図 6: 5HRE-LucTg マウスにおける発光イメージング像

Luc の発現は確認できていない。Albino rasH2 マウスについて実施した発癌性試験の結果、MNU 投与 5 週間よりマウスの体表に結節が生じ、発癌部位・短期性・発生癌種のいずれにおいても rasH2 とほぼ同等の発癌感受性を示すことが確認できた。HypoxiSense 680 を用いた MNU 誘導発癌の *in vivo* イメージングでは、癌部位の蛍光を検出することができなかった。

4-3) HOL-Tg の改変

これまでに 11 回(N11)まで戻し交配が完了した。また、この Tg 系統では、コピー数が少ないためレポータータンパク質を効率よく検出するために、N9 の段階でヘミ Tg マウス同士を交配し、その産仔の中から定量 PCR によりホモ Tg マウスを選択し、ホモ Tg 家系を作ることができた。

評価系として、B6N10 ヘミコンジュニック系統に MBP を投与し、脳炎の発症を検討した。その結果 6 匹中 6 匹で、投与後 10 日目から急性期麻痺症状が出現し、また慢性期(投与後 3 ヶ月)まで生存した 5 匹全てで麻痺症状が残った。このことから、今回作出したコンジュニック系統では EAE モデルを用いることで、炎症の慢性化過程における虚血領域の形成プロセスを追跡することが可能であることがわかった。そこで、3 匹のホモ Tg マウスに MBP を投与して EAE を誘導し、経時的にイメージング撮像を行い、症状と化学発光の相関を検証した。その結果全例で麻痺症状が出現し、また重篤化した例で麻痺した下肢に特異的な発光シグナルが検出された。次に、この部位から組織を採取して形態学的観察を行ったが、炎症や筋肉・神経組織の変性といった病理所見は見られなかった。考察として、以下のことが挙げられる。

- (1) EAE の責任病変は、脳脊髄炎であるが、今回の撮像ではこれを捉えることができなかった。これは用いた化学発光基質である D-luciferin が血液-脳脊髄関門(BBB)を効率よく通過できないためと考えられる。今後は、BBB をより効率よく通過できる基質により検証することで、解析が進むことが期待される。
- (2) Tg マウスはホモ化しても遺伝子発現レベルが低く、検出条件の設定が困難であった。これを解決するために発光・蛍光デュアルレポーター遺伝子を用いて、新たなマウス系統を作製する必要がある。現在 Crispr-Cas9 ゲノム編集法を用いて Rosa26 遺伝子座により強力なレポータ

一遺伝子をノックインしたマウスを作製している。これまでに F0 ノックインマウスを複数匹得ている。

<引用文献>

- [1] Kadonosono T, Kuchimaru T, Yamada S, Takahashi Y, Murakami A, Tani T, et al, Detection of the onset of ischemia and carcinogenesis by hypoxia-inducible transcription factor-based *in vivo* bioluminescence imaging. PLoS ONE 6, e26640 (2011).
- [2] Tamaoki N. The rasH2 transgenic mouse: nature of the model and mechanistic studies on tumorigenesis. Toxicol Pathol. 29 Suppl,81-9. 2001.
- [3] <http://www.microscopyu.com/articles/live-cellimaging/fpintro.html>
- [4] Lam AJ, St-Pierre F, Gong Y, Marshall JD, Cranfill PJ, Bet al, Improving FRET dynamics range with bright green and red fluorescent proteins. Nat Meth 9, 1005-1012 (2012).
- [5] Hara-Miyauchi C, Tsuji O, Hanyu A, Okada S, Yasuda A, et al, Bioluminescence system for dynamic imaging of cell and animal behavior. Biochem Biophys Res Commun 419, 188-193 (2012).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件) 全て査読あり

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).
2. Sugita K, Hanakawa S, Honda T, Kondoh G, Miyachi Y, Kabashima K, and Nomra T. Generation of Helios reporter mice and an evaluation of the suppressive capacity of Helios⁺ regulatory T cells *in vitro*. Exp. Dermatology, 24-7, 554-556 (2015).
3. Tsuchiya Y, Minami Y, Umemura Y, Watanabe H, Ono D, Nakamura W, Takahashi T, Honma S, Kondoh G, Matsuishi T, Yagita K. Disruption of MeCP2 attenuates circadian rhythm in CRISPR/Cas9-based Rett syndrome model mouse. Genes to Cells, 20-12, 992-1005 (2015).
4. Nishime C, Kawai K, Yamamoto T, Katano I, Monnai M, Goda N, Mizushima T, Suemizu H, Nakamura M, Murata M, Suematsu M, Wakui M. Innate Response to Human Cancer Cells with or without IL-2 Receptor Common γ -Chain Function in NOD Background Mice Lacking Adaptive Immunity. J Immunol. 195(4):1883-90 (2015).
5. 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).
6. 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).
7. Fukui N, Kageyama Y, Higashi Y, Kihara K, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M, Shinjima T, Suzuki K, Oya M. Development of a novel interferon- α 2b gene construct with a repetitive

hypoxia-inducible factor binding site and its suppressive effects on human renal cell carcinoma cell lines *in vitro*. Int J Clin Oncol. 19(3):497-504 (2014).

8. Kim, C-J, Y. Tambe, K-I. Mukaisho, H. Sugihara, T. Isono, H. Sonoda, T. Shimizu, G. Kondoh, and H. Inoue. Female-specific rectal carcinogenesis in cyclin D1b transgenic mice. Carcinogenesis, 35, 227-236 (2014).
9. Watanabe, H., T. Takeo, H. Tojo, K. Sakoh, T. Berger, N. Nakagata, T. W. Mak, and G. Kondoh. Lipocalin2 binds to membrane phosphatidylethanolamine to induce lipid raft movement in a PKA-dependent manner and modulates sperm maturation. Development, 141, 2157-2164 (2014).
10. Ueda M, Ogawa K, Miyano A, Ono M, Kizaka-Kondoh S, Saji H. Development of an Oxygen-Sensitive Degradable Peptide Probe for the Imaging of Hypoxia-Inducible Factor-1-Active Regions in Tumors. Mol Imaging Biol. 15(6):713-21 (2013).
11. Kuchimaru T, Kadonosono T, Corona C, Dwight SJ, McDougall M, Takahashi S, Mori T, Okahata Y, Kizaka-Kondoh S. Importance of the physicochemical properties of fluorescent dyes for obtaining target-specific *in vivo* images by membrane-permeable macromolecular imaging probes. Journal of Pharmaceutical Technology & Drug Research 2:2 (2013).
12. Ando H, Natsume A, Iwami K, Ohka F, Kuchimaru T, Kizaka-Kondoh S, Ito K, Saito K, Sugita S, Hoshino T, Wakabayashi T.A. hypoxia-inducible factor (HIF)-3 α splicing variant, HIF-3 α 4 impairs angiogenesis in hypervascular malignant meningiomas with epigenetically silenced HIF-3 α 4. Biochem Biophys Res Commun. 433:139-144 (2013).
13. Fujihara, Y., Tokuhiko K., Muro Y., Kondoh G., Araki Y., Ikawa M., and Okabe M.. Expression of TEX101, regulated by ACE, is essential for the production of fertile mouse sperm. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 110, 8111-8116 (2013).
14. Umemura Y, J. Yoshida, M. Wada, Y. Tsuchiya, Y. Minami, H. Watanabe, G. Kondoh, J. Takeda, H. Inokawa, K. Horie, and K. Yagita. An *in vitro* ES cell-based clock recapitulation assay model identifies CK2 α as an endogenous clock regulator. PLoS ONE, 8 (6), e67241 (2013).
15. 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)
16. 口丸高弘、門之園哲哉、近藤科江 「低酸素がん特異的イメージングプローブの開発」 PET Journal 24: 7-9 (2013)
17. 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)

〔学会発表〕(計 15 件)

1. Nishime C, Kawai K, Yamamoto T, Katano I, Monnai M, Goda N, Mizushima T, Suemizu H, Nakamura M, Murata M, Suematsu M, Wakui M. Innate Effector Mechanisms for Elimination of Human Cancer Cells in the NOD-Background Mice Lacking Adaptive Immunity. 5th International Workshop on Humanized Mice (IWHM5), January 28-30th, 2016, Zurich, Switzerland.

2. Mizushima T, Urano K, Inoue R, Yasuda M, Goto M, Kagawa T, Kadosono T, Kuchimaru T and Kizaka-Kondoh S. Short-term Carcinogenicity Study on C57BL/6J-Tyr[X]-rasH2 (Albino-rasH2) Mice, a Novel Strain for *in vivo* Tumor Imaging. 55th Annual Meeting of the Society of Toxicology, March 14-17, 2016, New Orleans, LA, USA.
3. Kizaka-Kondoh S. Intratumoral activity of hypoxia-inducible factors is an excellent marker for targeting malignant tumors. Aso International Meeting, 2015, May 14-16, Hotel Greenpia Minamiaso, Aso, Kumamoto Japan
4. Tsutsumi H, Kusakawa S, R.Sawada, Urano K, Mizushima T, Nishinaka E, Inoue R, Yasuda S, and Sato Y. Comparison of Human Cell Engraftment and Differentiation Abilities among Strains of Immunodeficient Mice with Different Genetic Backgrounds. 51st Congress of the European Societies of Toxicology Bridging Sciences for Safety, Porto, Portugal, September 2015.
5. Shinae Kondoh, Takahiro Kuchimaru, and Tetsuya Kadosono. Significance of hypoxia-inducible factor activity during tumor development and malignant progression. IVBM 2014, April 14-17. Miyakomesse, Kyoto
6. 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, Yokohama
7. 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 (21-26), 2013 Maui (USA)
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
9. 近藤科江 *In vivo* imag-guided screening による治療標的の探索 金沢女性がん研究者フォーラム 2014年7月30日 金沢大学、金沢市。
10. 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、広島市。
11. 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、横浜市。
12. 渡邊 仁美、竹尾 透、東城 博雅、酒匂 一仁、中潟 直己、Tak W. Mak、近藤 玄 精子成熟因子としての自然免疫因子リポカリン 2 第 6 1 回日本実験動物学会 2014、札幌市。
13. 近藤科江、口丸高広、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ティング」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、鶴岡市。
14. 近藤科江、門之園哲哉、口丸高広「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 71 回日本癌学会学術総会、2013年10月5日 パシフィコ横浜、横浜市。
15. 渡邊 仁美、竹尾 透、東城 博雅、酒匂 一仁、中潟 直己、近藤 玄 リポカリン 2 による雌生殖路内における精子成熟機構の解明自然免疫因子リポカリン 2 第 6 0 回日本実験動物学会 2013、つくば市。

〔図書〕(計 9 件)

1. 近藤科江、第 5 章 がん微小環境のメカニズムと治療薬研究、第 1 節 腫瘍内微小環境を標的とした薬剤開発の留意点、pp123-131、技術情報協会、2016年2月29日発刊
2. 近藤科江、口丸高広、門之園哲哉、腫瘍内 HIF 活性の *in vivo* イメージング、「がんの分子イメージング」浦野泰照編集、p173-184、2015 化学同人 2015年9月30日発行
3. 近藤科江、口丸高広、門之園哲哉 がん間質における低酸素応答が悪性化を駆動する 実験医学 33(5): 758-754, 2015 羊土社 2015年3月15日発行
4. 近藤科江、「腫瘍内低酸素環境を標的とした癌治療戦略」、Surgery Frontier, 21(2): 47-52(2014).
5. 近藤科江、がんの生物学、生命理工系のための大学院基礎講座 生物化学、梶原 将編、工学図書株式会社 pp113-134, 2014年4月10日刊行
6. 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、p81-87、南山堂 2013年10月15日刊行
7. 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 p172-183, 2013年2月10日刊行
8. 口丸高広、門之園哲哉、近藤科江。血管系の *in vivo* イメージング:腫瘍 HIF のイメージング、血管医学 13(2): 129-136 メディカルレビュー社 2013年04月17日
9. 近藤科江、機能イメージングによる病的低酸素の検出、医学のあゆみ、244(4):334-335 (2013)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

がん微小環境を可視化する発光イメージングツールの開発

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

新聞報道

日経産業新聞 2016年2月17日

「酸素不足細胞 光るマウス」

6. 研究組織

(1)研究代表者

近藤 科江 (Kizaka-Kondoh, Shinae)

東京工業大学・生命理工学研究所・教授

研究者番号: 40314182

(2)研究分担者

水島 友子 (Mizusihima, Tomoko) 公益財団法人実験動物中央研究所・試験事業部・研究員

研究者番号: 90311240

近藤 玄 (Kondoh, Gen)

京都大学・再生医科学研究所・教授

研究者番号: 40243258