

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293276

研究課題名(和文) 悪性がん特異的な酸素ホメオスタシス制御機構の解明と放射線治療効果増強への展開

研究課題名(英文) Molecular Mechanisms behind Cancer Cells-specific Oxygen Homeostasis and Their Influence on 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) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝学的スクリーニングを通してIDH3、UCL1、LY6Eを新規HIF-1活性化因子として同定した。IDH3がHIF-1を活性化した場合、腫瘍血管新生が亢進した。UCL1が過剰発現した場合には、HIF-1の脱ユビキチン化を介して、がんの遠隔転移能が誘導された。LY6Eが過剰発現するとHIF-1遺伝子の転写が亢進し、血管新生が誘導された。IDH3、UCL1、LY6Eの腫瘍内発現量が高い場合、がん患者の生命予後が不良であることが確認された。UCL1-HIF-1経路が活性化すると、ペントースリン酸回路依存的に細胞内GSHレベルが増加し、がん細胞が放射線抵抗性を獲得することが分かった。

研究成果の概要(英文)：We identified IDH3, UCL1, and LY6E as novel activators of HIF-1. IDH3 was found to induce tumor angiogenesis by stabilizing HIF-1A and upregulating HIF-1A TAD activity. UCL1 was confirmed to promote distant tumor metastasis by deubiquitinating and stabilizing HIF-1A protein. LY6E was revealed to induce tumor angiogenesis by facilitating the transcriptional initiation of HIF-1A gene. The UCL1-HIF-1 axis was found to induce radioresistance of cancer cells by increasing intracellular levels of an antioxidant, GSH, in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-dependent pentose phosphate pathway (PPP)-dependent manner.

研究分野：放射線腫瘍生物学

キーワード：放射線治療 がん 治療抵抗性 酸素恒常性 エネルギー代謝 HIF-1 低酸素 微小環境

1. 研究開始当初の背景

がん細胞の無秩序な増殖速度と腫瘍血管の形成速度とのアンバランスに起因して、悪性固形腫瘍の内部には、血管から十分な酸素が供給されない『低酸素環境』が生じる。低酸素環境に存在するがん細胞は、hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) という転写因子を活性化し、『環境への適応』すなわち『酸素恒常性(ホメオスタシス)の維持』を図る。例えば、血管内皮細胞増殖因子 VEGF の発現を誘導して血管新生を亢進し、自身への酸素供給量の改善に努める。また、グルコース代謝経路を酸化リン酸化から解糖系へシフトする代謝リプログラミングを通して、低酸素環境下における ATP 産生の最適化を図る。

HIF-1 の病態生理学的機能が解明されてきた一方で、我々は近年、独自の光イメージング法を駆使し、『放射線治療後のがんの再発において、HIF-1 が重要な役割を担っていること』を明らかにした (Harada. *Nature Communications*. 2012)。すなわち『放射線治療を生き延びたがん細胞の一部が、HIF-1 活性を獲得して酸素環境の変化に適応し、腫瘍血管への遊走を介してがんの再発を導く』というメカニズムである。また、この HIF-1 依存的な遊走を抑制することで、がんの再発率を有意に低下させ得ることを見出し、治療への足掛かりを示した (Harada. *J Biol Chem*. 2009; Harada. *Oncogene*. 2007; Harada. *Cancer Res*. 2002)。

HIF-1 を治療標的として利用するためには、その活性制御機構を明らかにすることが肝要である。特に、HIF-1 の活性化機構を明らかにし、その阻害剤を開発することが求められる。しかしながら、プロリン水酸化酵素 PHDs やフォン・ヒッペル・リンドウ遺伝子 VHL による HIF-1 活性の抑制機構が解明されている一方で、HIF-1 の活性化機構は十分に解明されておらず、故に有効な治療薬の開発が遅れているのが現状である。

この様な背景の中で私は、遺伝学的な研究手法を用いて新規 HIF-1 活性化因子のスクリーニング系を確立した。そして本研究プロジェクトを開始するまでに実施した予備実験で、既に3つの新規遺伝子 HPFs を同定していた。これらの予備的な研究成果をもとに本研究プロジェクトでは、(1) HPFs-HIF-1 経路ががん細胞特異的な酸素ホメオスタシス制御機構を活性化し、最終的にがんの悪性形質や放射線治療抵抗性を導くメカニズムを解明することを目指した。また、(2) HPFs-HIF-1 経路を遮断する新規化合物をスクリーニングし、新たな化学放射線療法の実現に資する研究を実施することとした。

2. 研究の目的

がん細胞が酸素ホメオスタシス制御機構を活用して放射線抵抗性を獲得するメカニズムを解明すべく、以下3つに大別される研究

を展開することを目的とした。また、がんの再発率を抑える新たな化学放射線治療法を確立することを目指して、以下の研究を展開することを目的とした。

- (1) HIF-1 活性化因子のスクリーニング実験を繰り返して、酸素ホメオスタシス制御因子を探査することを目指した。また、得られた遺伝子群 HPFs の作用機序、すなわち如何にして HIF-1 を活性化するのかを解明することにより、腫瘍内酸素ホメオスタシス制御機構の全様と、それががんの悪性形質と放射線抵抗性を導くメカニズムを解明することを目的とした。
- (2) HPFs のほか、本研究で新たに同定する新規の酸素ホメオスタシス制御因子をがん治療における有効な治療標的として利用し、その活性を抑制する低分子化合物をスクリーニングすることを目指した。
- (3) in vitro のコロニー形成試験や、in vivo の腫瘍増殖抑制試験、さらには我々が得意とする in vivo 光イメージング実験を実施し、(2)で得た低分子化合物の放射線増感効果を評価することを目指した。

3. 研究の方法

(1) 酸素ホメオスタシスを担う遺伝子ネットワークの解明

『HIF-1 依存性プロモーターの制御下でプラスシジン耐性遺伝子を発現する人工遺伝子を構築し、これをゲノム DNA 中に安定に組み込んだ細胞株を樹立、そして当該細胞株に cDNA ライブラリーを導入して、通常酸素条件下でプラス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する。このスクリーニング実験を繰り返すことによって、HIF-1 の活性化に関わる因子を洗い出すこととした。

洗い出した全ての遺伝子を対象に、各々が HIF-1 を中心とするがん細胞の酸素ホメオスタシスを制御する分子機構に迫った。本研究に着手するまでの研究で我々は、HIF-1 活性(A)、HIF-1 α プロモーター活性(B)、HIF-1 α 遺伝子の翻訳開始効率(C)、HIF-1 α 蛋白質の安定性(D)、HIF-1 α の trans-activation 活性のそれぞれをルシフェラーゼ発光強度として定量するレポーター遺伝子を構築してきた。これらを用いて、各新規遺伝子が、いかなる作用点で HIF-1 を活性化するのかを同定した。そして、各遺伝子の作用点に応じて、Western blotting や quantitative RT-PCR、免疫沈降法等の実験を適宜組み合わせ、作用機序解析を行った。

(2) 新規 HIF-1 活性化因子の治療標的としての有用性の確認

公開されているマイクロアレイのデータベースを利用することによって、“HPF-1~3 の発現量”と“がん患者の生命予後不良”とが相関する可能性を検証した。また、ヒト肺がんや乳癌由来の臨床検体を対象に免疫組織染

色を実施し、“HPFsの発現量”と“治療後の予後不良”との相関を解析した。そして各遺伝子を治療標的とする臨床的意義や予後予測マーカーとしての有用性を解析した。

HPFsの作用機序に基づき、各活性を阻害する薬剤の放射線増感効果を、in vitroのコロニー形成試験や、in vivoの腫瘍増殖抑制試験で評価した。

4. 研究成果

HIF-1活性化因子を網羅的に探索する遺伝学的スクリーニングを通して、IDH3、UCHL1、LY6Eを同定した。IDH3が過剰発現したがん細胞の内部では、 α -ケトグルタル酸レベルの低下に伴ってHIF-1 α P402・P564・N803の水酸化修飾が滞ること、そして結果的にHIF-1 α 蛋白質が安定化し、さらに転写活性化能が亢進することが明らかになった。UCHL1が過剰発現した場合には、HIF-1 α が脱ユビキチン化されて安定化し、HIF-1活性が亢進することが明らかになった。LY6Eが過剰発現したがん細胞の内部では、PI3K-Akt経路依存的にHIF-1 α 遺伝子の転写が亢進することが明らかになった。IDH3-HIF-1経路、およびLY6E-HIF-1経路が活性化した場合には、腫瘍血管新生が惹起され、逆に同経路の阻害によって腫瘍増殖を遅延させることが出来ることが分かった。UCHL1-HIF-1経路が活性化した場合には、がん細胞の転移能が亢進することが分かった。IDH3、UCHL1、LY6E各蛋白質の腫瘍内発現量が高い場合には、がん患者の生命予後が不良であることが確認された。最後に、UCHL1-HIF-1経路が活性化した場合に、解糖系とペントースリン酸回路の活性化を介して抗酸化物質（還元型グルタチオンGSH）の細胞内レベルが増加し、がん細胞が放射線抵抗性を獲得することが分かった。ペントースリン酸回路の律速酵素であるグルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PDX）の阻害剤でがん細胞を処理した場合、UCHL1による放射線抵抗性を抑制できることが明らかになり、新たな治療法確立への道筋を示すことができた。

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 22 件)

- (1) 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 Medicine*. in press.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28028936>. doi: 10.1002/cam4.991.

- (2) 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.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680676>. doi: 10.1038/srep34424.
- (3) Yeom CJ, Zeng L, Goto Y, Morinibu A, Zhu Y, Shinomiya K, Kobayashi M, Itasaka S, Yoshimura M, Hur CG, 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.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27589564>. doi: 10.18632/oncotarget.11670.
- (4) 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.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27460078>. doi: 10.1007/s13277-016-5260-2
- (5) *Harada H. Hypoxia-inducible factor 1-mediated characteristic features of cancer cells for tumor radioreistance. *J Radiat Res*. 57:99-105. 2016.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26983985>. doi: 10.1093/jrr/rrw012.
- (6) 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.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26467564>. doi: 10.1007/s10585-015-9760-z.
- (7) 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.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26393963>. doi: 10.1148/radiol.2015150416.
- (8) 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. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25961932>. doi: 10.1038/onc.2015.134.
- (9) Inoue M, Yoshimura M, Kobayashi M, Morinibu A, Itasaka S, Hiraoka M, *Harada H. PLK1 blockade enhances therapeutic effects of radiation by inducing cell cycle arrest at the mitotic phase. *Scientific Reports*. 5:15666. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26503893>. doi: 10.1038/srep15666.
- (10) Tanaka S, Harada H, Hiraoka M. A novel method to visually determine the intracellular pH of xenografted tumor in vivo by utilizing fluorescent protein as an indicator. *Biochem Biophys Res Commun*. 464:1151-1156. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26210450>. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.095.
- (11) Zeng L, Morinibu A, Kobayashi M, Zhu Y, Wang X, Goto Y, Yeom CJ, Zhao T, Hirota K, Shinomiya K, Itasaka S, Yoshimura M, Guo G, Hammond EM, Hiraoka M, *Harada H. Aberrant IDH3 α expression promotes malignant tumor growth by inducing HIF-1-mediated metabolic reprogramming and angiogenesis. *Oncogene*. 34:4758-4766. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25531325>. doi: 10.1038/onc.2014.411.
- (12) Matsuyama T, Tanaka T, Tatsumi K, Daijo H, Kai S, Harada H, Fukuda K. Midazolam inhibits the hypoxia-induced up-regulation of erythropoietin in the central nervous system *Euro J Pharmacol*. 761:189-198. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001375>. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.024.
- (13) Gaowa A, Horibe T, Kohno M, Tabata Y, Harada H, Hiraoka M, Kawakami K. Enhancement of anti-tumor activity of hybrid peptide by conjugation with carboxymethyl dextran via disulfide linkers. *Eur J Pharm Biopharm*. 92:228-236. 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801495>. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.03.015.
- (14) Goto Y, Zeng L, Yeom CJ, Zhu Y, Morinibu A, Shinomiya K, Kobayashi M, Hirota K, Itasaka S, Yoshimura M, Tanimoto K, Torii M, Sowa T, Menju T, Sonobe M, Kakeya H, Toi M, Date H, Hammond EM, Hiraoka M, *Harada H. UCHL1 provides diagnostic and antimetastatic strategies due to its deubiquitinating effect on HIF-1 α . *Nature Communications*. 6: 6153.2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25615526>. doi: 10.1038/ncomms7153.
- (15) Miki K, Kimura A, Inoue T, Matsuoka H, Harada H, Hiraoka M, Ohe K. Synthesis of Biocompatible Polysaccharide Analogues and Their Application to In Vivo. Optical Tumor Imaging. *Bull Chem Soc Jpn*. 88:792-803. 2015. <http://www.journal.csj.jp/doi/abs/10.1246/bcsj.20150038>. doi: 10.1246/bcsj.20150038.
- (16) Wu JB, Shao C, Li X, Shi C, Li Q, Hu P, Chen YT, Dou X, Sahu D, Li W, Harada H, Zhang Y, Wang R, Zhou HE, Chung LW. Near-infrared fluorescence imaging of cancer mediated by tumor hypoxia and HIF1 α /OATPs signaling axis. *Biomaterials*. 35: 8175-8185. 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24957295>. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.073.
- (17) Miki K, Hashimoto H, Inoue T, Matsuoka H, Harada H, Hiraoka M, Ohe K. Sonication-Induced Formation of Size-Controlled Self-Assemblies of Amphiphilic Janus-Type Polymers as Optical Tumor Imaging Agents. *Small*. 10: 3119-3130. 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729486>. doi: 10.1002/sml.201400358.
- (18) Ohnishi K, Tani T, Bando S, Kubota N, Fujii Y, Hatano O, Harada H. Plastic induction of CD133AC133-positive cells in the microenvironment of glioblastoma spheroid. *Int J Oncol*. 45: 581-586. 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897999>. doi: 10.3892/ijo.2014.2483.
- (19) Zhao T, Zhu Y, Morinibu A, Kobayashi M, Shinomiya K, Itasaka S, Yoshimura M, Guo G, Hiraoka M, *Harada H. HIF-1-mediated metabolic reprogramming reduces ROS levels and facilitates the metastatic colonization of cancers in lungs. *Scientific Reports*. 4:3793. 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24452734>. doi: 10.1038/srep03793.
- (20) Gaowa A, Horibe T, Kohno M, Sato K, Harada H, 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. *J Control Release*. 176:1-7. 2014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378440>. doi: 10.1016/j.jconrel.2013.12.021.
- (21) 後藤容子、平岡真寛、*原田浩. 低酸素シグナル. *生体の科学*. 66:394-395. 2015.
- (22) 後藤容子、平岡真寛、*原田浩. 低酸素がんを標的とした治療. *Bio Clinica*. 30:145-150. 2015.
- [学会発表](計 42 件、招待講演のみ)
- (1) 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.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 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.
- (5) 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.
- (6) 原田浩. 生物研究の方向性; 放射線腫瘍学における生物研究. 日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会. 京都. Nov. 25-27. 2016.
- (7) 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.
- (8) 原田浩. がん・低酸素・HIF-1. Forum in Dojin. 熊本. Oct. 28-29. 2016.
- (9) 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.
- (10) Harada H. Function of the UCHL1-HIF-1 Axis in Distant Metastasis and Radioresistance of Cancer Cells. International Symposium of Radiation Biology Center, Kyoto University 2016. Kyoto. Sep. 1-2. 2016.
- (11) 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.
- (12) 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.
- (13) 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.
- (14) 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.
- (15) 原田浩. 低酸素バイオロジーで迫るがん細胞の放射線抵抗性獲得機構. 日本放射線影響学会評議員学術講演会. 東京. Mar 29. 2016.
- (16) 原田浩. 低酸素バイオロジーへのいざない. 幹細胞・がん・エピゲノムに関する合同リトリート. 滋賀. Mar 7. 2016.
- (17) 原田浩. がん細胞の放射線抵抗性の理解. 第 2 回松島シンポジウム. Mar. 4-5. 2016.
- (18) 原田浩. がん細胞の糖代謝経路リプログラミングと放射線抵抗性. 奈良. Feb. 4th. 2016..
- (19) Harada H. Functional and Mechanistic Relationship between HIF-1 and Tumor Radioresistance. GDN Radiation Biology and Oncology. Tokyo. Jan 28. 2016.
- (20) 原田浩. HIF-1 によるがんの悪性化と治療抵抗性. 愛知県がんセンター研究所 特別招聘セミナー. 名古屋. Jan. 18th. 2016.
- (21) Harada H. Tumor Hypoxia; a Potent Inducer of Tumor Malignant Phenotypes. International Symposium@The 4th Military Medical University. Xi'an. China. Jan. 7. 2016.
- (22) 原田浩. Importance of Hypoxic Niche; Lessons from Hypoxia and Cancer Biology. Biochemistry and Molecular Biology 2015 (BMB2015). Kobe. Dec 2. 2015.
- (23) 原田浩. Molecular Biology for the Advancement of Cancer Radiotherapy; in the Past and the Future. 日本放射線腫瘍学会 第 28 回学術大会. 群馬. Nov. 19. 2015.
- (24) Harada H. Tumor Hypoxia, a Potent Inducer of Malignant Phenotypes of Cancer Cells. 2nd IFOM-Kyoto University Joint International Symposium. Kyoto. Oct 7. 2015.
- (25) 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. 第 3 回癌と代謝研究会. 金沢. Jul. 16-17. 2015.
- (26) Harada H. Oxygen-deficiency; Good or Bad for Cancer Therapy? The 97th Kyoto University Hakubi Seminar. Jul 7. 2015.
- (27) 原田浩. タイトル TBA. 京都大学メディカルイノベーションセンターセミナー. Jul 1. 2015.

- (28) 原田浩. 低酸素バイオロジーに基づく放射線治療の新展開. 日本医学放射線学会 (JRS) 中四国地方会 放射線治療懇話会 特別講演. 山口. Jun 27. 2015.
- (29) 原田浩. 放射線腫瘍学の視点でみる「がん幹細胞」. 広島大学病院放射線治療講演会. 広島. Jun 25. 2015.
- (30) 原田浩. 低酸素バイオロジー研究に於けるデータベースの活用例. 第 13 回 がん とハイポキシア研究会. 三島. Jun. 6-7. 2015.
- (31) Harada H. Tumor Hypoxia and Radioresistance. The 15th International Congress for Radiation Research (ICRR2015). Kyoto. May 25-29. 2015.
- (32) 原田浩. 低酸素生物学に基づく生体内低酸素の可視化. 第 54 回日本生体医工学会. 名古屋. May 7-9. 2015.
- (33) 原田浩. がんの悪性を担う細胞の低酸素応答機構 -低酸素誘導性因子 1 (HIF-1) を中心に-. 京都大学大学院医学研究科皮膚科学講座セミナー. Apr. 30. 2015.
- (34) 原田浩. がん幹細胞と腫瘍内低酸素 -癌の診断と治療における重要性と展望-. 第 74 回 日本医学放射線学会. 横浜. Apr. 17-19. 2015.
- (35) 原田浩. がん細胞の低酸素応答機構の理解と利用. 京都大学再生医科学研究所セミナー. Apr. 11. 2015.
- (36) 原田浩. 腫瘍内低酸素領域・HIF-1 活性を診る意義 -低酸素バイオロジー研究で明らかになったがんの悪性形質獲得メカニズム-. 第 17 回国際癌治療増感シンポジウム. 奈良. Feb. 6-7. 2015.
- (37) 原田浩. がんの微小環境研究を通して同定された新たな治療標的. 第 3 回国際先端生物学・医学・工学会議. 名古屋. Jan 15-16. 2015.
- (38) 原田浩. Warburg 効果 (がん細胞の好氣的解糖)・温故知新. 東京医科歯科大学・キャンサーボード/大学院特別講義. Nov. 20. 2014.
- (39) Harada H. UCHL1 provides novel diagnostic and antimetastatic strategy due to its deubiquitinating effect on HIF-1alpha. Hypoxia Meeting, Oxford. Jul. 4. 2014.
- (40) 原田浩. IDH3 によるがんの代謝リプログラミング機構の解明と新たな治療法確立への展開. 第 18 回日本がん分子標的治療学会学術総会. 仙台. Jun. 26. 2014.
- (41) Harada H. HIF-1 as a Rational Target for Cancer Therapy. University of Oxford, Oxford Institute for Radiation Oncology Seminar. Oxford, UK. May 29, 2014.
- (42) Harada H. Importance of HIF-1 in

Radiation Oncology. The University of Oxford. Gray Institute for Radiation Oncology & Biology Seminar. Apr. 7. 2014.

〔図書〕(計 1 件)

- (1) 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.

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
○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: 特許第 6046618 号
取得年月日: 平成 28 年 11 月 25 日
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
京都大学放射線生物研究センターがん細胞生物学分野ホームページ:
<http://radiotherapy.kuhp.kyoto-u.ac.jp/biology/index.html>
京都大学大学院生命科学研究所がん細胞生物学分野ホームページ:
http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/j/?post_type=labos&p=6923&doing_wp_cron=1496479570.3485410213470458984375
京都大学大学院医学研究科ゲノム動態研究部門ホームページ:
http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/research/doctoral_course/r-080/

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: 8 0 3 6 2 5 3 1
- (2) 研究分担者
吉村 通央 (Yoshimura, Michio)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 4 0 5 9 7 9 3 6
- 小林 稔 (Kobayashi, Minoru)
京都大学・放射線生物研究センター・特定
研究員
研究者番号: 4 0 2 3 4 5 6 7
- (3) 連携研究者
なし
- (4) 研究協力者
なし