

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

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

## 【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內同時ブースト法」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いた。そこで本研究では「これら細胞内外の要因を可視化する独自の技術」を活用し、これら細胞内外の要因が相俟って放射線抵抗性を導く機序と、放射線抵抗性がん細胞の腫瘍内局在と動態を解明する(テーマ1)。また、HIF-1活性の制御機構とHIF-1による悪性形質の誘導機構を解明する(テーマ2)。最後に腫瘍の悪性状態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(テーマ3)。

## 【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

## 【所見】

## ① 総合所見

本研究は①がん細胞の放射線抵抗性獲得機構の解明及び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、②低酸素環境におけるHIF-1活性制御メカニズ

ムの解明、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の3テーマに分けられるが、いずれのテーマについても優れた成果が得られており、がんの転移・再発・放射線治療抵抗性について画期的な知見として評価できる。

## ② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(  全て達成された ・  一部達成された ・  達成されなかった )

HIF-1 活性とがんの再発及び放射線治療抵抗性の機序を解明し、さらに HIF-1 を中心とする低酸素環境への適応応答機構と転移のメカニズムを明らかにした。HIF-1 活性化因子を同定し、HIF-1 活性化を介して糖代謝・がんの転移、血管新生・がん幹細胞様形質誘導されることを明らかにし、放射線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として両親媒性高分子型イメージングプローブを創出した。以上より、いずれのテーマも所期の目標を達成できたと評価できる。

## ③ 研究の成果

・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
(  ある ・  ない )

・ ブレクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
(  創出された ・  創出されなかった )

・ 当初の目的の他に得られた成果が (  ある ・  ない )

本研究における成果は、腫瘍内における微小環境の中で、放射線治療に対してがん細胞が抵抗性を獲得するメカニズムを解明し、「低酸素と治療抵抗性」や「がんの再発メカニズム」を明らかにしたものであり、その先進性・優位性は高く、ブレクスルー成果という。また、研究テーマ(1)で確立した HIF-1 依存的 Cre-lox P システムを利用した遺伝子改変マウスの知見は所期の目標以上の成果であり、テーマ(2)の HIF-1 活性化因子の臨床検体での検討も所期の目標以上の成果として評価できる。

## ④ 研究成果の効果

・ 研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
(  見込まれる ・  見込まれない )

・ 社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
(  見込まれる ・  見込まれない )

がん治療における標的としての HPFs-HIF-1 経路の解明はがんの再発や転移の抑制につながる成果であり、今後のがん治療の開発に大きな波及効果が期待される。また、がんイメージングプローブの開発は、腫瘍内での治療抵抗性の残留がん細胞や再発がん細胞の診断に有用であり、実用化技術として臨床開発を期待したい。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが（行われた ・ 行われなかった）

本研究代表者は、2つの研究グループを総括し、効率的な研究体制のマネジメントを実施してきた。指摘事項にも適切に対応し、着実に成果を出している。論文発表も一流学術誌に多く掲載され、その成果は新聞・テレビでも報道された。一般向け（サイエンスカフェ）の科学・技術対話も実施している。