

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)
実施状況報告書(平成22年度)**

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・ 学際融合教育研究推進センター 生命科学系キャリアパス形成ユニット ・ 講師
氏名	原田 浩

1. 当該年度の研究目的

<ol style="list-style-type: none"> 1. 放射線治療の効果を左右し得る要因を同定するために以降の研究で必要となる生物学的研究資材を準備する。 2. HIF-1 を活性化する新規遺伝子のスクリーニング法を確立し、HIF-1 による放射線抵抗性亢進機構に迫る準備を整える。HIF-1 の下流遺伝子のがん細胞の放射線抵抗性を遺伝子発現の如何なるレベルで調節しているのかを解明する。 3. 放射線治療に抵抗性を示す領域を可視化し得るイメージングプローブ候補化合物を創出する。

2. 研究の実施状況

<ol style="list-style-type: none"> 1. HIF-1 活性に依存してルシフェラーゼや蛍光蛋白質を発現するレポーター遺伝子をはじめとして、放射線治療の効果を左右し得る要因を可視化するためのレポーター遺伝子を各種の組み合わせでがん細胞株に安定導入した。移植腫瘍内で各パラメーターが如何なる時空間関係にあるのかを解析するための生物資源を準備した。また、腫瘍内低酸素細胞に光標識（タグ）を導入する技術を確立し、必要な生物学的資材を全て整えた。 2. HIF-1 を活性化する新規遺伝子のスクリーニング系を確立した。スクリーニング法を最適化する過程において、HIF-1 活性を“正”に制御する新規遺伝子を複数個見出すことに成功した。また、HIF-1 下流遺伝子の中から放射線抵抗性に関わる遺伝子を同定し、HIF-1 依存的に当該遺伝子の転写と、蛋白質安定性が亢進することを見出した。 3. 低酸素依存的に近赤外領域の蛍光を発するプローブのプロトタイプを準備した。
--

全ての研究項目に置いて当初の目的を達成するとともに、項目 2 に関しては予定を上回る進捗を得た。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

雑誌論文 計 5 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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. <i>Cell Biol Int</i>. 35: 1-8. 2011. <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載: in press) 計 4 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Maki T, Ihara M, Fujita Y, Nambu T, Harada H, Ito H, Nakao K, Tomimoto H, Takahashi R. Aigiogenic roles of adrenomodulin through VEGF induction. <i>NeuroReport</i>. in press. 2. *Harada H. Gene Therapy Strategy for Tumor Hypoxia. <i>Targets in Gene Therapy</i>. in press. 3. 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 apoferitin and its evaluation as a MRI contrast agent. <i>Nanomedicine</i>. in press. 4. 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 adrenomedulin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice. <i>Stroke</i>. in press.
会議発表 計 2 件	<p>専門家向け 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 原田 浩.「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. 2. 原田 浩. 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. <p>一般向け 計 0 件</p>
図書 計 0 件	なし
産業財産権 出願・取得状況 計 0 件	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
Webページ (URL)	http://www.cp.kyoto-u.ac.jp/Harada/index.html
国民との科学・技術対話の実施状況	なし
新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件	なし
その他	なし

4. その他特記事項

本研究課題が採択される直前ではあるものの、最先端研究開発支援プログラム『持続的発展を見据えた「分子追跡放射線治療装置」の開発（研究者：北大・白土博樹教授、京大・平岡真寛教授）』主催の第 1 回 分子追跡放射線治療国際会議（同時通訳付き）にて招待講演をした。がん放射線治療の高精度化という共通の目標に向かい、「最先端・次世代研究開発支援プログラム」による本生物学的研究と、「最先端研究開発支援プログラム」による医学物理工学的研究とが協働する意義は大きい。

(**Harada H**. Tracking the dynamics of hypoxic tumor cells during tumor growth and after radiation therapy. The 1st International Symposium for Molecular-targeting Radiation Therapy. Feb. 3-4. 2011.)

実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	116,000,000	0	46,000,000	70,000,000
間接経費	34,800,000	0	13,800,000	21,000,000
合計	150,800,000	0	59,800,000	91,000,000

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	46,000,000	0	46,000,000	917,617	45,082,383
間接経費	0	13,800,000	0	13,800,000	0	13,800,000
合計	0	59,800,000	0	59,800,000	917,617	58,882,383

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	852,237	生化学・細胞培養用試薬、実験動物等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	65,380	英文校正
直接経費計	917,617	
間接経費計	0	
合計	917,617	

4. 当該年度の主な購入物品(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
				0		
				0		
				0		