

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	放射線治療抵抗性がん細胞の腫瘍内局在・動態の解明とイメージングプローブの開発
研究機関・ 部局・職名	京都大学・医学部附属病院・特定准教授
氏名	原田 浩

1. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	116,000,000	116,000,000	0	116,000,000	116,000,000	0	0
間接経費	34,800,000	34,800,000	0	34,800,000	34,800,000	0	0
合計	150,800,000	150,800,000	0	150,800,000	150,800,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	852,237	26,378,756	17,188,073	13,381,983	57,801,049
旅費	0	2,504,586	2,761,887	3,001,033	8,267,506
謝金・人件費等	0	9,058,850	13,384,362	7,801,203	30,244,415
その他	65,380	7,109,926	8,628,682	3,883,042	19,687,030
直接経費計	917,617	45,052,118	41,963,004	28,067,261	116,000,000
間接経費計	0	0	6,750,000	28,050,000	34,800,000
合計	917,617	45,052,118	48,713,004	56,117,261	150,800,000

4. 主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関名
Veriti96-wellサーマルサイクラー	Applied Biosystems	2	926,100	1,852,200	2011/4/26 2011/12/6	京都大学
ステリサイクルCO2インキュベーター	Thermo Fisher	2	1,086,750	2,173,500	2011/8/31	京都大学
共焦点レーザー走査型顕微鏡FV10i	オリンパス	1	12,666,780	12,666,780	2012/3/16	京都大学
ガス混合装置 O2濃度制御可能タイ	トクケン社製 MIGM/OL-02T	1	1,417,500	1,417,500	2012/11/1	京都大学
バイオハザードセイフティキャビネットClass II	エスコ社製 AC-2N7	1	727,650	727,650	2013/3/22	京都大学

5. 研究成果の概要

がんの中に存在する多種多様な細胞の一部が、放射線治療を生き延びて再発を引き起こしますが、そのメカニズムは放射線腫瘍学における50年来の謎でした。本研究で我々は「放射線治療を生き延びるがん細胞が、主に腫瘍内毛細血管から約85～100ミクロン離れて存在すること」、そして「その細胞群が放射線治療後にHIF-1という遺伝子を活性化、血管に向けて移動して再発を導く」というメカニズムを解明しました。また、これらの細胞群を検出する診断薬の元となる化合物を作ることに成功しました。以上の成果は、放射線治療後に再発してくるがん細胞を可視化し、高線量の放射線を集中照射するという、がんの完治に資する高精度放射線治療法の確立に繋がります。

課題番号

LS071

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	放射線治療抵抗性がん細胞の腫瘍内局在・動態の解明とイメージングプローブの開発
	Analyses of the localization and dynamics of radioresistant cancer cells and development of imaging probes for those
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	京都大学・医学部附属病院・特定准教授
	Kyoto University Hospital, Department of Radiation Oncology, Associate Professor
氏名 (下段英語表記)	原田 浩
	Hiroshi Harada

**研究成果の概要**

(和文): がんの中に存在する多種多様な細胞の極一部が、放射線治療を生き延びて再発を引き起こすと考えられていますが、その機序は放射線腫瘍学における50年来の謎でした。本研究で我々は「放射線治療を生き延びるがん細胞が、主に腫瘍血管から約85~100ミクロン離れて存在すること」、そして「その細胞群が放射線治療後にHIF-1という遺伝子を活性化、血管に向けて移動することで再発を導く」ことを解明しました。また、これらの細胞群を検出する診断薬の元となる化合物を作ることに成功しました。以上の成果は、再発を担うがん細胞を可視化して高線量の放射線を集中照射するという、がんの完治に資する高精度放射線治療法の確立に繋がります。

(英文): Accumulating evidence has suggested that a small fraction of cancer cells acquire radioresistant phenotype in highly heterogeneous tumor microenvironments and cause tumor recurrence after radiation therapy. However, molecular mechanism behind it remained largely unknown. In the present project, we revealed that cancer cells, which are detected by a hypoxia-marker in the regions approximately 85-100 μm distant from functional tumor blood vessels, predominantly survive radiation therapy, translocate toward blood vessels, and eventually cause tumor recurrence. Moreover, we successfully developed a strategy to generate an imaging probe for these cells. These results opened new avenue for the realization of high-precision radiation therapy delivering especially high dose radiation to the radioresistant fractions.

## 様式21

1. 執行金額 150,800,000 円  
(うち、直接経費 116,000,000 円、間接経費 34,800,000 円)
2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日
3. 研究目的

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 人が一生のうちに“がん”と診断され、肝臓がん、膵臓がん、肺がん患者の 5 年生存率は僅か 20%にも満たないことが報告されている。がん治療の成績不良は、腫瘍内のユニークな微小環境下で、一部のがん細胞が抗がん剤や放射線治療への抵抗性を獲得するためであると考えられている。この様な背景の中、放射線治療においては「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」が確立され、治療抵抗性を示す腫瘍内分画にとりわけ高線量の放射線を集中するアイデアが生まれた。しかし、悪性腫瘍内の何処で如何にしてがん細胞が放射線抵抗性を獲得するのかは未だ解明されておらず、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。

従来の研究を通して私は、「放射線治療によって腫瘍内の酸素分布や pH 環境、さらには低酸素誘導因子-1(HIF-1) 活性や DNA 損傷修復能が変化し、これが引き金となってがん細胞の治療抵抗性が亢進すること」を示唆する結果を得てきた。そこで本研究では「これら細胞内外の要因を“光”として可視化する独自の技術」を活用し、放射線抵抗性ががん細胞の腫瘍内局在と動態を解明する。また、低酸素・低 pH 環境における HIF-1 活性制御メカニズムを解明する。最後に悪性腫瘍を描出し得る新たなイメージングするプローブを開発する。

### 4. 研究計画・方法

**研究テーマ 1.** 生体光イメージングによる治療抵抗性分画の同定と動態解析：放射線の効果に影響を及ぼす要因(低酸素、HIF-1 活性、細胞周期、DNA 損傷修復能)を光イメージングし、それらが如何に相互作用して放射線抵抗性を左右するのかを、DNA 損傷をエンドポイントに解析する。そして放射線抵抗性ががん細胞の局在を明らかにする。また、当該放射線抵抗性ががん細胞が、腫瘍増殖過程や放射線治療中に如何なる動態を示すのかを時間・空間的に解析にする。

**研究テーマ 2.** 低酸素環境における HIF-1 活性制御メカニズムの解明とがん幹細胞様形質誘導能の検証：HIF-1 活性を制御する新規遺伝子を探索し、HIF-1 活性の制御と幹細胞様形質誘導能、治療抵抗性獲得機構の全容を解明する。これを基盤に新たな治療標的の同定を図る。

**研究テーマ 3.** 治療抵抗性ががん細胞を可視化するイメージングプローブの開発：「低酸素・低 pH 環境下で特異的に蛍光色素を活性化する独自の技術」、および「がんに集積するナノキャリアー」を組み合わせて活用し、悪性固形腫瘍をイメージングするプローブを開発する。

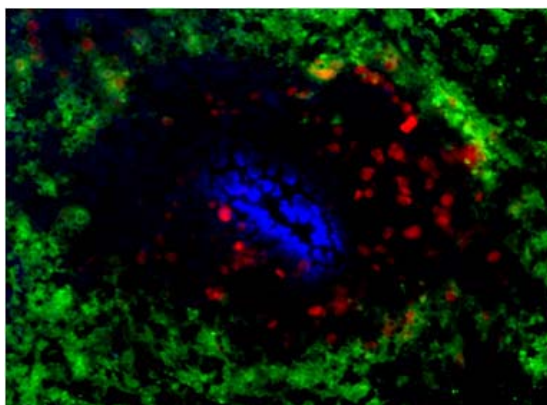
### 5. 研究成果・波及効果

#### 【研究成果】

**研究テーマ 1.** 生体光イメージングによる治療抵抗性分画の同定と動態解析：低酸素誘導因子 1(HIF-1) 依存的に Cre-ER<sup>T2</sup> を発現する独自の遺伝子を活用して、移植腫瘍内の低酸素がん細胞に光標識を導入する実験系を確立、放射線治療後のがんの再発を担う細胞を同定すべく、光イメージング実験を実施した。その結果、HIF-1 の活性が低い低酸素がん細胞(HIF-1 陰性低酸

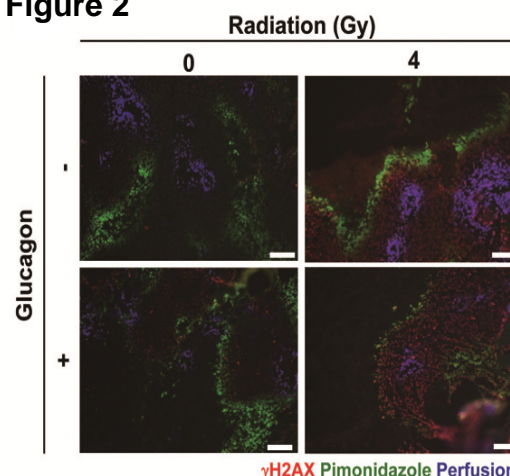
素がん細胞)が HIF-1 陽性低酸素がん細胞と比較して放射線治療を有意に生き残ること、そして生き残った HIF-1 陰性細胞が放射線治療後に HIF-1 活性を獲得、腫瘍血管に移動し(Fig. 1)、がんの再発を導くというメカニズムを解明した(Harada et al. *Nature Communications*. 2012.)。

Figure 1



放射線治療を生き延びた HIF-1 陰性低酸素がん細胞(赤)は、HIF-1 活性を獲得、これを引き金に腫瘍血管(青)方向に向かって移動し、がんの再発を導く。Harada et al. *Nature Communications*. 2012.

Figure 2



HIF-1 陰性低酸素がん細胞(緑)は放射線による DNA 障害を受けにくい(右上)、グルカゴンの投与によって HIF-1 活性が亢進、p27<sup>Kip1</sup> の発現を介して 細胞周期が放射線感受性 G1 期で停止すると、放射線障害(赤)を受けた(右下)。Zhu et al. *Oncogene*. 2013.

次に我々は、HIF-1 陰性低酸素がん細胞が放射線抵抗性を獲得する分子機構を解明すべく、研究を行った。その結果、腫瘍血管から 70 $\mu$ m 程度離れて存在する低酸素領域には十分なグルコースが行き届かず、HIF-1 活性が低下することを見出した。これに伴って、HIF-1 下流の細胞周期制御因子 p27<sup>Kip1</sup> の発現量が低下し、細胞周期が放射線感受性の G1 期から、放射線抵抗性の S 期に進行することが明らかになった。免疫組織染色によって、腫瘍内の壊死領域に接して存在する HIF-1 陰性低酸素がん細胞が S 期にあることを確認した。血糖値を増加させる作用を持つグルカゴンを担がんマウスに持続投与すると、当該 HIF-1 陰性低酸素がん細胞が HIF-1 活性を獲得するようになり、放射線感受性も向上することを確認した(Fig. 2)。以上、低酸素応答機構・細胞周期制御系・DNA 損傷応答機構の 3 者が相俟って、HIF-1 陰性低酸素がん細胞が放射線抵抗性を獲得する機序を解明することが出来た(Zhu et al. *Oncogene*. 2013)。また、HIF-1 を中心とする低酸素環境への適応応答機構が、がんの転移の亢進にも重要な役割を担っていることを突き止めた(Zhao et al. *Scientific Reports*. 2014.)。

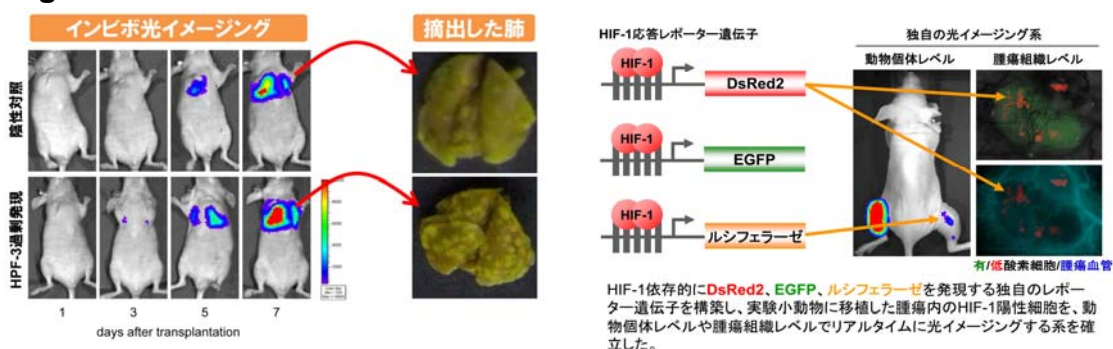
以上の研究により、研究テーマ 1 の当初の計画は達成したが、研究をさらに発展させるために以下の研究を実施した。まず、本研究で確立した HIF-1 依存的 Cre-loxP システムを利用して、遺伝子改変マウスを樹立した。このマウスと自然発がんマウスとを掛けあわせ、免疫組織染色実験とインビボ光イメージング実験を実施する系を確立した。これにより、移植腫瘍と比較してより臨床病態に近い自然発症がん内部で、治療抵抗性に関わる低酸素がん細胞が何処に局在し、腫瘍増殖過程や放射線治療後にどのような動態を示すのかを解明することが可能になった。

研究テーマ 2. 低酸素環境における HIF-1 活性制御メカニズムの解明: 『(1)HIF-1 依存性プロモ

ーター5HREp の制御下でブラストシジン耐性遺伝子 *bsd* を発現する人工遺伝子を構築し、(2)これをゲノム DNA 中に安定に組み込んだ細胞株を樹立、そして(3)当該細胞株に cDNA ライブラリーを導入して、(4)通常酸素条件下でブラストシジン耐性を示すコロニーを選択する』という新規 HIF-1 活性化因子をスクリーニングする系を確立した。

この系を用いて HIF-1 を活性化する 3 つの新規遺伝子を同定することに成功した(以降 HPF-1,2,3)。本研究で確立した HIF-1 転写活性化能(Fig. 3 右)、HIF-1 $\alpha$ タンパク質の安定性、HIF-1 $\alpha$ 遺伝子のプロモーター活性、HIF-1 $\alpha$ 遺伝子の翻訳開始活性の夫々を定量出来るルシフェラーゼアッセイ系を活用して、HPF-1,2,3 が HIF-1 を活性化するメカニズムに迫った。そして、「HPF-1 が、HIF-1 $\alpha$ タンパク質の分解に必要な $\alpha$ -ケトグルタル酸の量を低下させて HIF-1 を活性化、そしてグルコース代謝系を調整し、腫瘍増殖の亢進を導くこと」、「HPF-2 が、HIF-1 $\alpha$ タンパク質を脱ユビキチン化することによって安定化し、がん細胞の転移能を亢進すること(Fig. 3 左)」、「HPF-3 が、HIF-1 $\alpha$  mRNA の合成(転写)を活性化して、腫瘍血管新生を誘導すること」を解明した。また、これら HPFs の活性化によって幹細胞様形質が誘導されることを示唆するデータを得、当初の目標を達成した(Ohnishi et al. *Int J Oncol.* in press)。

**Figure 3**

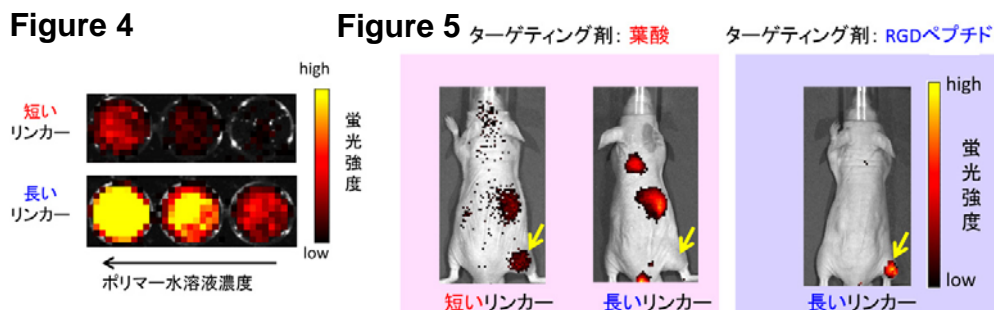


以上の研究により、研究テーマ 2 の当初の計画は達成したが、研究をさらに発展させるために以下の研究を実施した。すなわち、京都大学倫理委員会の承認の下、がん患者の腫瘍サンプルを入手して免疫組織染色実験を実施、HPF-1 と HPF-2 の腫瘍内発現量がいずれも HIF-1 $\alpha$ 発現量と相関し、さらに乳がん患者と肺がん患者の生命予後不良とも相関することを確認した(Goto et al. *Nat Commun.* in revision; Zeng et al. *Submitted*)。また、HPFs 阻害剤の探索研究に着手、NEXT プログラム開始時の予定を大幅に上回る成果を得た。

**研究テーマ 3. 治療抵抗性がん細胞を可視化するイメージングプローブの開発:** 「任意の蛍光色素を酸素存在下で不活性化し、逆に低酸素環境下で活性化させる特性を持つ官能基」を活用して、各種の近赤外蛍光色素に低酸素誘導性を付加した。培養細胞を一連の低酸素プローブ候補物質で処理して蛍光強度を観察することで、有用な蛍光色素を絞り込むことが出来た。一方、蛍光色素を腫瘍部位に効率良くデリバリーするためのナノ粒子として、各種の「両親媒性高分子型イメージングプローブ」を創出、色素分子を有するユニットの配置と、主鎖-色素間のリンカー長を調節することで、最大の蛍光量を得ることに成功した(Fig. 4)。各種の腫瘍集積ドメインを用いて比較



検討した結果、環状 RGD ペプチドを用いた場合にプローブの腫瘍集積能が最大になり、インビロイメーシングにおいて良好なイメージング像を得ることに成功した (Fig. 5; Mike et al. *Small*. 2011; Miki et al. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2011 等)。



ナノ粒子のサイズを最適化し、最終開発候補物質とすることを目的に研究を実施した。径の大きいプローブ ( $\phi 160-170\text{nm}$ ) は血中滞留性の増大によって緩やかに腫瘍に集積するものの肝集積が認められた。逆に径の小さいもの ( $\phi 20-25\text{nm}$ ) は、速やかかつ特異的に腫瘍に集積することが分かった (Miki et al. *Small*. in press)。以上、低酸素応答性を担う官能基の最適化、色素分子を有するユニットの配置、主鎖-色素間のリンカー長、さらに active-targeting agent の最適化、ナノ粒子径の最適化を指標に、当初の目的通りにイメージング剤開発候補物質の創出に成功した。

**【波及効果】**

(1) がん関連分野の進展への寄与: がんの再発と遠隔転移は、がん治療において克服すべき最大の課題である。本研究で現在までに得られた成果は、その解決に向けた礎として、今後以下の様な発展に寄与すると期待される。まず、本研究によって、がんの再発と遠隔転移を防ぐ上で治療標的とすべき細胞群を同定することが出来た。これはがん研究において 50 年来の謎であった「がんの再発を担う細胞群の局在」を明らかにした成果として、大きなインパクトがある。「当該細胞群の局在を描出し、そこに高線量の放射線を集中照射する」という新規治療法の確立に繋がる。この新規治療法を確立するためには、今後イメージング機器と放射線治療装置を高精度化することが求められるが、本研究の成果によって、これらの機器が将来的に備えるべきスペックが具体的に提示されたことも、大きな波及効果のある成果として特筆されるべきである。また、本研究によって我々は、HIF-1 を活性化する 3 つの新規遺伝子ネットワークを同定した。HIF-1 は、①がん細胞特異的な糖代謝経路、②浸潤・転移、③血管新生を担う特性から、長く治療標的として認識されているため、本研究によってその活性化機構が見出されたことは、新たな治療標的を提示したという意味において、今後の抗がん剤開発に大きなインパクトを与える。HPFs-HIF-1 経路の発見は、生体の酸素恒常性維持に関わる生理学分野、基礎生物学分野にも波及効果がある。

超高齢化社会を迎える日本では、低侵襲で高齢者に優しい放射線治療を受けるがん患者の数が急激に増加すると予想されている。がんの放射線治療抵抗性機構の解明や再発源の同定という画期的な研究成果が礎となって、今後、がんの放射線治療に関わる諸問題が解決されることになろう。国民の 3 人に 1 人ががんで亡くなるという状況の中、本研究の成果が、①国民病とも言えるがんの克服、②医療費の削減という、社会的・経済的問題の解決に繋がる事が期待される。

## 6. 研究発表等

雑誌論文 計 30 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 22 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zhao T, Zhu Y, Morinibu A, Kobayashi M, Shinomiya K, Itasaka S, Yoshimura M, Guo G, Hiraoka M, <b>*Harada H</b>. HIF-1-mediated metabolic reprogramming reduces ROS levels and facilitates the metastatic colonization of cancers in lungs. <b>Scientific Reports</b>. 4:3793. 2014. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24452734">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24452734</a> (ISSN online: 2045-2322)</li> <li>2. Gaowa A, Horibe T, Kohno M, Sato K, <b>Harada H</b>, Hiraoka M, Tabata Y, Kawakami K. Combination of hybrid peptide with biodegradable gelatin hydrogel for controlled release and enhancement of anti-tumor activity in vivo. <b>J Control Release</b>. 176:1-7. 2014. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378440">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378440</a></li> <li>3. Fujita M, Sasanuma H, Yamamoto KN, <b>Harada H</b>, Kurosawa A, Adachi N, Omura M, Hiraoka M, Takeda S, Hirota K. Interference in DNA replication can cause mitotic chromosomal breakage unassociated with double-strand breaks. <b>PLoS ONE</b>. 8:e60043. doi: 10.1371/journal.pone.0060043. 2013. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23573231">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23573231</a> (ISSN: 1932-6203)</li> <li>4. Zhu Y, Zhao T, Itasaka S, Zeng L, Yeom CJ, Hirota K, Suzuki K, Morinibu A, Shinomiya K, Ou G, Yoshimura M, Hiraoka M, <b>*Harada H</b>. Involvement of decreased hypoxia-inducible factor 1 activity and resultant G1-S cell cycle transition in radioresistance of perinecrotic tumor cells. <b>Oncogene</b>. 32:2058-2068.2013. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710721">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710721</a> (ISSN: 0950-9232)</li> <li>5. Yoshimura M, Itasaka S, <b>Harada H</b>, Hiraoka M. Microenvironment and radiation therapy. <b>Biomed Res Intl</b>. 2013: 685308-685320. 2013. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509762">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23509762</a> (ISSN: 2314-6141 online)</li> <li>6. <b>*Harada H</b>, Inoue M, Itasaka S, Hirota K, Morinibu A, Shinomiya K, Zeng L, Ou G, Zhu Y, Yoshimura M, McKenna WG, Muschel RJ, Hiraoka M. Cancer cells that survive radiation therapy acquire HIF-1 activity and translocate towards tumour blood vessels. <b>Nature Communications</b>. 3:783 doi: 10.1038/ncomms1786. 2012. <a href="http://www.nature.com/ncomms/journal/v3/n4/full/ncomms1786.html">http://www.nature.com/ncomms/journal/v3/n4/full/ncomms1786.html</a> (ISSN(online) 2041-1723)</li> <li>7. Yeom CJ, Goto Y, Zhu Y, Hiraoka M, <b>*Harada H</b>. Microenvironments and Cellular Characteristics in the Micro Tumor Cords of Malignant Solid Tumors. <b>Int J Mol Sci</b>. 13:13949-13965. 2012. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23203043">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23203043</a> (ISSN: 1422-0067)</li> <li>8. Miki K, Nakano K, Matsuoka H, Yeom CJ, <b>Harada H</b>, Hiraoka M, Ohe K. Amphiphilic Brush-Like Copolymers Involving Hydrophobic Amino Acid- and Oligopeptide-Side Chains for Optical Tumor Imaging In Vivo. <b>Bull Chem Soc Jpn</b>. 85:1277-1286. 2012. <a href="http://www.csi.jp/journals/bcsi/bc-cont/b12dec/85_20120220.html">http://www.csi.jp/journals/bcsi/bc-cont/b12dec/85_20120220.html</a></li> <li>9. Kai S, Tanaka T, Daijo T, <b>Harada H</b>, Kishimoto S, Suzuki K, Takabuchi S, Takenaga K, Fukuda K, Hirota K. Hydrogen sulfide inhibits hypoxia- but not anoxia-induced hypoxia-inducible factor 1 activation in a von Hippel-Lindau- and mitochondria-dependent manner. <b>Antioxidant &amp; Redox Signaling</b>. 16: 203-216. 2012. <a href="http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2011.3882">http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/ars.2011.3882</a> (ISSN 1523-0864)</li> <li>10. <b>*原田浩</b>, 後藤容子, 井上実, 平岡真寛. 放射線治療における低酸素イメージングの有用性. <b>臨床放射線</b>.57:518-526. 2012</li> <li>11. Saha D, Dunn H, Zhou H, <b>Harada H</b>, Hiraoka M, Mason RP, Zhao D. In vivo bioluminescence imaging of tumor hypoxia dynamics of breast cancer brain metastasis in a mouse model. <b>Journal of Visualized Experiments</b>. (56), e3175,</li> </ol>
----------------	---



DOI: 10.3791/3175. 2011.  
<http://www.jove.com/video/3175/in-vivo-bioluminescence-imaging-of-tumor-hypoxia-dynamics-of-breast-cancer-brain-metastasis-in-a-mouse-model>

12. Miki K, Oride K, Kimura A, Kuramochi Y, Matsuoka H, **Harada H**, Hiraoka M, Ohe K. Influence of side chain length on fluorescence intensity of ROMP-based polymeric nanoparticles and their tumor specificity in in vivo tumor imaging. *Small*. 7: 3536-3547. 2011.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sml.201101637/abstract> (ISSN 1613-6810)

13. Yeom CJ, Zeng L, Zhu Y, Hiraoka M, **\*Harada H**. Strategies to assess hypoxic/HIF-1-active cancer cells for the development of innovative radiation therapy. *Cancers*. 3: 3610-3631. 2011.  
<http://www.mdpi.com/2072-6694/3/3/3610/> (ISSN 2072-6694)

14. **\*Harada H**. How can we overcome tumor hypoxia in radiation therapy? *Journal of Radiation Research*. 52: 545-556. 2011.  
[http://www.istage.jst.go.jp/article/jrr/52/5/52\\_545/article](http://www.istage.jst.go.jp/article/jrr/52/5/52_545/article) (ISSN 0449-3060)

15. Daijo H, Kai S, Tanaka T, Wakamatsu T, Kishimoto S, Suzuki K, **Harada H**, Takabuchi S, Adachi T, Fukuda R, Hirota K. Fentanyl activates hypoxia-inducible factor 1 in neural SH-SY5Y cells and mice under non-hypoxic conditions in a m-opioid receptor-dependent manner. *European Journal of Pharmacology*. 667: 144-152. 2011.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299911007199> (ISSN 0014-2999)

16. Miki K, Kimura A, Oride K, Kuramochi Y, Matsuoka H, **Harada H**, Hiraoka M, Ohe K. High-contrast fluorescence tumor imaging in vivo utilizing nanoparticles of amphiphilic dual brush-like copolymers produced by ROMP and click reaction. *Angewandte Chemie International Edition*. 50: 6567-6570. 2011.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201101005/abstract> (ISSN 1433-7851)

17. Maki T, Ihara M, Fujita Y, Nambu T, **Harada H**, Ito H, Nakao K, Tomimoto H, Takahashi R. Axiogenic roles of adrenomedullin through VEGF induction. *NeuroReport*. 22: 442-427. 2011.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21558971> (ISSN 0959-4965)

18. **\*Harada H**. Gene Therapy Strategy for Tumor Hypoxia. *Targets in Gene Therapy*. 11: 185-200. 2011.  
<http://www.intechopen.com/books/targets-in-gene-therapy/gene-therapy-strategy-for-tumour-hypoxia>

19. Makino A, **Harada H**, Okada T, Kimura H, Amano H, Saji H, Hiraoka M, Kimura S. Effective encapsulation of a new cationic gadolinium chelate into apoferritin and its evaluation as an MRI contrast agent. *Nanomedicine*. 7:638-646. 2011  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963411000190> (ISSN 1549-9634)

20. Maki T, Ihara M, Fujita Y, Nambu T, Miyashita K, Yamada M, Washida K, Nishio K, Ito H, **Harada H**, Yokoi H, Arai H, Itoh H, Nakao K, Takahashi R, Tomimoto H. Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice. *Stroke*. 42: 1122-1128. 2011.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maki+T+1122> (ISSN 0039-2499)

21. Cilek MZ, Hirohata S, Hatipoglu OF, Ogawa H, Miyoshi T, Inagaki J, Ohtsuki T, **Harada H**, Kamikawa S, Kusachi S, Ninomiya Y. AHR, a novel acute hypoxia-response sequence, drives reporter gene under hypoxia in vitro and in vivo. *Cell Biol Int*. 35: 1-8. 2011.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20795945> (ISSN 1065-6995)

	<p>22. *<u>原田浩</u>、平岡真寛. がんに対する高精度放射線治療法の確立を見据えた低酸素イメージングの方向性. <b>PETジャーナル</b>.15: 41-43. 2011.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計6件</p> <p>23. 小林稔, *<u>原田浩</u>. 低酸素ストレスとHIF. <b>生化学</b>. 85:187-195. 2013.</p> <p>24. *<u>原田浩</u>. 光イメージングによる低酸素がん細胞の移植腫瘍内動態解析. <b>放影響ニュース</b>. 75:6-7. 2013.</p> <p>25. *<u>原田浩</u>. 第72回 日本癌学会学術総会印象記. <b>JASTRO Letter</b>. 110: 34-35. 2013.</p> <p>26. *<u>原田浩</u>. がんの再発機構が示すPETイメージングの方向性. <b>Isotope News</b>. 703:2-7. 2012.</p> <p>27. *<u>原田浩</u>. HIFとその調節系. <b>日本臨牀</b>. 増刊号. 分子標的薬. 113-118. 2012.</p> <p>28. 田邊一仁、<u>原田浩</u>、平岡真寛、西本清一. 細胞内還元反応を活用した低酸素環境イメージング. <b>実験医学</b>. 30:89-95.2012.</p> <p>(未掲載: <i>in press</i>) 計2件</p> <p>29. Miki K, Hashimoto H, Inoue T, Matsuoka H, <u>Harada H</u>, Hiraoka M, Ohe K. Sonication-Induced Formation of Size-Controlled Self-Assemblies of Amphiphilic Janus-Type Polymers as Optical Tumor Imaging Agents. <b>Small</b>. <i>in press</i>. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729486">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729486</a> (ISSN 1613-6829)</p> <p>30. Ohnishi K, Tani T, Bando S, Kubota N, Fujii Y, Hatano O, <u>Harada H</u>. Plastic induction of CD133AC133-positive cells in the microenvironment of glioblastoma spheroid. <b>Int J Oncol</b>. <i>in press</i>.</p>
<p>会議発表 計50件</p>	<p>専門家向け 計45件</p> <p>1. Goto Y, Hiraoka M, <u>Harada H</u>. UCH-L1 functions in distant tumor metastasis as a deubiquitinating enzyme for HIF-1alpha. 第16回 癌治療増感研究シンポジウム Feb 7-8. 2014. 国際癌治療増感研究協会主催. [一般口演]</p> <p>2. <u>原田浩</u>. 放射線腫瘍学における分子生物学的実験法. 日本放射線腫瘍学会 第4回生物学セミナー. Jan. 25. 2014. 日本放射線腫瘍学会主催. [招待教育講演]</p> <p>3. <u>Harada H</u>, Hiraoka M. Cancer cells that survive radiation therapy acquire HIF-1 activity and translocate towards tumor blood vessels. Keystone Symposia. Sensing and Signaling of Hypoxia: Interfaces with Biology and Medicine. Jan 10. 2014. Keystone Symposia 主催. [ポスター発表]</p> <p>4. Goto Y, Hiraoka M, <u>Harada H</u>. UCH-L1 functions in distant tumor metastasis as a deubiquitinating enzyme for HIF-1alpha. Keystone Symposia. Sensing and Signaling of Hypoxia: Interfaces with Biology and Medicine. Jan 10. 2014. Keystone Symposia 主催. [ポスター発表]</p> <p>5. <u>原田浩</u>、Zeng L、小林稔、後藤容子、広田喜一、南嶋洋司、平岡真寛. Aberrant expression of IDH3alpha promotes HIF-1-mediated aerobic glycolysis and angiogenesis and consequently enhances tumor growth. 第11回がんとハイポキシア研究会. Dec 12-13. 2013. がんとハイポキシア研究会主催. [招待講演]</p> <p>6. 後藤容子、Zeng L、谷本圭司、鳥井雅恵、戸井雅和、平岡真寛、<u>原田浩</u>. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) provides a therapeutic opportunity to suppress cancer metastasis as a deubiquitinating enzyme for HIF-1alpha. 第11回がんとハイポキシア研究会. Dec 12-13. 2013. がんとハイポキシア研究会主催. [ポスター発表]</p> <p>7. <u>原田浩</u>. 新規低酸素誘導性因子1(HIF-1)活性化因子の機能解析と治療標的としての有用性. 京都大学医学部附属病院 呼吸器外科セミナー. Dec. 9. 2013. 京都大学医学部附属病院呼吸器外科主催. [招待講演]</p> <p>8. <u>原田浩</u>. 低酸素バイオロジーに基づく放射線治療の新展開. 北里大学がんプロセミナー. Nov. 23. 2013. 北里大学がんプロフェッショナル養成プラン主催. [招待講演]</p> <p>9. <u>原田浩</u>. 放射線生物学・最近の話題. 第26回 日本放射線腫瘍学会学術総会. Oct. 19. 2013. 日本放射線腫瘍学会主催. [教育講演]</p>

	<p>10. <b>原田浩</b>. 低酸素がん細胞を治療標的とする根拠. 第 56 回日本放射線影響学会. Oct. 18. 2013. 日本放射線影響学会主催. [招待講演・座長]</p> <p>11. <b>Harada H</b>. Molecular Mechanism behind Tumor Radioresistance; Lessons from Hypoxia Biology. The 72nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Symposium #22: Toward the Improvement of Radiotherapy: Applications from the Molecular Biological Points of View. Oct 3-5. 2013. 日本癌学会主催. [招待講演]</p> <p>12. 三木康嗣、橋本弘樹、井上達広、松岡秀樹、<b>原田 浩</b>、平岡真寛、大江浩一. 両親媒性 Janus ブラシ状ポリマーが形成する球状自己集合体の粒径制御と光腫瘍イメージングへの応用. 第 63 回高分子討論会. Sep 25. 2013. 日本高分子学会主催. [ポスター発表]</p> <p>13. <b>Harada H</b>, Zhu Y, Hiraoka M. Involvement of decreased HIF-1 activity and resultant G1-S cell cycle transition in radioresistance of perinecrotic tumor cells. The 59<sup>th</sup> Annual Meeting of Radiation Research Society. Sep 16. 2013. Radiation Research Society 主催. [ポスター発表]</p> <p>14. <b>原田浩</b>. 低酸素バイオロジーで迫るがんの放射線抵抗性機構の解明. 第 42 回放射線による制癌シンポジウム. Jul. 5. 2013. 日本放射線腫瘍学会生物部会主催. [招待講演]</p> <p>15. 井上実、朱宇熹、板坂聡、吉村通央、平岡真寛、<b>原田浩</b>. HIF-1 陰性低酸素がん細胞は S 期細胞周期移行により放射線抵抗性を獲得する. 第 19 回国際癌治療増感研究会. Jun 8. 2013. 国際癌治療増感研究協会主催. [ポスター発表]</p> <p>16. 小林稔、曾麗華、後藤容子、井上実、板坂聡、吉村通央、平岡真寛、<b>原田浩</b>. IDH3 は HIF-1alpha を安定化して腫瘍増殖を亢進する. 第 19 回国際癌治療増感研究会. Jun 8. 2013. 国際癌治療増感研究協会主催. [ポスター発表]</p> <p>17. <b>Harada H</b>, Zhao T, Zhu Y, Itasaka S, Hiraoka M. HIF-1 mediates metabolic reprogramming and supports distant tumor metastases. 第 19 回国際癌治療増感研究会. Jun 8. 2013. 国際癌治療増感研究協会主催. [招待講演]</p> <p>18. <b>Harada H</b>. Molecular Mechanism behind Tumor Recurrence after Radiation Therapy; Lessons from Hypoxia Biology. The 3rd Asian Congress of Radiation Research. May 13. 2013. Asian Association for Radiation Research 主催. [招待講演・座長]</p> <p>19. <b>原田浩</b>. 新規 HIF-1 活性化因子の治療標的としての有用性. 第 15 回癌治療増感研究シンポジウム. Feb. 9-10. 2013. 奈良. 国際がん治療増感研究協会主催. [招待講演]</p> <p>20. <b>原田浩</b>. IDH3 は HIF-1<math>\alpha</math> を安定化して腫瘍増殖を亢進する. 第 10 回がんハイポキシア研究会. Dec 7. 2012. 横浜. がんハイポキシア研究会主催. [ポスター発表]</p> <p>21. <b>原田浩</b>. 放射線腫瘍学における低酸素バイオロジー. 東京医科歯科大学キャンサーボード特別講演. Oct. 18. 2012. 東京. 東京医科歯科大学キャンサーボード主催. [招待講演]</p> <p>22. <b>Harada H</b>. Cancer cells that acquire HIF-1 activity after radiation therapy predominantly cause local tumor recurrence. Radiation Research Society. Sep 30. 2012. 米国領プエルトリコ. 米国 Radiation Research Society 主催. [ポスター発表]</p> <p>23. <b>原田浩</b>. 放射線腫瘍学と低酸素バイオロジーの接点. 大阪大学第 11 回放射線治療セミナー(がんプロフェッショナル養成プラン特別講演). Sep 23. 2012. 大阪. 大阪大学がんプロフェッショナル養成プラン主催. [招待講演]</p> <p>24. <b>Harada H</b>. Cancer cells that acquire HIF-1 activity after radiation therapy predominantly cause local tumor recurrence; -An optical imaging research-. 日本癌学会における international session. Sep. 19. 2012. 札幌. 日本癌学会主催. [招待講演]</p> <p>25. <b>原田浩</b>. HIF-1 陰性低酸素がん細胞は S 期への細胞周期の移行により放射線抵抗性を獲得する. 第 55 回日本放射線影響学会学術総会. Sep 6. 2012. 仙台. 日本放射線影響学会主催. [招待講演・座長]</p> <p>26. <b>原田浩</b>. がん細胞の動きを見る. 京都大学基礎物理学研究所主導研究会. Aug. 8. 2012. 京都. 京都大学基礎物理学研究所主催. [招待講演]</p> <p>27. <b>Harada H</b>. Molecular Mechanisms behind Tumor Recurrence after Radiation Therapy; Lessons from Hypoxia Biology. the 31<sup>st</sup> Sapporo International Cancer</p>
--	---

	<p>Symposium 2012. Sapporo. July. 23-24. 2012. Sapporo Cancer Seminar Foundation 主催. [招待講演]</p> <p>28. <b>原田浩</b>. HIF-1 陰性低酸素がん細胞は S 期への細胞周期の移行により放射線抵抗性を獲得する. 第 18 回国際がん治療増感研究会総会. 大阪. Jun 9. 2012. 国際癌治療増感研究協会主催. [一般口頭発表]</p> <p>29. <b>原田浩</b>. Molecular Mechanism behind Tumor Recurrence after Radiation Therapy. 京都大学大学院医学研究科・再生医療臓器再建医学コースミーティング. May 11. 2012. 京都. 京都大学大学院医学研究科大学院コース主催. [招待講演]</p> <p>30. <b>原田浩</b>. 放射線治療後のがん再発機構の解明とその克服 -低酸素バイオロジーと放射線腫瘍学の接点-. 公益財団法人 中山がん研究所 平成 23 年度 消化器疾患プロジェクトシンポジウム 特別講演. Feb. 25. 2012. 公益財団法人中山がん研究所主催. [特別講演]</p> <p>31. <b>Hiroshi Harada</b>. Cancer cells that obtain HIF-1 activity after radiotherapy cause local tumor recurrence through translocation toward tumor vasculatures. Keystone Symposia. Banff, Canada. Feb 13. 2012. Keystone Symposia 主催. [ポスター発表]</p> <p>32. <b>原田浩</b>. 低酸素細胞を標的としたアプローチ. 第 14 回国際癌治療増感研究シンポジウム -新たながん治療の可能性と展望-. Feb. 10-11. 2012. 国際癌治療増感研究協会主催. [招待講演]</p> <p>33. <b>Hiroshi Harada</b>. Functions of HIF-1 in Tumor Recurrence after Radiation Therapy. 2nd International Symposium for CPLS-ICDO Program, Kyoto University. Kyoto. Feb. 1. 2012. 京都大学主催. [招待講演]</p> <p>34. <b>原田浩</b>. 放射線治療後のがん再発機構の解明とその克服 -低酸素バイオロジーと放射線腫瘍学の接点-. 富山大学大学院 医学歯薬学研究部 放射線基礎医学セミナー、分子放射線腫瘍学特論. Dec. 2. 2011. 富山大学主催. [招待講演]</p> <p>35. <b>原田浩</b>. 放射線治療後のがん局所再発における hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) の機能. 53 回 日本放射線影響学会学術総会. シンポジウム. 低酸素バイオロジーに基づく放射線生物学・放射線腫瘍学の新展開. Nov. 18. 2011. 日本放射線影響学会主催. [招待講演]</p> <p>36. <b>原田浩</b>. 放射線治療後の腫瘍局所再発における腫瘍低酸素と HIF-1 の役割. 京都府立医科大学 細胞生理学教室セミナー. Oct. 19. 2011. 京都府立医科大学主催. [招待講演]</p> <p>37. <b>原田浩</b>. HIF-1-mediated metabolic switch is responsible for distant tumor metastasis to lungs. 第 70 回 日本癌学会学術総会. 名古屋国際会議場. Oct 3. 2011. 日本癌学会主催. [一般口頭発表]</p> <p>38. <b>原田浩</b>. 放射線治療後のがん再発機構の解明とその克服 -低酸素バイオロジーと放射線腫瘍学の接点- 名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科 田上研究室(クロマチン制御学)セミナー. Sep. 30. 2011. 名古屋市立大学田上研究室主催. [招待講演]</p> <p>39. <b>原田浩</b>. HIF-1 イメージングによるがんの放射線抵抗性機構の解析. 東京医科歯科大学・キャンサーボードセミナー/特別講義. Sep. 15. 2011. 東京医科歯科大学主催. [招待講演]</p> <p>40. <b>Harada H</b>. Molecular Mechanism behind HIF-1-mediated Radioresistance and Postirradiation Recurrence of Malignant Solid Tumors. 14th International Congress of Radiation Research 2011. Warsaw. Aug. 27-Sep. 3. 2011. International Association for Radiation Research 主催. [招待講演、座長]</p> <p>41. <b>原田浩</b>. 光イメージングで迫る腫瘍低酸素がん細胞の動態とがん再発への寄与. 第 23 回 日本化学会 生体機能関連化学部会サマースクール. 広島. Jul. 22-23. 2011. 日本化学会主催. [招待講演]</p> <p>42. <b>原田浩</b>. 光イメージングとトラッキングで迫る腫瘍低酸素のダイナミクスと治療抵抗性への影響. 第 44 回 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会. 京都. Jul. 14-15. 2011. 日本整形外科学会主催. [招待講演]</p>
--	---

	<p>43. <b>原田 浩</b>. HIF-1 活性化因子 HIF-1-Promoting Factor (HPF)の治療標的としての可能性. 第 17 回国際がん治療増感研究会総会. 仙台. Jun 25. 2011. 国際癌治療増感研究協会主催. [一般口頭発表]</p> <p>44. <b>原田 浩</b>.「腫瘍内低酸素・HIF-1・放射線治療抵抗性に迫る光イメージング技術」. 京都大学 産学連携推進機構セミナー. 京都. Feb. 25. 2011. 京都大学芝蘭会主催. [招待講演]</p> <p>45. <b>原田 浩</b>. 放射線生物学的視点で迫る「腫瘍低酸素・放射線抵抗性・がん再発の時空間関係」. 第 13 回 国際癌治療増感シンポジウム. 奈良. Feb. 11-12. 2011. 国際癌治療増感研究協会主催. [招待講演]</p> <p>一般向け 計 5 件</p> <p>1. <b>原田 浩</b>. 放射線治療抵抗性がん細胞の腫瘍内局在・動態の解明とイメージング プローブの開発. FIRST EXPO 2014. Feb 28. 2014. [ポスター発表]</p> <p>2. <b>Harada H</b>. Metabolic Reprogramming of Cancer Cells; a Rational Target for the Diagnosis and Treatment of Cancers. FIRST Joint International Symposium; Overcoming Intractable Cancer-a new path to the future. Feb. 24. 2014. (一般向けの同時通訳付き) [招待講演]</p> <p>3. <b>原田 浩</b>、平岡真寛. 分子画像×動態追尾=究極の放射線治療. 京都大学アカデミックデイ 2013 -京都大学の研究者とあなたで語り合う日-. Dec 21. 2013. [座談会]</p> <p>4. <b>原田 浩</b>. 『研究者の〇〇の話』. 出張京都大学アカデミックデイ. Mar 16-17. 2013. 科学技術フェスタ 2013@パルスプラザ京都. [対談]</p> <p>5. <b>原田 浩</b>、平岡真寛. サイエンスカフェ『分子画像 X 追尾技術 = 究極の放射線治療』. 京都大学アカデミックデー. Mar 10. 2012. 京都大学主催. [座談会]</p>
<p>図書 計 1 件</p>	<p>1. Yoshimura M, Hiraoka M, <b>*Harada H</b>. Molecularly based Chemoradiotherapy and High-Precision Radiotherapy. Tan D, Lynch H (eds). Principles of Molecular Diagnostics and Personalized Cancer Medicine. Lippincott Williams &amp; Milkins. Chapter 68: pp909-921. 2012.</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 5 件</p>	<p>(取得済み) 計 2 件</p> <p>1. 発明の名称: Novel gene construct formed by integrating reporter gene into hypoxia responsive promoter, and integrating oxygen dependent degradation domain upstream to gene, useful for evaluating pathological condition of ischemic disease. 発明者: Kondoh S, <b>Harada H</b>, Hiraoka M, Yamada S, Hood D 特許番号: JP5093776-B2 (12 Dec 2012)</p> <p>2. 発明の名称: Novel gene construct formed by integrating reporter gene into hypoxia responsive promoter, and integrating oxygen dependent degradation domain upstream to gene, useful for evaluating pathological condition of ischemic disease. 発明者: Kondoh S, <b>Harada H</b>, Hiraoka M, Yamada S, Hood D 特許番号: EP2498426-A1 (12 Sep 2012)</p> <p>(出願中) 計 3 件</p> <p>1. 発明の名称: 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: <b>原田 浩</b>、平岡真寛 出願人: 国立大学法人 京都大学 出願番号: <u>2013-521531</u> (本出願の元になったPCT出願番号:PCT/JP2012/064964) 移行日: 2013 年 12 月 10 日 出願国: 日本</p> <p>2. 発明の名称: 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: <b>原田 浩</b>、平岡真寛 出願人: 国立大学法人京都大学 出願日: 2012 年 6 月 12 日 出願番号: PCT/JP2012/064964</p> <p>3. 発明の名称: 新規抗腫瘍剤及び新規抗腫瘍剤のスクリーニング方法</p>

	<p>発明者: <b>原田浩</b>、平岡真寛          出願人: 国立大学法人京都大学          出願日: 2011年6月22日(国内)          出願番号: 特願 2011-138981(公告番号: WO2012176651 A1)</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 京都大学 医学部付属病院 放射線治療科 原田研究室ホームページ:  <a href="http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/">http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/</a></li> <li>2. NEXT プログラムによる研究成果を紹介するホームページ:  <a href="http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/NEXT%20Program.html">http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/NEXT%20Program.html</a></li> <li>3. 京都大学ホームページ内で研究成果を公表したページ:  <a href="http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2012/120418_1.htm">http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2012/120418_1.htm</a></li> <li>4. アウトリーチ活動の様子を報告したホームページ              2013年度「京都大学アカデミックデイ」における国民との対話実施状況の公開:  <a href="http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/20131221_Academicday.pdf">http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/20131221_Academicday.pdf</a>              2012年度「出張: 京都大学アカデミックデイ」における国民との対話実施状況の公開:  <a href="http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/Academic%20Day_2012_.pdf">http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/Academic%20Day_2012_.pdf</a>              2011年度「京都大学アカデミックデイ」における国民との対話実施状況の公開:  <a href="http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/Kyoto_ Univ_Academic_Day_120312.pdf">http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/Kyoto_ Univ_Academic_Day_120312.pdf</a></li> </ol>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>累積実施件数: 計5回</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. FIRST EXPO 2014・FIRST シンポジウム「科学技術が拓く2030年へのシナリオ」              URL: <a href="http://first-pg.jp/expo2014/">http://first-pg.jp/expo2014/</a>              実施日: 平成26年2月28日～3月1日              場所: ペルサール新宿グランド(東京都新宿区)              対象者: 広く一般国民(延べ来場者数327名)              内容: FIRST プログラムと NEXT プログラムがともに平成25年度で終了するにあたり、各研究者が進めてきた研究開発の内容、および成果を広く発信することを目的に開催された。FIRST プロジェクトの各研究者による研究概要や成果のプレゼンテーションをはじめ、有識者や著名人をゲストに迎えての特別セッション、研究を担う様々な立場の方をお招きしてパネルディスカッションを行う FIRST シンポジウム「科学技術が拓く2030年へのシナリオ」、NEXT プログラム研究者のポスター展示・意見交流会、FIRST の中心研究者と高校生や大学生等の若者と語り合う「FIRST サイエンスフォーラム」など、さまざまなイベントが複合的に実施された。</li> <li>2. FIRST Joint International Symposium; Overcoming Intractable Cancer-a new path to the future.              URL: <a href="http://www.c-linkage.co.jp/first-joint/">http://www.c-linkage.co.jp/first-joint/</a>              実施日: 平成26年2月24日～25日              場所: 札幌パークホテル              対象者: 広く一般国民(一般国民向けに同時通訳付き)              講演内容: Harada H. Metabolic Reprogramming of Cancer Cells; a Rational Target for the Diagnosis and Treatment of Cancers.              内容: FIRST プログラムに採択された「持続的発展を見据えた『分子追跡放射線治療装置』の開発」と「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」の共同国際シンポジウム。日本人の死因の第一位である「がん」の克服を目指して異なる方面から研究開発を進めてきた2課題が、持続的な発展を目指す方策の提言を行う事を目的としております。本 NEXT プログラムの研究課題が、がんの放射線治療抵抗性機構の解明を一つの目的としていることもあり、ジョイント開催となった。</li> <li>3. 京都大学アカデミックデイ 2013-京都大学の研究者とあなたで語り合う日-</li> </ol>



	<p>URL: <a href="http://www.kura.kyoto-u.ac.jp/event/19">http://www.kura.kyoto-u.ac.jp/event/19</a>            実施日: 平成 25 年 12 月 21 日            場 所: 京都大学百周年時計台記念館            対象者: 広く一般国民(延べ来場者数 529 名)            内 容: 市民や研究者、文系、理系を問わず、誰もが学問の楽しさ・魅力に気付くことができる「対話」の場となることを目指して開催された。科学・技術に関わる本学の研究者と国民が直接対話することで、本学の研究活動をわかりやすく説明するとともに、国民の声を本学における研究活動に反映させることも目的として開催された。当該アウトリーチ活動の様子を以下のホームページで公開した。  <a href="http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/20131221_Academicday.pdf">http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/20131221_Academicday.pdf</a></p> <p>4. 科学技術フェスタ『出張 京都大学アカデミックデイ』            実施日: 2013 年 3 月 16 日～17 日            場 所: 京都パルスプラザ            対象者: 広く一般国民(延べ来場者数 5,958 名)            内 容: 京都大学が出展した『出張 京都大学アカデミックデイ』と題するブースにおいて、「研究者の〇〇の話」とのタイトルで対談を行い、幼稚園のお子さんから一般社会人の方々などを対象に研究成果を噛み砕いて紹介した。また、研究者を身近に感じて頂くために、研究者の生活スタイルや考えていること等についても対談形式で紹介した。当該アウトリーチ活動の様子を以下のホームページで公開した。  <a href="http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/Academic%20Day_2012_.pdf">http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/Academic%20Day_2012_.pdf</a></p> <p>5. 科学技術フェスタ『京都大学アカデミックデイ』            実施日: 2012 年 3 月 10 日            場 所: 京都大学百周年時計台記念館            対象者: 広く一般国民(延べ来場者数 346 名)            内 容: 『分子画像 X 追尾技術 = 究極の放射線治療』と題するサイエンスカフェを実施した。研究成果を噛み砕いて紹介するとともに、多くの方が抱く「そもそも‘がん’や‘放射線治療’とは何なのか？」という疑問にお答えした。当該アウトリーチ活動の様子を以下のホームページで公開した。  <a href="http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/Kyoto_ Univ_Academic_Day_120312.pdf">http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/Kyoto_ Univ_Academic_Day_120312.pdf</a></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">    </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 5px;"> <span>2012 年 3 月 10 日</span> <span>2013 年 3 月 16 日</span> <span>2013 年 3 月 16 日</span> </div>
--	---

<p>新聞・一般雑誌等掲載 計 21 件</p>	<p>【新聞報道】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 朝日新聞(2012年4月18日 37面 放射線治療後 がん再発のワケ)</li> <li>2. 京都新聞(2012年4月18日 32面 再発原因がん細胞 特定!!)</li> <li>3. 産経新聞(2012年4月18日 28面 がん再発 原因解明 放射線治療 細胞移動し生存)</li> <li>4. 日刊工業新聞(2012年4月18日 19面 放射線治療後のがん再発 京大が機構解明 残存細胞が血管に移動)</li> <li>5. 日本経済新聞(2012年4月18日 46面 放射線治療後がん再発 特定の遺伝子が活発化 京大・仕組みを解明)</li> <li>6. 中日新聞(2012年4月18日 3面 放射線治療後のがん再発 血管へ移動し再発 京大解明)</li> <li>7. 毎日新聞(2012年4月24日 13面 放射線治療後のがん解明)</li> <li>8. 読売新聞(2012年4月24日夕刊 2面 がん再発 低酸素の影)</li> <li>9. メディカルトリビューン (2012年7月26日 33面 放射線治療後のがん再発メカニズムを解明)</li> </ol> <p>【インターネット版ニュース】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The Wall Street Journal: <a href="http://jp.wsj.com/Japan/node_428378">http://jp.wsj.com/Japan/node_428378</a></li> <li>2. Nature Publishing Group 注目の論文: <a href="http://www.natureasia.com/japan/highlights/details.php?id=1779">http://www.natureasia.com/japan/highlights/details.php?id=1779</a></li> <li>3. 朝日新聞: <a href="http://www.asahi.com/science/update/0417/OSK201204170077.html">http://www.asahi.com/science/update/0417/OSK201204170077.html</a></li> <li>4. 日本経済新聞: <a href="http://www.nikkei.com/news/category/article/g=96958A9C889DE6E2E7E3E7E4E0E2E3EAE2E6E0E2E3E09180EAE2E2E2">http://www.nikkei.com/news/category/article/g=96958A9C889DE6E2E7E3E7E4E0E2E3EAE2E6E0E2E3E09180EAE2E2E2</a></li> <li>5. 京都新聞: <a href="http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20120418-00000002-kyt-l26">http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20120418-00000002-kyt-l26</a></li> <li>6. 時事通信: <a href="http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20120418-00000004-iji-soci">http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20120418-00000004-iji-soci</a></li> <li>7. goo ニュース: <a href="http://news.goo.ne.jp/article/mycom/world/mycom_411123.html">http://news.goo.ne.jp/article/mycom/world/mycom_411123.html</a></li> <li>8. マイナビニュース: <a href="http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20120419-00000009-mycomj-sci">http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20120419-00000009-mycomj-sci</a></li> <li>9. 47 ニュース: <a href="http://www.47news.jp/medical/2012/04/post_20120418160007.php">http://www.47news.jp/medical/2012/04/post_20120418160007.php</a></li> <li>10. UNN 関西学生報道連盟: <a href="http://www.unn-news.com/news/201204193541">http://www.unn-news.com/news/201204193541</a></li> <li>11. 京都大学公式ホームページ: <a href="http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2012/120418_1.htm">http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2012/120418_1.htm</a></li> <li>12. (独)医薬基盤研究所ホームページ <a href="http://www.nibio.go.jp/news/2012/04/000408.html">http://www.nibio.go.jp/news/2012/04/000408.html</a></li> </ol>
<p>その他</p>	<p>【テレビ報道】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 韓国 KBS テレビ (2013年3月3日 KBSドキュメンタリー “Cancer”)</li> <li>2. 京都テレビ(4月18日 午前 11:50～京都新聞ニュース、午後 17:50～ 京都新聞ニュース)</li> </ol>

7. その他特記事項

1. 平成 25 年度 公益財団法人 放射線影響協会 放射線影響研究奨励賞を受賞した。受賞研究タイトルは「細胞の低酸素応答が放射線感受性に及ぼす影響の解析」。
2. 研究体制を整えるに当たっては、博士研究員を国際公募するとともに、海外からの大学院生に対しても広く門戸を開いた。結果的に本補助研究期間中に計 6 名の外国人が在籍し、本プロジェクトの推進において中心的な役割を果たした。研究室内のミーティングを全て英語で実施すること等により、日本人博士研究員や日本人大学院生の国際感覚を養い、英語力を向上させることにも繋がり、研究室を国際化するモデルを提示した。