

# 日中韓フォーサイト事業 平成19年度 実施報告書

## 1. 拠点機関

日本側拠点機関：	九州大学
中国側拠点機関：	中国科学院長春応用化学研究所
韓国側拠点機関：	韓国科学技術院

## 2. 研究交流課題名

(和文)： 新しい細胞特異的非ウイルス型遺伝子キャリアシステム  
(交流分野：バイオテクノロジー)

(英文)： Novel cell-specific and pH-sensitive non-viral gene carrier system  
(交流分野：Biotechnology)

研究交流課題に係るホームページ：

<http://www.ifoc.kyushu-u.ac.jp/wmaruyama/a3foresight/home.html>

## 3. 開始年度

平成 18 年度 ( 2 年目)

## 4. 交流実施期間 (業務委託期間)

平成19年 4月 1日 ~ 平成20年 3月31日

## 5. 実施体制

### 日本側実施組織

拠点機関：九州大学

実施組織代表者 (所属部局・職・氏名)：先導物質化学研究所・教授・丸山厚

研究代表者 (所属部局・職・氏名)：先導物質化学研究所・教授・丸山厚

協力機関：東京医科歯科大学、北陸先端科学技術大学院大学、鹿児島大学、大阪市立大学、北九州市立大学、近畿大学

事務組織：九州大学筑紫地区事務部

### 相手国側実施組織 (拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。)

(1) 中国側実施組織

拠点機関：(英文) Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences

(和文) 中国科学院長春応用化学研究所

研究代表者(所属部局・職・氏名):(英文) Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Professor Chen, Xuesi

協力機関:(英文) Institute of Microbiology Epidemiology, Chinese Academy of Military Medical Sciences

(和文) 軍事医学科学院微生物流行病学研究所

(2) 韓国側実施組織

拠点機関:(英文) Korea Advanced Institute of Science and Technology

(和文) 韓国科学技術院

研究代表者(所属部局・職・氏名):(英文) Department of Biological Sciences, Professor Park, Tae Gwan

協力機関:(英文) Hanyang University

(和文) ハニュアン大学

協力機関:(英文) Chungnam National University

(和文) チュンナム大学

協力機関:(英文) Kangwon National University

(和文) カンウォン大学

協力機関:(英文) Korea University

(和文) コリア大学

協力機関:(英文) Pohang University of Science and Technology

(和文) ポハン工科大学

協力機関:(英文) Seoul National University

(和文) ソウル大学

協力機関:(英文) Sungkyunkwan University

(和文) サンギョンカン大学

協力機関:(英文) Sookmyung Womens University

(和文) スミョン女子大学

## 6. 日中韓フォーサイト事業としての全期間を通じた研究交流目標

バイオテクノロジー産業において、現状では米国が支配的状況である。これまで、日本中心にアジア諸国でも基礎生物学領域には多くの資金と人材が投入されたが、一部を除いて欧米研究の後追い型が大方である。バイオテクノロジー分野で欧米諸国と対等なレベルになるには、バイオテクノロジー研究に新たなパラダイム変換を起こしうる要素技術の開発体制を強化することが不可欠である。非ウィルス型の遺伝子ベクター（キャリア）は、安全で低コストな遺伝子治療に欠かせない基盤技術である。これまで十年以上に渡って非ウィルス型遺伝子ベクターの研究が、欧米、日本を含め各国で進められてきたが、現在に至って臨床上意味のある効率と安全性を兼ね備えた非ウィルス型ベクターは実現していない。一方、日本において核酸化学、ドラッグデリバリー材料、高分子分子集合体化学が発展してきた。また、韓国では、遺伝子治療を目的とする核酸コンジュゲートと刺激応答性材料に関する研究が近年活発化している。さらに、中国では機能性高分子合成、生分解性高分子と生命科学分野に昨今めざましい発展を遂げている。非ウィルス型遺伝子ベクターの開発には、医、薬、工の連携が不可欠である。本研究交流では、すでに各国レベルで医・工・薬から構成される研究拠点を形成している研究グループを集約し、3国間交流を深め、最新知見を提供・共有することで、非ウィルス型ベクターを欧米諸国に先駆けて実現する上で不可欠となる材料の設計手法を構築する。同時に、材料科学を基盤とし、バイオテクノロジー材料の研究開発に必要となる生物学、医学、薬学、バイオテクノロジーの知見と研究手法を身につけた人材を育成する。

## 7. 平成19年度の研究交流実績の概要

### 7-1 共同研究

#### カチオン性ナノパーティクル材料の開発

細胞や組織への核酸医薬の効率的な送達を可能とするために、適切な大きさに治療用遺伝子や siRNA などの核酸医薬を集合させるための方法論を検討した。細胞毒性が低くかつ集合特性を制御しうるカチオン性材料の開発を推進した。とりわけ、合成法を確立したグアニジル基をカチオン性基として有する高分子材料について、その核酸との相互作用を詳細に検討した。

#### 血液滞留性核酸キャリアの開発

遺伝子および核酸医薬は、生体内酵素で分解されやすい点、細胞膜透過性が低い点が大きな問題点となる。また、比較的低分子の核酸医薬では、腎臓より速やかに排泄される欠点もある。従って、これらの生体内での安定性を向上させる手法が不可欠となる。とりわけ、遺伝子制御効果の高い siRNA などの RNA 医薬の生体内安定性、血液内安定性を高める手法が強く望まれている。しかしながら、siRNA などはカチオン性高分子との結合能も低く、簡便かつ効果的にその生体内安定性を高める方法がない。そこで、特にこれまで困難とされていた RNA 医薬の血液滞留性を向上させうるキャリアの設計を、重点的に進めた。

### 7-2 セミナー

#### 第三回韓国 Daejeon セミナー

韓国科学技術院のある韓国 Daejeon にて第3回セミナーを行い、研究進捗状況の報告、研究方針の確認さらに最新情報の交換をおこなった。さらに、若手発表・討論の機会を設け、若手研究者の育成を計った。

#### 第四回東京セミナー

第4回セミナーを東京で開催し、研究進捗状況を報告して議論を深めた。また、同時開催される第一回アジアバイオマテリアル会議 (1st Asian Biomaterials Congress) への参加と研究成果の発表を促し、国際的な評価を受ける場とした。

#### 第一回志賀島若手交流セミナー

ポスドク・大学院生により最新のデータを土台に、使用した実験機器、プロトコールなどについての確認と議論を行った。

### 7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

8月に中国側拠点研究所の長春応用化学研究所のChen教授の下を、丸山、狩野、嶋田、呉の4人で訪問し、共同研究の進捗状況の確認とともに、今後のセミナーの開催方針、研究者交流等の計画についての打ち合わせを行った。

11月には丸山が東京医科歯科大学の秋吉教授の下を訪問し、12月に行われた東京セミナーの事前打ち合わせを行った。また、丸山は嶋田、呉とともに第5回国際核酸化学シンポジウムにて成果発表を行った。

## 8. 平成19年度の研究交流の成果

(交流を通じての相手国からの貢献及び相手国への貢献を含めて下さい。)

### 8-1 研究協力体制の構築状況

平成19年度は2度のセミナー及び1度の若手セミナーを開催し、ようやく参加研究者の気心が知れ、率直な意見交換が頻繁に取り交わせる状況となったと思われる。実際に平成20年度には中国側から研究者を中・長期に招き共同研究を実施する計画が具体化することとなった。また、専門分野を異にする様々な研究者が参集する研究分野であるが、国内の研究者間での交流も進み、本年度は実際に共同研究を実施する成果を得た。

### 8-2 学術面の成果

我々はカチオン性共重合体ポリリシンに水溶性糖鎖であるヒアルロン酸(HA)を共重合させたPLL-HAが、肝類洞内皮細胞へ指向性を持ったsiRNAキャリアとして優れた性能を持つことを報告している。本研究交流を通じてこの共重合体が肝類洞内皮細胞だけでなく、腫瘍へも指向性を持つ可能性が示された。現在腫瘍指向性を持ったsiRNAキャリアとしての活性を評価している。

### 8-3 若手研究者養成

本年度は、発表の場で「日本の若手研究者や大学院生が物怖じする傾向にある」という昨年度の反省を生かし、特に若手を中心とした「若手交流セミナー」を企画、実行した。発表の場は通常の口頭発表ではなく、グループ単位で資料を用意し、適宜質疑応答ができるディスカッション形式とした。予想していた通り、日本の大学院生は中国、韓国の学生の積極性に大きな刺激を受けたようであった。日本の若手研究者、大学院生のコミュニケーション能力の乏しさには問題が残るが、このようなセミナーを定期的に続けることだけでも大事なことと感じられた。また韓国は女性の割合も多く、その女性研究者の積極性が目立った状況を考えると、日本側の女性研究者の少なさにも問題を感じざるを得なかった。

### 8-4 社会貢献

中国、韓国、日本の若者が一同に集う場を提供できたことは、学術面だけでなく、今後の文化交流の発展にも大いに貢献できたものとする。

#### 8-5 今後の課題・問題点

昨年度の経験があったため本年度は比較的滞り無く各行事を企画・実施することができた。しかし日本でセミナーや共同研究のために研究者を招聘する場合には、特に中国からはVISAが必要であり、研究の傍らこのような量の多い事務作業を行うことについて時に困窮することがあった。また中国、韓国ともに窓口となる担当者（研究者）がやむを得ず頻繁に変わる状況が有り、意思の疎通には苦勞する 때가有った。以上のような状況を少しでも緩和されるよう各国とも研究者の事務仕事をサポートする態勢が常備されるとさらに研究者交流や共同研究は円滑に進むと思われた。さらに中国-韓国間の交流実績、人数等は特にその統計の取り方は各国それぞれであり、研究者間のみでの把握には困難を感じた。他国の経費についての調査も同様である。ちなみにこのような質問を中国側、韓国側からされたことは無い。また、今後は本事業の後半期を迎え、研究成果の取りまとめに関する具体的方策を協議する必要がある。

#### 8-6 本研究交流事業により発表された論文

平成19年度論文総数	3本
うち、相手国参加研究者との共著	0本
うち、本事業がJSPSの出資によることが明記されているもの	0本

(※ 論文リストを別に添付して下さい)

## 9. 平成19年度における総交流人数・人日数

### 9-1 相手国との交流実績

(単位：人/人日)

派遣先 派遣元		日本	中国	韓国	合計
		日本			
日本	実施計画		5/20	17/154	22/174
	実績		4/20	13/52	17/72
中国	実施計画	19/173		(11/130)	19/173
	実績	19/87		(12/100)	19/87
韓国	実施計画	18/169	(0/0)		18/169
	実績	22/86	(0/0)		22/86
合計	実施計画	37/342	5/20	17/154	59/516
	実績	41/173	4/20	13/52	58/245

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※日本側予算によらない交流(中国—韓国間の交流)についても、カッコ書きで記入してください。(合計欄は( )をのぞいた人・日数としてください。)

### 9-2 国内での交流実績

実施計画	実績
48 / 144 (人/人日)	31 / 83 (人/人日)