

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成30年6月7日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15576

研究課題名(和文)「がんの放射線抵抗性を担う責任遺伝子」の網羅的スクリーニング

研究課題名(英文) Genome-wide Screening of Novel Genes Responsible for Tumor Radioresistance

研究代表者

原田 浩 (Harada, Hiroshi)

京都大学・放射線生物研究センター・教授

研究者番号：80362531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：独自に構築した放射線関連遺伝子のスクリーニング法によって、複数の新規遺伝子を同定した。当該遺伝子の発現ベクターを作成し、コロニー形成試験などの放射線生物学的実験を実施することで、幾つかの遺伝子が実際に細胞の放射線抵抗性に係わることを見出した。各遺伝子の作用メカニズムを解析し、同定した遺伝子のうちのひとつが、細胞のDNA損傷修復能への影響よりも、むしろ細胞内の抗酸化物質レベルを上昇させることで、細胞の放射線抵抗性を誘導することを見出した。また、臨床検体を対象にした免疫組織染色実験によって、当該遺伝子産物の腫瘍内発現レベルががん患者の生命予後不良と相関することを確認した。

研究成果の概要(英文)：Through a genetic screening experiment, we successfully identified novel genes which potentially induce radioresistance of cancer cells. Clonogenic cell survival assay with the use of their expression vector confirmed that some of the genes actually increase radioresistance of cancer cells. We revealed mechanisms of action of one of the genes; it increased the levels of an intracellular antioxidant, GSH, for radioresistance. IHC analysis for clinical tumor samples found positive correlation between the expression levels of the gene product and poor prognosis of cancer patients.

研究分野：放射線腫瘍生物学

キーワード：がん 放射線 治療抵抗性 責任遺伝子 スクリーニング

1. 研究開始当初の背景

放射線治療学・放射線腫瘍学分野においては、「ターゲット内に意図的な線量勾配を作る標的の内同時ブースト法 [Butler et al. IJROBP.1999]」が確立され、放射線に抵抗性を示す腫瘍内分画に高線量の放射線を集中するアイデアが生まれた。しかしながら、そもそも悪性腫瘍内の何処で如何にしてがん細胞の放射線抵抗性が亢進しているのかは解明されておらず、高精度放射線治療の利点を活かし切れていないのが現状である。このような状況を改善する為には、がん細胞の放射線抵抗性を担う遺伝子ネットワークを明らかにし、その活性を阻害する薬剤と放射線を併用することが肝要である。

がん細胞の放射線抵抗性を左右する遺伝子として、DNA 損傷修復関連遺伝子や、抗酸化活性を持つ遺伝子、さらにはアポトーシス抑制因子が挙げられる。従来の放射線腫瘍生物学に於いては、これらの遺伝子の活性を遺伝子工学的に1つ1つ抑制して、放射線治療効果の増感に繋がる標的を探索してきた。しかし、この研究手法は必ずしも効率的とは言えず、最適な治療標的因子をゲノムワイドに探索する研究が実施されてきたとは言えない状況であった。

2. 研究の目的

放射線治療法の高精度化にもかかわらず、がんは治療後にしばしば再発し、患者の生命を脅かす。この問題を克服する為に本研究では、強力にがん細胞の放射線抵抗性を誘導する遺伝子を網羅的に、かつゲノムワイドに探索し、「放射線治療効果の増強につながる新たな治療標的」として活用する基盤を築くことを目指した。

これまでの研究で我々は、固形腫瘍内の低酸素領域で放射線治療抵抗性や悪性形質を誘導する遺伝子に興味を持ち、これを網羅的にスクリーニングする系を確立してきた。この独自の遺伝学的手法を放射線治療生物学分野に導入し、計 23,000 にも及ぶヒト cDNA の中から、最適な標的遺伝子を同定することを第一の目的とした。そして、得られた遺伝子の生化学的・分子生物学的機能を解明し、がんの放射線抵抗性に於ける役割を明らかにすることとした。また、放射線治療効果の増感に繋がる標的、および予後予測マーカーとしての有用性を検証することとした。

3. 研究の方法

本研究で我々は、がんの放射線抵抗性を強力に誘導する遺伝子を探索し、がんの放射線治療抵抗性を克服する為の新たな治療標的を同定することに挑戦した。

まず、予備的研究を通して確立してきた放射線抵抗性に関わる遺伝子を網羅的に探索する遺伝学的スクリーニングを、ヒト全遺伝子を対象に実施した。次に、当該スクリーニングで得られた遺伝子を対象に、その生化学

的・分子生物学的機能を解明し、がんの放射線抵抗性に於ける役割に迫った。最後に、当該新規遺伝子の腫瘍内発現レベルとがん患者の生命予後不良との相関を、ヒト臨床検体を対象に検証し、ヒトのがんにおける実際の機能と、予後予測マーカーや治療標的としての有用性を検証した。時系列に従ってまとめると、平成 28 年度には、放射線抵抗性に関わる遺伝子のスクリーニングを実施した。平成 29 年度には、得られた新規遺伝子群の生化学的・分子生物学的活性の解明、および新規遺伝子群の治療標的・予後予測マーカーとしての有用性の確認を行った。

4. 研究成果

独自に構築した放射線関連遺伝子を網羅的にスクリーニングする遺伝学的手法に基づいて、これまでに細胞の放射線感受性・抵抗性との関わりが報告されていなかった遺伝子を同定することに成功した。ヒト子宮頸がん細胞株 HeLa から当該遺伝子 cDNA を作成し、これにリンカーを付加することで、当該遺伝子の発現ベクターを作成した。コロニー形成試験などの放射線生物学的実験を 2 次スクリーニングとして実施することで、幾つかの遺伝子が実際に細胞の放射線抵抗性に係わることを見出した。各遺伝子が放射線抵抗性を誘導するメカニズムを解明するために、各種レポーター遺伝子を用いたレポーターアッセイや、免疫沈降実験などを実施し、各遺伝子の作用メカニズムを同定することに成功した。例えば、同定した遺伝子のうちの一つは、細胞の DNA 損傷修復能への影響よりも、むしろ細胞内の抗酸化物質レベルを上昇させることで、細胞の放射線抵抗性を誘導することを見出した。また、当該遺伝子産物に対する抗体を用いて、臨床検体を対象にした免疫組織染色実験を実施することで、当該遺伝子産物の腫瘍内発現レベルががん患者の生命予後不良と正に相関することを確認した。

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15件)

Katagiri T, Kobayashi M, Yoshimura M, Morinibu A, Itasaka S, Hiraoka M, *Harada H. HIF-1 maintains a functional relationship between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts by upregulating expression and secretion of Sonic hedgehog. *Oncotarget*. 9:10525-10535. 2018. DOI: 10.18632/oncotarget.24156. 査読有

Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, Hiraoka M, *Harada H. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge. *Cancer Sci*. 109:560-571. 2018. 10.1111/cas.13483. 査

読有

Kobayashi M, Morinibu A, Koyasu S, Goto Y, Hiraoka M, *Harada H. A circadian clock gene, PER2, activates HIF-1 as an effector molecule for recruitment of HIF-1 α to promoter regions of its downstream genes. *FEBS J.* 284:3804-3816. 2018. DOI: 10.1111/febs.14280. 査読有

Goto Y, Koyasu S, Kobayashi M, *Harada H. The emerging roles of the ubiquitination/deubiquitination system in tumor radioresistance regarding DNA damage response, cell cycle regulation, hypoxic responses, and antioxidant properties: Insight into the development of novel radiosensitizing strategies. *Mutation Res.* 803-805:76-81. 2017. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2017.07.007. 査読有

Sowa T, Menju T, Chen-Yoshikawa TF, Takahashi K, Nishikawa S, Nakanishi T, Shikuma K, Motoyama H, Hijiya K, Aoyama A, Sato T, Sonobe M, Harada H, Date H. Hypoxia-inducible factor 1 promotes chemoresistance of lung cancer by inducing carbonic anhydrase IX expression. *Cancer Med.* 6:288-297. 2017. DOI: 10.1002/cam4.991. 査読有

Nakashima R, Goto Y, Koyasu S, Kobayashi M, Morinibu A, Yoshimura M, Hiraoka M, Hammond EM, *Harada H. UCHL1-HIF-1 axis-mediated antioxidant property of cancer cells as a therapeutic target for radiosensitization. *Sci Rep.* 7:6879. 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-06605-1. 査読有

Miki K, Kojima K, Oride K, Harada H, Morinibu A, Ohe K. pH-responsive near-infrared fluorescent cyanine dyes for molecular imaging based on pH sensing. *Chemical Communications.* 53:7792-7795. 2017. DOI: 10.1039/c7cc03035e. 査読有

Okamoto A, Sumi C, Tanaka H, Kusunoki M, Iwai T, Nishi K, Matsuo Y, Harada H, Takenaga K, Bono H, Hirota K. HIF-1-mediated suppression of mitochondria electron transport chain function confers resistance to lidocaine-induced cell death. *Sci Rep.* 7:3816. 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-03980-7. 査読有

Daijo H, Hoshino Y, Kai S, Suzuki K, Nishi K, Matsuo Y, Harada H, Hirota K. Cigarette smoke reversibly activates hypoxia-inducible factor 1 in a reactive oxygen species-dependent manner. *Scientific Reports.* 6:34424. 2016. DOI: 10.1038/srep34424. 査読有

Yeom CJ, Zeng L, Goto Y, Morinibu A, Zhu Y, Shinomiya K, Kobayashi M, Itasaka S, Yoshimura M, HurCG, Kakeya H, Hammond EM, Hiraoka M, *Harada H. LY6E: a conductor of

malignant tumor growth through modulation of the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 axis. *Oncotarget.* 11670. 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.11670. 査読有

Yamaguchi R, Harada H, Hirota K. VHL-deficient renal cancer cells gain resistance to mitochondria-activating apoptosis inducers by activating AKT through the IGF1R-PI3K pathway. *Tumor Biology.* 37:13295-13306. 2016. DOI: 10.1007/s13277-016-5260-2. 査読有

*Harada H. Hypoxia-inducible factor 1-mediated characteristic features of cancer cells for tumor radioresistance. *J Radiat Res.* 57:99-105. 2016. DOI: 10.1093/jrr/rrw012. 査読有

Gaowa A, Horibe T, Kohno M, Harada H, Hiraoka M, Kawakami K. Potent anti-tumor effects of EGFR-targeted hybrid peptide on mice bearing liver metastases. *Clin Exp Metastasis.* 33:87-95. 2016. DOI: 10.1007/s10585-015-9760-z. 査読有

Koyasu S, Tsuji Y, Harada H, Nakamoto Y, Nobashi T, Kimura H, Sano K, Koizumi K, Hamaji M, Togashi K. Evaluation of tumor-associated stroma and its relationship with tumor hypoxia using dynamic contrast-enhanced CT and 18F-misonidazole PET in murine tumor models. *Radiology.* 278:734-741. 2016. DOI: 10.1148/radiol.2015150416. 査読有

Olcina MM, Leszczynska K, Senra JM, Isa N, Harada H, Hammond EM. H3K9me3 facilitates hypoxia-induced p53-dependent apoptosis through repression of APAK. *Oncogene.* 35:793-799. 2016. DOI: 10.1038/onc.2015.134. 査読有

〔学会発表〕(計58件)

【招待講演】

原田浩. 照準を合わせろ！ がんに対する放射線治療の現状と課題. 第13回京都大学附置研究所・センターシンポジウム；京都からの挑戦 -地球社会の調和ある共存に向けて-. 岡山. Mar. 17. 2018.

Harada H. Hypoxic Microenvironments in Malignant Solid Tumors. International Mini-symposium on Organs under Stress. CiRA, Kyoto Univ. Kyoto. Feb 16, 2018.

原田浩. がん・低酸素・HIF-1. 国立京都医療センター臨床研究センター特別講演会. 京都. Feb 5, 2018.

原田浩. 腫瘍内微小環境と放射線感受性・抵抗性. JASTRO 第8回放射線生物学セミナー. 東京. Jan. 20. 2018

原田浩. 細胞の低酸素応答を担う新規遺伝子の作用機序と機能. ConBio2017. 神戸. Dec. 8. 2017

原田浩. がんに対する放射線治療の現状・課題・私たちの取り組み；低酸素バイオ

ロジの視点から. 富山大学医歯薬総合研究科特別講演会. 富山. Nov 24. 2017.

Harada H. How can we overcome tumor radioresistance; lessons from hypoxia biology. The 1st isRTB. China. Oct. 31. 2017.

原田浩. がんに対する放射線治療の現状と課題. 知の拠点セミナー. 東京. Oct. 20. 2017.

原田浩. Radioresistance of Cancer Cells; Lessons from HIF-1 Biology 放射線生物学セミナー in Gifu. 岐阜. Oct. 16. 2017.

原田浩. HIF-1 バイオロジーで迫るがんの放射線抵抗性. 若手放射線生物研究専門研究会. 東京. Sep. 2. 2017

原田浩. HIF-1 の生物学: 基礎研究から創薬研究への展開. 新規分子標的治療薬創薬に向けた大学発ベンチャー基盤の確立シンポジウム. 京都. Sep. 1. 2017.

原田浩. がんの悪性進展と治療抵抗性を担う HIF-1 を中心とする遺伝子ネットワーク. 第 5 回低酸素研究会. 東京. Jun. 29. 2017.

原田浩. がん細胞のグルコース代謝. 第 19 回京都大学大学院生命科学研究科シンポジウム. 東京. Jul. 6-7. 2017.

Harada H. Tumor hypoxia; an imaging and therapeutic target of interest for innovative radiation therapy. The 3rd Bordeaux-Kyoto Symposium. Bordeaux. Jun. 29. 2017.

原田浩. 悪性固形腫瘍内の低酸素環境 - 放射線生物学の視点から -. 日本放射線腫瘍学会 第 46 回 放射線による制癌シンポジウム. 名古屋. Jun. 17. 2017.

原田浩. 腫瘍の微小環境と放射線感受性. 日本放射線腫瘍学会 第 7 回 放射線生物学セミナー. 東京. Jan. 28. 2017.

原田浩. 現代生物学が放射線治療に指し示すもの. 九州放射線治療システム研究会. Jan. 28. 2017.

原田浩. IDH3-HIF-1 経路によるがん細胞の糖代謝リプログラミング. 日本がん分子標的治療学会 第 12 回トランスレーショナルリサーチワークショップ. 東京. Jan 17-18. 2017.

原田浩. がんの悪性化と治療抵抗性を左右する「腫瘍内微小環境」. 京都大学丸の内セミナー. 東京. Dec. 2. 2016.

原田浩. がん・低酸素・HIF-1. 京都薬科大学病態生理学セミナー. 京都. Nov. 25. 2016.

④ Harada H. The Past and Future of Biological Research for Radiation Oncology. The 29th Annual Meeting of Japanese Society of Radiation Oncology. Kyoto. Nov. 25-27. 2016.

② Goto Y, Hiraoka M, Harada H. Tumor hypoxia and radioresistance. The 29th Annual Meeting of Japanese Society of

Radiation Oncology. Kyoto. Nov. 25-27. 2016.

③ 原田浩. 悪性固形腫瘍内の微小環境と放射線抵抗性. 熊本放射線腫瘍研究会. 熊本. Nov. 18. 2016.

④ 原田浩. がん・低酸素・HIF-1. Forum in Dojin. 熊本. Oct. 28-29. 2016.

⑤ 原田浩. HIF-1 を中心とする活性酸素ストレス応答の分子基盤と機能. 日本放射線影響学会第 59 回大会. 広島. Oct. 26-28. 2016.

⑥ Harada H. Function of the UCHL1-HIF-1 Axis in Distant Metastasis and Radioresistance of Cancer Cells. The 32nd. International Symposium of Radiation Biology Center, Kyoto University 2016. Kyoto. Sep. 1-2. 2016.

⑦ 原田浩. 放射線生物学・最近の話題 - 低酸素とがん幹細胞 -. 日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) 夏季セミナー. 名古屋. Aug 6-7. 2016.

⑧ 原田浩. がん細胞の糖代謝経路と放射線抵抗性のクロストーク. 第 45 回放射線による制癌シンポジウム. 大阪. Jul 15. 2016.

⑨ Harada H. Radioresistance of Cancer Cells; Lessons from HIF-1 Biology. Annual Meeting of Association for Radiation Research 2016. Leicester. UK. Jun 27-29. 2016.

⑩ Harada H. Tumor Hypoxia; a Potent Inducer of Malignant Phenotypes and Radioresistance of Cancer Cells. The 2nd KU RBC-CEA Joint Workshop. Kyoto. Apr 11-12. 2016.

【一般発表】

Katagiri T, Kobayashi M, Yoshimura M, Morinibu A, Itasaka S, Hiraoka M, Harada H. HIF-1 modulates a functional relationship between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts by upregulating expression and secretion of Sonic hedgehog. 20th. Sugawara & Ohnishi Memorial Symposium of Sensitization of Cancer Treatment. Nara. Feb 4. 2018.

中島良太、後藤容子、子安翔、小林稔、森嶋章代、吉村通央、平岡真寛、Ester M. HAMMOND、原田浩. UCHL1-HIF-1 経路による放射線治療抵抗性の本態解明と改善の可能性. 第 30 回日本放射線腫瘍学会学術大会. 大阪. 2017 年 11 月 18 日.

Nakashima R, Goto Y, Koyasu S, Kobayashi M, Yoshimura M, Hiraoka M, Harada H. UCHL1-HIF-1 axis-mediated antioxidant property of cancer cells as a therapeutic target for radiosensitization. 第 76 回日本癌学会学術総会. 横浜. 2017 年 9 月 29 日.

Suwa T, Kobayashi M, Mizowaki T, Harada H. Cancer Course Meeting. Genetic screening for novel upstream suppressors

of HIF-1. Colloquium of Cancer Course 2017, Kyoto Univ. Graduate School of Medicine. Kyoto, Sep. 10, 2017.

Haitani T, Koyasu S, Akamatsu S, Kobayashi M, Morinibu A, Ogawa O, Harada H. Function and molecular mechanism of ATAD2 in poor prognosis of cancer patients. Colloquium of Cancer Course 2017, Kyoto Univ. Graduate School of Medicine. Kyoto, Sep. 10, 2017.

中島良太、後藤容子、子安翔、小林稔、森嶋章代、吉村通央、平岡真寛、HAMMOND EM、原田浩. UCHL1-HIF-1 経路による放射線治療抵抗性. 第23回癌治療増感研究会. 軽井沢. 2017年7月15日. (最優秀演題賞を受賞)

堤ゆり江、吉村通央、平岡真寛、原田浩. 低酸素がん細胞を治療標的とした治療による放射線治療成績の改善. 第23回癌治療増感研究会. 軽井沢. 2017年7月15日.

中島良太、後藤容子、子安翔、小林稔、森嶋章代、吉村通央、平岡真寛、HAMMOND EM、原田浩. UCHL1によるHIF-1を介した放射線治療抵抗性メカニズムの解明. 日本放射線腫瘍学会第55回生物部会学術大会. 名古屋. 2017年6月16日.

堤ゆり江、吉村通央、平岡真寛、原田浩. 低酸素がん細胞が放射線治療の効果に及ぼす影響. 日本放射線腫瘍学会第55回生物部会学術大会. 名古屋. 2017年6月16日.

Haitani T, Koyasu S, Kobayashi M, Morinibu A, Harada H. Mechanistic basis for the hypoxia-mediated expression of ATPase Family, AAA Domain Containing 2 (ATAD2). 33rd Int'l Symposium of RBC, Kyoto Univ. Kyoto. Dec. 5, 2017.

Kobayashi M, Morinibu A, Koyasu S, Goto Y, Hiraoka M, Harada H. A Circadian Clock Gene, PER2, Activates HIF-1 as an Effector Molecule for Recruitment of HIF-1 to Promoter Regions of Its Downstream Genes. 33rd Int'l Symposium of RBC, Kyoto Univ. Kyoto. Dec. 5, 2017.

Koyasu S, Morinibu A, Menju T, Horita S, Hammond EM, Harada H. HPF-4 functionally and mechanistically links p53-deficiency to HIF-1 and increases invasiveness of cancer cells. 33rd Int'l Symposium of RBC, Kyoto Univ. Kyoto. Dec. 5, 2017.

Suwa T, Kobayashi M, Nakashima R, Morinibu A, Harada H. Genetic screening for novel upstream suppressors of HIF-1. 33rd Int'l Symposium of RBC, Kyoto Univ. Kyoto. Dec. 5, 2017.

小林稔、森嶋章代、子安翔、後藤容子、平岡真寛、原田浩. A circadian clock gene, PER2, activates HIF-1 as an effector molecule for recruitment of HIF-1 α to promoter regions of its downstream genes. 第15回がん&ハイポキシア研究会. 淡路島. 2017年11月10日.

中島良太、後藤容子、子安翔、小林稔、森嶋章代、吉村通央、平岡真寛、Ester M Hammond、原田浩. UCHL1-HIF-1 axis-mediated antioxidant property of cancer cells as a therapeutic target for radiosensitization. 第15回がん&ハイポキシア研究会. 淡路島. 2017年11月10日.

Kobayashi M, Harada H. A circadian clock gene, PER2, activates HIF-1 as an effector molecule for recruitment of HIF-1 α to promoter regions of its downstream genes. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜. 2017年9月29日.

Koyasu S, Harada H. がん細胞の浸潤転移にかかわる新規HIF-1活性化因子HPF-4について. 第76回日本癌学会学術総会. 横浜. 2017年9月29日.

中島良太、後藤容子、子安翔、小林稔、森嶋章代、吉村通央、平岡真寛、HAMMOND EM、原田浩. UCHL1-HIF-1経路の阻害による放射線治療抵抗性改善の可能性. 第19回癌治療増感研究シンポジウム. 奈良. 2017年2月4日.

堤ゆり江、吉村通央、平岡真寛、原田浩. HIF-1陽性低酸素がん細胞が放射線治療後の再発に及ぼす影響. 第19回癌治療増感研究シンポジウム. 奈良. 2017年2月4日.

Tsutsumi Y, Yoshimura M, Hiraoka M, Harada H. The Influence of hypoxic cancer cells on recurrence after irradiation. The 29th Annual Meeting of Japanese Society of Radiation Oncology. Kyoto. Nov. 25-27. 2016.

②小林稔、子安翔、原田浩. 放射線被ばくが主要臓器に及ぼす影響に迫る「遺伝子改変動物を用いた時空間解析」新学術領域「宇宙に生きる」研究若手サマーセミナー. 筑波. 2016年8月5-6日.

②堤ゆり江、吉村通央、平岡真寛、原田浩. 低酸素がん細胞が放射線治療後の再発に及ぼす影響. 第22回癌治療増感研究会学術総会. 沖縄. 2016年7月2日.

③Koyasu S, Morinibu A, Hammond EM, Harada H. A novel HIF-1-promoting factor, HPF-4, as a target for radio-sensitization. The 2nd KU RBC-CEA Joint Workshop. Kyoto. Apr 11-12. 2016.

④小林稔、森嶋章代、子安翔、後藤容子、平岡真寛、原田浩. Molecular mechanisms underlying the crosstalk between period circadian clock 2 (PER2) and hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). 第14回がん&ハイポキシア研究会. 岐阜. 2016年11月4日.

⑤Kobayashi M, Harada H. Molecular mechanisms underlying the crosstalk between circadian clock gene, PER2, and hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). The 75th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. Yokohama. Oct. 6-8. 2016.

②⑥ Koyasu S, Morinibu A, Hammond EM, Harada H. A novel HIF-1-promoting factor, HPF-4, may promote tumor invasiveness. The 32nd. International Symposium of Radiation Biology Center, Kyoto University 2016. Kyoto. Sep. 1-2. 2016.

②⑦ Kobayashi M, Morinibu A, Koyasu S, Goto Y, Nakashima R, Hiraoka M, Harada H. Molecular mechanisms underlying the crosstalk between circadian clock gene, PRE2, and hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). The 32nd. International Symposium of Radiation Biology Center, Kyoto University 2016. Kyoto. Sep. 1-2. 2016.

②⑧ Tsutsumi Y, Koyasu S, Kobayashi M, Morinibu A, Yoshimura M, Goto Y, Hiraoka M, Harada H. The involvement of hypoxic cancer cells in tumor recurrence after radiotherapy. The 32nd. International Symposium of Radiation Biology Center, Kyoto University 2016. Kyoto. Sep. 1-2. 2016.

〔図書〕(計5件)

原田浩. HIF-1 とがんの代謝. 実験医学. 羊土社. 35:1586-1592. 2017.

原田浩. 放射線治療後のがんの再発メカニズム. 次世代がん治療最前線. 株式会社エヌ・ティー・エス. 2017.

原田浩. 腫瘍の微小環境が癌治療に及ぼす影響. プロからプロへ. 日本医事新報. 2017.

後藤容子、中島良太、原田浩. がん特異的グルコース代謝経路による放射線抵抗性と放射線治療増感への展開. 放射線生物研究. 52:277-290. 2017.

原田浩. 放射線によるシグナル伝達の変化. 放射線医科学(大西武雄監修)(株)医療科学社. 29-31. 2016. 査読無

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計1件)

名称: 新規抗腫瘍剤及び新規抗腫瘍剤のスクリーニング方法

発明者: 原田浩、平岡真寛

権利者: 国立大学法人京都大学

種類: 特許権

番号: 6046618

取得年月日: 2016年11月25日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/cancer_biology/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 浩 (HARADA, Hiroshi)

京都大学・放射線生物研究センター・教授

研究者番号: 80362531

(2) 研究分担者

吉村 通央 (Yoshimura, Michio)

京都大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 40597936

(3) 研究分担者

後藤 容子 (Goto, Yoko)

京都大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号: 60755651

(4) 研究協力者

なし