

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04261

研究課題名(和文) がん細胞における低酸素応答機構と抗酸化機構の相互作用：放射線抵抗性の理解と克服

研究課題名(英文) Interplay between the molecular mechanism for hypoxia response and that for antioxidant capacity

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) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：低酸素環境下でがん細胞は放射線抵抗性を獲得する。その生物学的機序を解明し、新たな治療戦略を確立するために、細胞の低酸素応答と抗酸化能の誘導を介する新規遺伝子に注目し、研究を実施した。そして、当該遺伝子の発現がHIF-1 およびHIF-2 非依存的、しかしHIF-1 依存的な機序で誘導されること、また、その遺伝子産物が細胞外に分泌されることを見出した。また当該遺伝子産物がオートクリンに作用して放射線照射後のDNA二重鎖切断数を有意に減少させ、がん細胞の放射線抵抗性を誘導することを確認した。また、当該遺伝子産物の血中濃度を指標に、腫瘍低酸素の量をモニターする系を確立できる可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で研究代表者は、「細胞の低酸素応答機構」と「細胞の抗酸化能亢進機構」を介する機能を持つ可能性を見出していた新規遺伝子に着目して、*in vitro*と*in vivo*の研究を展開した。そして、当該遺伝子産物の機能を抑制することによって、放射線治療効果を増感できることが確認された。また、当該遺伝子産物の血中濃度を指標に、腫瘍内低酸素の量をモニターできる可能性が示された。本研究により、放射線治療効果の増強と、腫瘍低酸素のモニターを可能とする手法を確立する礎が築かれた。

研究成果の概要(英文)：Cancer cells acquire radioresistance under hypoxic microenvironments. In order to elucidate biological mechanism behind it and establish a new therapeutic strategy, we focus on novel genes that may mediate “cellular adaptive response to hypoxia” and “cellular antioxidative activity”. We found that the expression of the novel gene was induced by a mechanism dependent of HIF-1 but not of either HIF-1 or HIF-2. Moreover, we found that its gene product was secreted extracellularly. It was also confirmed that the gene product significantly reduced the number of DNA double-strand breaks after irradiation and induces radioresistance of cancer cells in a autocrine fashion. We further found the possibility of establishing a system for monitoring the amount of tumor hypoxia using the blood concentration of the gene product.

研究分野：放射線腫瘍生物学

キーワード：がん 低酸素応答 抗酸化能 放射線抵抗性 血中マーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

厚生労働省が公表した資料によると、日本人男性の約2人に1人、女性の約3人に1人が一生のうちのがんと診断され、残念なことに肺がん患者などの5年生存率は僅か20%に満たないことが報告されている。この様な治療成績の不良は、固形腫瘍内の低酸素環境下で、一部のがん細胞が放射線抵抗性を獲得していることが一因である。細胞の放射線感受性・抵抗性を左右する要因として、DNA損傷修復能や細胞周期のほか、細胞のもつ抗酸化能が挙げられるが、低酸素環境下で「細胞の低酸素応答機構」と「細胞の抗酸化能」が如何に相俟って細胞の放射線抵抗性を導いているのかは解明されていない。

低酸素環境下でがんの血管新生や転移・浸潤能を誘導する遺伝子として、低酸素誘導性因子1 (hypoxia-inducible factor 1: HIF-1) が知られている (Semenza, *N Engl J Med.* 2011.)。これまでに研究代表者: 原田らの研究グループは、放射線治療を生き延びた後に HIF-1 活性を獲得した細胞群が、腫瘍血管に向かって遊走し、がんの再発を引き起こすことを報告してきた (Harada et al. *Nature Communications.* 2012.)。また、isocitrate dehydrogenase 3 (IDH3) や ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1) といった新規 HIF-1 活性化因子を同定し (Goto et al. *Nature Communications.* 2015; Zeng et al. *Oncogene.* 2015.) これらの遺伝子が活性化した場合に細胞の放射線抵抗性が亢進することを見出している (Nakashima et al. *Scientific Reports.* 2017; Goto et al. *Mutation Research.* 2017.) この様に、HIF-1 と放射線抵抗性の関わりが解明されつつあるが、HIF-1 が細胞の放射線抵抗性を亢進するメカニズムには不明な点が多かった。

抗酸化システムを活性化させたがん細胞は放射線抵抗性を獲得するが、ここで重要な役割を果たす因子の代表例として Nrf2 が同定されている (McDonald et al. *Cancer Research.* 2010.)。例えば、Nrf2 が活性化している細胞は Nrf2 ノックアウト細胞と比較して、放射線照射によって生じる活性酸素を除去する能力に長け、放射線抵抗性を示すことが分かっている (McDonalds et al. *Cancer Research.* 2010.)。しかし、悪性固形腫瘍内の極めてヘテロな酸素環境の中で、Nrf2 が何処で如何にして活性化するのかは不明である。

この様な状況の中で研究代表者らは近年、「細胞の低酸素応答機構」と「Nrf2 による抗酸化能亢進機構」のクロストークを担う新規遺伝子を見出している。この様な状況の中で研究代表者は、分子細胞生物学的な実験手法に、腫瘍組織・動物個体レベルの光イメージング実験と、メタボローム解析を組み合わせることにより、当該新規遺伝子の作用機序と機能を解析することにより、がん細胞が放射線抵抗性を獲得するメカニズムを解明し、新たな治療法確立の礎を築けると考え、本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

以下、4つに大別される研究を展開することを本プロジェクトの目的として設定した。

研究代表者らが近年同定した新規遺伝子が、「細胞の低酸素応答機構」と「Nrf2 による抗酸化能亢進機構」を仲介する分子メカニズムを解明する。

低酸素応答機構と抗酸化能亢進機構がクロストークした結果として、実際にかん細胞の放射線抵抗性が導かれるか否かを *in vitro* 実験で検証する。

○の研究項目を担がんマウスを対象にした *in vivo* 実験で検証する。

○の研究を通じて、当該新規遺伝子を治療標的とすることで放射線治療効果の増感に繋げる POC を確認する。また、当該遺伝子の産物が血中に分泌されるという予備知見をもとに、当該遺伝子産物の血中濃度を測ることで、腫瘍低酸素の程度をモニターする新たな手法の可否を検証する。

3. 研究の方法

本研究プロジェクトでは、以下の4つに大別される研究、すなわち「研究代表者らの同定した新規遺伝子が、細胞の低酸素応答機構と細胞の抗酸化能を介する機序に迫る分子細胞生物学研究」、「当該クロストークがかん細胞の放射線抵抗性を誘導する可能性を *in vitro* 実験で検証する放射線生物学研究」、「当該クロストークがかん細胞の放射線抵抗性を誘導する可能性を *in vivo* 実験で検証する放射線腫瘍生物学研究」、「当該遺伝子産物の血中濃度を指標に腫瘍低酸素の量をモニターする系の確立を目指す腫瘍生物学的な *in vivo* 研究」を展開した。

当該研究を実施するにあたって生じた2つの問題点に対し、以下の様に対応した。

まず第1に、本研究で対象とした「細胞の低酸素応答のマスターレギュレーター: 腫瘍制御サブユニット HIF-1」と「細胞の抗酸化作用を左右するマスターレギュレーター: Nrf2」は、いずれも翻訳後修飾を受けてタンパク質分解を受ける遺伝子である。したがって細胞生物学研究で一般的な研究手法で、当該遺伝子を過剰発現したとしても十分な発現量が得られず、期待される表現型を検出できない可能性が懸念された。この問題を克服するために、両遺伝子に点変異 (point mutations) を導入し、タンパク質分解を受けない恒常発現型変異体を活用して研究を実施するなどの工夫を凝らした。

第2の問題として、一般的に *in vivo* の実験においては研究手技の特性上、結果に大きなバラつきが生じることがある。この問題を克服するために研究代表者らは、免疫組織染色法に依存した従来の手法に、*in vivo* 光イメージングを組み合わせた研究を展開した。申請者らの研究室は、

日本に分子イメージング技術がもたらされた 2003 年代初期から、いち早く光イメージング技術を導入し、固形腫瘍内 HIF-1 活性や低酸素領域をリアルタイムに可視化する技術を確立してきた (Harada et al. *Cancer Res.* 2002; Harada et al. *Mol Imaging.* 2005; Harada et al. *Oncogene.* 2007. など)。本研究においても、その経験を活かして効率的な動物実験を展開した。光イメージング技術を用いることで、同一個体を対象とする経時的解析が可能となり、個体間のバラつきによる実験誤差を最小限にできるメリットがあった。また、使用する動物の数を抑えられるという利点もあった。

4. 研究成果

2017 年度と 2018 年度は主に、研究代表者らが見出していた細胞の低酸素応答機構と細胞の抗酸化能を介する新規遺伝子に着目し、その過剰発現により抗酸化能の亢進を介して放射線抵抗性を誘導する可能性を検証した。まず初めに、当該新規遺伝子の発現量を遺伝子工学的に調節することによって、細胞の DNA 損傷の発生頻度が変化するかを、DNA 二重鎖切断検出用レポーター遺伝子 (53BP1-EGFP 発現ベクター) を用いて検証した。また、細胞の放射線抵抗性への影響を検証する目的で、Clonogenic Cell Survival Assay を実施した。その結果、仮説通りの結果が得られた。すなわち、当該新規遺伝子の過剰発現によって、放射線照射後に生じる DNA 二重鎖切断の数が有意に減少することが確認された。また、放射線照射を生き残る細胞数が有意に増加することが確認された、この時、当該新規遺伝子の過剰発現によって、Nrf2 下流遺伝子の発現が確かに誘導されていることも確認された。

2018 年度～2019 年度にかけては、当該新規遺伝子を放射線治療効果の増感に資する治療標的とする有用性の検証、および当該遺伝子産物の血中量を指標に、腫瘍内低酸素の量をモニターすることが可能か否かを検証する実験を展開した。当該新規遺伝子のノックダウンによって放射線照射によって生じる DNA 損傷の発生頻度が低下するかを、DNA 二重鎖切断検出用レポーター遺伝子 (53BP1-EGFP 発現ベクター) を用いて検証した結果、仮説を支持する結果を得た。また、細胞の放射線抵抗性への影響を検証する目的で、Clonogenic Cell Survival Assay を実施し、放射線抵抗性が有意に減弱することを確認した。さらに、*in vitro* の実験を通じて、がん細胞を低酸素環境下 (0.1%酸素濃度) で培養した時間に応じて、また低酸素環境の厳しさに応じて、培地中に分泌される遺伝子産物の量が増加することを確認した。ヒト由来がん細胞を免疫不全マウスに移植して準備した担がんマウスに、溶血剤 (フェニルヒドラジン) を投与して腫瘍組織を低酸素化した場合に、血中に分泌される当該遺伝子産物の血中量が増加することを ELISA 実験で確認した。

以上の結果から、当該遺伝子産物の機能を抑制することによって、放射線治療効果を増感できることが確認された。また、当該遺伝子産物の血中濃度を指標に、腫瘍内低酸素の量をモニターできる可能性が示された。本研究により、放射線治療効果の増強と、腫瘍低酸素のモニターを可能とする手法を確立する礎が築かれた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Roudkenar MH, Fukumoto M, Roushandeh AM, Kuwahara Y, Uroshihara Y, Harada H, Fukumoto M.	4. 巻 72
2. 論文標題 Disturbance in the regulation of miR 17-92 cluster on HIF-1alpha expression contributes to clinically relevant radioresistant cells: an in vitro study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cytotechnology.	6. 最初と最後の頁 141-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s10616-019-00364-9.	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 小林稔、原田浩	4. 巻 38
2. 論文標題 酸素環境感知の基本メカニズムとがん	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1429-1435
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 原田浩	4. 巻 55
2. 論文標題 低酸素バイオロジーの創造と進展	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 61-67
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 Li X, Hattori A, Takahashi S, Goto Y, Harada H, Kakeya H.	4. 巻 111
2. 論文標題 UCHL1 promotes HIF-1-dependent tumor cell malignancy in spheroid models.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 239-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/cas.14236.	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 Koyasu Sho, Shimizu Yoichi, Morinibu Akiyo, Saga Tsuneo, Nakamoto Yuji, Togashi Kaori, Harada Hiroshi	4. 巻 145
2. 論文標題 Increased 14C-acetate accumulation in IDH-mutated human glioblastoma: implications for detecting IDH-mutated glioblastoma with 11C-acetate PET imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 441 ~ 447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1007/s11060-019-03322-9	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 Nagao Ayako, Kobayashi Minoru, Koyasu Sho, Chow Christalle C. T., Harada Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 HIF-1-Dependent Reprogramming of Glucose Metabolic Pathway of Cancer Cells and Its Therapeutic Significance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 238 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20020238	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 原田浩	4. 巻 50
2. 論文標題 がん微小環境と低酸素 -HIF-1/パイオロジーの視点から-	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 月刊「細胞」	6. 最初と最後の頁 25-28
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 Koyasu Sho, Kobayashi Minoru, Goto Yoko, Hiraoka Masahiro, Harada Hiroshi	4. 巻 109
2. 論文標題 Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 560 ~ 571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13483	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 Katagiri Tomohiro, Kobayashi Minoru, Yoshimura Michio, Morinibu Akiyo, Itasaka Satoshi, Hiraoka Masahiro, Harada Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 HIF-1 maintains a functional relationship between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts by upregulating expression and secretion of Sonic hedgehog	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 10525 ~ 10535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24156	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 Katagiri Tomohiro, Kobayashi Minoru, Yoshimura Michio, Morinibu Akiyo, Itasaka Satoshi, Hiraoka Masahiro, Harada Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 HIF-1 maintains a functional relationship between pancreatic cancer cells and stromal fibroblasts by upregulating expression and secretion of Sonic hedgehog	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 10525-10535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24156	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 Koyasu Sho, Kobayashi Minoru, Goto Yoko, Hiraoka Masahiro, Harada Hiroshi	4. 巻 109
2. 論文標題 Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: Two decades of knowledge	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 560 ~ 571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13483	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 原田浩	4. 巻 35
2. 論文標題 HIF-1とがんの代謝	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 32-38
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 Kobayashi Minoru, Morinibu Akiyo, Koyasu Sho, Goto Yoko, Hiraoka Masahiro, Harada Hiroshi	4. 巻 284
2. 論文標題 A circadian clock gene, PER2, activates HIF-1 as an effector molecule for recruitment of HIF-1 to promoter regions of its downstream genes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 3804 ~ 3816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.14280	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 Goto Yoko, Koyasu Sho, Kobayashi Minoru, Harada Hiroshi	4. 巻 803-805
2. 論文標題 The emerging roles of the ubiquitination/deubiquitination system in tumor radioresistance regarding DNA damage responses, cell cycle regulation, hypoxic responses, and antioxidant properties: Insight into the development of novel radiosensitizing strategies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis	6. 最初と最後の頁 76 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mrfmmm.2017.07.007	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 Nakashima Ryota, Goto Yoko, Koyasu Sho, Kobayashi Minoru, Morinibu Akiyo, Yoshimura Michio, Hiraoka Masahiro, Hammond Ester M., Harada Hiroshi	4. 巻 7
2. 論文標題 UCHL1-HIF-1 axis-mediated antioxidant property of cancer cells as a therapeutic target for radiosensitization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06605-1	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 Miki Koji, Kojima Kentaro, Oride Kazuaki, Harada Hiroshi, Morinibu Akiyo, Ohe Kouichi	4. 巻 53
2. 論文標題 pH-Responsive near-infrared fluorescent cyanine dyes for molecular imaging based on pH sensing	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 7792 ~ 7795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c7cc03035e	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 Okamoto Akihisa, Sumi Chisato, Tanaka Hiromasa, Kusunoki Munenori, Iwai Teppei, Nishi Kenichiro, Matsuo Yoshiyuki, Harada Hiroshi, Takenaga Keizo, Bono Hidemasa, Hirota Kiichi	4. 巻 7
2. 論文標題 HIF-1-mediated suppression of mitochondria electron transport chain function confers resistance to lidocaine-induced cell death	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03980-7	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 原田浩	4. 巻 35
2. 論文標題 HIF-1とがんの代謝	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1586-1592
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 後藤容子、中島良太、原田浩	4. 巻 52
2. 論文標題 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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 放射線生物研究	6. 最初と最後の頁 416-425
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 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 -

〔学会発表〕 計30件 (うち招待講演 30件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 低酸素と放射線の関わり.
3. 学会等名 第10回日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) 放射線生物学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 放射線腫瘍学における低酸素バイオロジー.
3. 学会等名 第49回. 京都放射線腫瘍研究会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Harada H
2. 発表標題 A link between activation of HIF-1 and defect in p53 in malignant progression of cancers.
3. 学会等名 International Seminar on Stress Medicine and Precision Healthcare; from Hypoxia and DNA Damage Response to Therapeutic Intervention. National Taiwan University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 新規HIF-1活性化因子の発現スクリーニングで明らかになったHIF-1活性制御機構.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harada H
2. 発表標題 Radioresistance of hypoxic tumor cells; Lessons from hypoxia and HIF-1 biology.
3. 学会等名 The 3rd isRTB (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 低酸素・腫瘍生物学研究で迫る癌治療増感.
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 原田浩. 放射線治療効果の増強につなげる腫瘍生物学・低酸素生物学研究.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harada H
2. 発表標題 A link between HIF-1 and defect in p53 under hypoxic stress. Core Symposium 1: Microenvironmental Stress,
3. 学会等名 The 78th Annual Meeting of Japanese Cancer Association. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 低酸素がん細胞の治療抵抗性と再発を担う能動的休眠制御.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会.(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harada H
2. 発表標題 Radioresistance of hypoxic tumor cells; Lessons from hypoxia& HIF-1 biology and beyond.
3. 学会等名 The 16th International Congress of RadiationResearch 2019 (ICRR2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harada H
2. 発表標題 Functions of HIF-1 in tumor hypoxia and beyond.
3. 学会等名 Bio-Group Symposium 2018. Taipei. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 低酸素/HIF-1/バイオロジーを基軸とする放射線腫瘍生物学研究 -放生研の研究プラットフォームを交えて-
3. 学会等名 第61回日本放射線影響学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 腫瘍低酸素に係る基礎研究と臨床応用
3. 学会等名 第31回日本放射線腫瘍学会. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Harada H
2. 発表標題 HIF-1 and Tumor Progression.
3. 学会等名 The 24th Conference of International Union of Biochemistry and Molecular Biology. Seoul. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 HIF-1 in tumor hypoxia and beyond.
3. 学会等名 第24回国際癌治療増感研究会学術大会. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 照準を合わせる！ がんに対する放射線治療の現状と課題
3. 学会等名 第13回京都大学附置研究所・センターシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Harada H
2. 発表標題 Hypoxic Microenvironments in Malignant Solid Tumors
3. 学会等名 International Mini-symposium on Organs under Stress (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 がん・低酸素・HIF-1
3. 学会等名 国立京都医療センター臨床研究センター特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 腫瘍内微小環境と放射線感受性・抵抗性
3. 学会等名 JASTRO第8回放射線生物学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 細胞の低酸素応答を担う新規遺伝子の作用機序と機能
3. 学会等名 ConBio2017（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 がんに対する放射線治療の現状・課題・私たちの取り組み；低酸素バイオロジーの視点から
3. 学会等名 富山大学医歯薬総合研究科特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Harada H
2. 発表標題 How can we overcome tumor radioresistance; lessons from hypoxia biology
3. 学会等名 The 1st isRTB (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 がんに対する放射線治療の現状と課題
3. 学会等名 知の拠点セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 Radioresistance of Cancer Cells; Lessons from HIF-1 Biology
3. 学会等名 放射線生物学セミナー in Gifu (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 HIF-1バイオロジーで迫るがんの放射線抵抗性
3. 学会等名 若手放射線生物研究専門研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 HIF-1の生物学：基礎研究から創薬研究への展開
3. 学会等名 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（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第5回低酸素研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 がん細胞のグルコース代謝
3. 学会等名 第19回京都大学大学院生命科学研究科シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Harada H
2. 発表標題 Tumor hypoxia; an imaging and therapeutic target of interest for innovative radiation therapy
3. 学会等名 The 3rd Bordeaux-Kyoto Symposium（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田浩
2. 発表標題 悪性固形腫瘍内の低酸素環境 -放射線生物学の視点から-
3. 学会等名 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(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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 http://www.rbc.kyoto-u.ac.jp/cancer_biology/</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	子安 翔 (Koyasu Sho) (80781913)	京都大学・医学部付属病院・特定病院助教 (14301)	in vivo実験全般
研究分担者	小林 稔 (Kobayashi Minoru) (40644894)	京都大学・大学院生命科学研究科・特定助教 (14301)	分子生物学の実験