

## 平成21年度 日中韓フォーサイト事業 終了時評価資料（進捗状況報告書）

### 1. 概要

研究交流課題名	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		
日本側拠点機関名	九州大学		
コーディネーター 所属・職・氏名	九州大学先端物質化学研究所・教授・丸山厚		
相手国（地域）側	国名	拠点機関名	コーディネーター所属・職・氏名
	中国	Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences	Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Professor Chen, Xuesi
	韓国	Korea Advanced Institute of Science and Technology	Department of Biological Sciences, Professor Park, Tae Gwan

### 2. 研究交流目標

申請時に計画した目標とその達成度について記入してください。

#### ○申請時の研究交流目標

非ウイ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。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、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。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、交流を深め、最新知見を提供・共有することで、非ウイルス型ベクターを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。

#### ○目標に対する達成度

- 研究交流目標は十分に達成された。  
 研究交流目標は概ね達成された。  
 研究交流目標はある程度達成された。  
 研究交流目標はほとんど達成されなかった。

#### 【理由】

平成18年8月から平成21年3月までに6回の定例研究セミナーと、1回の特に大学院生の国際交流促進を目指した若手セミナーを実施した。そして平成21年5月にはソウルにて7回目の定例研究セミナーを予定している。その他に中国側拠点の長春での研究者交流、研究者を九州大学へ招聘しての共同研究を実施した。このような交流を計画的、かつ精力的に実施し、確実に中国、韓国側グループとの親交、信頼関係を深め、若手研究者の育成に貢献することができた。

### 3. 研究交流活動の成果

これまでの交流を通じての成果を「学術的側面」「若手研究者の養成」及び「日中韓における継続的な研究教育拠点の構築」の観点から記入してください。また、活動成果から発生した波及効果がある場合には記入してください。

#### ○学術的側面

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継続評価している。また、平成 20 年 7、8、9 月には中国応用化学研究所から研究者を招聘し、共同での研究を実施した。当研究室で樹立、確立した恒常発現細胞株により、中国側で合成された生分解性高分子キャリアの遺伝子発現、siRNA 導入活性評価を行った。その結果、ポリ乳酸-カチオン性キャリアが良好な遺伝子導入活性を発現を確認することができた。

#### ○若手研究者の養成

中国で行われた第 5 回アジアバイオマテリアルシンポジウムに博士課程学生及び若手研究者を派遣し、発表の機会を提供した。また、鹿児島での第 2 回 A3 フォーサイト事業鹿児島セミナーには韓国、中国、そして日本からも若手研究者と博士学生に参加を促し、発表の機会と各国の研究者と交流する機会を構成した。そして平成 18 年度では、特に若手研究者大学院生だけによる「若手交流セミナー」を若手主導で企画、実行した。発表の場は通常の間頭発表ではなく、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。この試みでは、日本の大学院生が中国、韓国の学生の積極性を肌で感じ大きな刺激を受けてもらうことができた。平成 20 年度は韓国ポハン、および中国サンヤで行われたセミナーに大学院学生を派遣し、ポスター発表を実施した。

#### ○日中韓における継続的な研究教育拠点の構築

これまでに 7 回のセミナーを実施し、特に 11 月の Sanya セミナーでは参加者が 100 人を超え、遺伝子キャリア、バイオマテリアル分野の世界トップレベルの研究者と交流を深めることができた。また、7、8、9 月には中国長春応用化学研究所から研究者を招聘し、共同での研究を実施した。その結果、双方のニーズ、シーズを具体的に把握することができ、かつ比較的容易に意思の疎通がはかれる環境が整いつつ有る。さらに、それぞれのグループが実験技術を持ち寄ることで共有化がすすみ、教育拠点形成として充実しつつある。そして大学院学生を継続して中国、韓国でのセミナーに派遣し、国際的教育という観点でも拠点機関としての実績がそろいつつ有る。

#### ○成果の波及効果

本プログラムの学術的成果は、米国化学会の学術誌をはじめ、著名論文誌に公表した。さらに、遺伝子・デリバリー研究会、DDS 学会、バイオマテリアル学会、高分子学会等で国内学会発表、また World Biomaterial Congress, International Conference on Multi-functional Materials and Structures, Advances In Drug Delivery Systems など国際学会発表するなど、積極的に成果普及活動を行った。Mirkin and Niemeyer 編 “Nanobiotechnology II -More Concepts and Application-” WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 出版の和文訳本（監訳：丸山厚、株式会社エヌ・ティー・エス）の出版に参画し、当該分野の意義、重要性の異分野研究者および学生への波及に努めた。

#### 4. 研究交流活動の実施状況

(1) これまでの交流活動について、「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」ごとに、交流人数・交流相手国・概略を記入してください。

##### ○共同研究

延べ交流人数： 18人 延べ交流日数： 184日

交流相手国： 中国、韓国

##### 【概要】

中国側とは平成20年7、8、9月に中国応用化学研究所から研究者を招聘し、共同での研究を実施した。当研究室で樹立、確立した恒常発現細胞株により、中国側で合成された生分解性高分子キャリアの遺伝子発現、siRNA導入活性評価を行った。その結果、ポリ乳酸-カチオン性キャリアが良好な遺伝子導入活性を発現することを確認した。同時に、中国側研究者に、細胞実験手法に関する資材・技術の共有を進めた。

韓国側とは特にポハン工科大学と糖鎖ヒアルロン酸を用いた遺伝子、薬剤デリバリー技術の情報共有を進めた。また同じくポハン工科大学とは、カチオン性高分子を用いた遺伝子・核酸相互作用と複合体形成技術の確立についての論考と情報交換をすすめ、共同研究の具体化を探った。

##### ○セミナー

延べ開催回数： 161回、延べ交流人数： 591人

交流相手国： 中国、韓国

##### 【概要】

中国アモイ、鹿児島、韓国 Daejeon、東京、韓国 Pohang、中国 Sanya、韓国 Seoul にて計7回の定例セミナーと、福岡市志賀島での若手セミナーを実施した。定例セミナーでは、特に中国側、韓国側の努力により日中韓に限らず、各国から世界的著名研究者を招聘し、貴重な講演を聞く機会が得られた。またそれだけでなく、通常の国際会議では参加人数が多く、著名講演者と直接会話を交わすのは至難であるが、このA3フォーサイトプログラムで催されるセミナーは限られた参加者のため、多くの講演者と交流を持つことができた。さらに特筆すべき企画として、いわゆるポスドク、および大学院生のみによる若手セミナーを実施した。セミナーは各自の研究テーマの類似性を考慮し、グループディスカッションを中心に据えて実施した。最近の国際化の潮流により英語を聞く機会、あるいはスピーチする機会は格段に増えてはいるが、英語で会話をし、議論、討論する機会は極めて少ない。韓国、中国の大学院生の英語の得手、不得手にかかわらず、積極的に会話に加わる姿勢は、将来の研究を担う日本の若手研究者、大学院生にとって、大きな刺激になったと見られた。

##### ○研究者交流

延べ交流人数： 16人 延べ交流日数： 87日

交流相手国： 中国、韓国

##### 【概要】

本事業初年度に韓国側研究代表者の KAIST T. G. Park 教授を九州大学に招聘したほか、同教授のもとに研究者を派遣し、共同研究・交流の具体的方針についての打ち合わせを行った。また次年度には、日本側4人を中国側研究代表者 X. Chen 教授のもとに派遣し、具体的共同研究実施に向けた調整を行い、平成20年度に実施した中国側研究者二人を招聘しての共同研究実施への準備とした。

(2) 本事業における、「日本側拠点機関の実施体制」、「中国・韓国の拠点機関との協力体制」、「日本側拠点機関の事務支援体制」について記入してください。

**○日本側拠点機関の実施体制 (拠点機関としての役割・国内の協力機関との協力体制等)**

本事業「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」は遺伝子の発現制御や遺伝子との相互作用制御材料開発などで実績のある研究機関、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、東京工業大学を協力機関として、拠点機関・九州大学で実施した。拠点機関として、本課題に貢献できる講演者の選定など、セミナーを企画し、実施した。東京および鹿児島でセミナー等を開催する際には、東京医科歯科大学、鹿児島大学等の連携機関の支援を得た。また、東京医科歯科大学、北陸先端科学技術大学院大学、東京工業大学とは相互に研究者を派遣、受入を伴う共同研究を実施した。ただし、本事業も3年目に入り、ようやく本事業の目的、趣旨が協力機関に充分浸透し、より効果的かつ協動的に事業が展開できるに至ったというのが正直な実感である。実際、本事業を通じて、相互の研究成果の波及が進み、協力機関と他国グループとの新たな共同研究の切っ掛けにもなっている点は、評価すべきと考えられる。

**○中国・韓国の拠点機関との協力体制 (各国の役割分担・ネットワーク構築状況等)**

中国拠点機関の中国科学院長春応用化学研究所はポリ乳酸を骨格とした遺伝子キャリアの外郭材料を開発し、日本側のカチオン性高分子材料との複合化材料開発の検討を行い、細胞を使用した評価へと進展させている。中国は、独自に早稲田大学、あるいは日中韓にとどまらない幅広い親交を生かし、極めて貴重な演者が一同に会するセミナーを企画、実施した。韓国拠点機関の韓国科学技術院(KAIST)は協力機関の Hanyang University, Chungnam National University, Kangwon National University, Korea University, Pohang University of Science and Technology (POSTECH), Seoul National University, Sungkyunkwan University, Sookmyung Womens University と連携をとり、選択的遺伝子発現制御や選択的遺伝子デリバリーの成果を出しつつ有る。特に日本側拠点機関は KAIST を通じて POSTECH の研究グループとの知己を得て、具体的共同研究の実施へと進行中である。また、韓国では3回の定例セミナーを実施したが、KAIST が中心的役割を果たした。このように、いずれの拠点機関もそれぞれの国の拠点として緊密かつ多様なネットワーク化が進んでいる。このような拠点機関間の連携により、効率的な3国間研究者ネットワークが構築されている。

**○日本側拠点機関の事務体制 (拠点機関全体としての事務運営・支援体制等)**

事務は九州大学筑紫地区事務部が担当し、セミナー開催、研究者の派遣、招聘の事務作業および経費の適正な執行、報告書等のとりまとめ、確認作業を支援している。また、GCOE「未来分子システム科学」より若手研究者の育成の面で連携している。

## 5. この課題に関連した主な発表論文名・著者名

コーディネーターあるいは参加研究者が実施期間中に既に発表した、この交流の成果となる主な論文等を記載してください。コーディネーター・参加研究者の氏名にはアンダーラインを付してください。また、相手国の参加研究者との共著論文には、文頭の番号に○印を付してください。

### (1) 学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文又は著書

・査読がある場合、印刷済み及び採録決定済のものに限り、査読中・投稿中のものは除く。

1	著者名	Hidetaka Torigoe, Atushi Maruyama, Satoshi Obika, Takeshi Imanishi, and Takuma Katayama							
	題名	Synergistic Stabilization of Nucleic Acid Assembly by 2' -O, 4' -C-Methylene-Bridged Nucleic Acid Modification and Additions of Comb-Type Cationic Copolymers				掲載誌名	Biochemistry		
	発行所	ACS Publications	巻号		頁		発行年	2009年	査読
2	著者名	S. Mochizuki, A. Kano, N. Shimada, A. Maruyama							
	題名	Uptake of enzymatically-digested hyaluronan by endothelial liver cells in vivo and in vitro				掲載誌名	J. Biomater. Sci. Polym Ed.		
	発行所	VSP	巻号	20	頁	83~97	発行年	2009年	査読
3	著者名	A. Maruyama, L. Wu, N. Shimada and A. Kano							
	題名	Kinetic Effect of Cationic Comb-type Copolymers on DNA Hybridization" Advanced Materials Research				掲載誌名	Advanced Materials Research		
	発行所	Trans tech publications	巻号	47-50	頁	1355~1358	発行年	2008年	査読
4	著者名	A. Kano, T. Yamano, S. W. Choi, A. Maruyama							
	題名	Polymer brush-stabilized polyplex for a siRNA carrier with long blood circulatory half-life				掲載誌名	Advanced Materials Research		
	発行所	Trans tech publications	巻号	47-50	頁	762~764	発行年	2008年	査読
5	著者名	T. T. Reddy, A. Kano, A. Maruyama, M. Hadano and A. Takahara							
	題名	Thermosensitive transparent semi-interpenetrating polymer networks for wound dressing and cell adhesion control				掲載誌名	Biomacromolecules		
	発行所	ACS Publications	巻号	38(4)	頁	374~384	発行年	2008年	査読
6	著者名	A. Sato, S. W. Choi, M. Hirai, A. Yamayoshi, R. Moriyama, T. Yamano, M. Takagi, A. Kano, A. Shimamoto and A. Maruyama							
	題名	Polymer brush-stabilized polyplex for a siRNA carrier with long circulatory half-life				掲載誌名	Journal of Controlled Release		
	発行所	Elsevier	巻号	122(3)	頁	209~216	発行年	2007年	査読
7	著者名	S. W. Choi, A. Yamayoshi, M. Hirai, T. Yamano, M. Takagi, A. Sato, A. Kano, A. Shimamoto, A. Maruyama							
	題名	Preparation of cationic comb-type copolymers having high density of peg graft chains for gene carriers				掲載誌名	Macromol. Symp.		
	発行所	Wiley-Blackwell	巻号	249-250	頁	312~316	発行年	2007年	査読

(2) 国際会議における発表

- ・著者（参加研究者を含む全員の氏名を、論文等と同一の順番で記載すること）、題名、発表した学会名、開催場所、論文等の番号、月・年を記載すること。発表者に○印を付すこと。
- ・口頭・ポスターの別、査読の有無を区分して記載すること

1	著者名	R. Moriyama, N. Shimada, A. Kano, A. Maruyama						
	題名	Control of intermolecular quadruplex DNA folding by cationic comb-type copolymer	口頭・ポスター		査読	有・無		
	学会名	The 2008 Materials Research Society Fall Meeting	場所	ボストン	番号	1J04	12月 2008年	
2	著者名	A. Kano, T. Yamano, S. Mochizuki, I. Nakamura, N. Shimada, A. maruyama						
	題名	Water-soluble polymeric conjugate for gene and drug delivery	口頭・ポスター		査読	有・無		
	学会名	14th International Symposium on Recent Advance in Drug Delivery Systems	場所	ユタ	番号	69	2月 2009年	
3	著者名	A. Maruyama, T. Yamano, S. W. Choi, N. Shimada A. Kano						
	題名	Polymer brush-stabilized polyplex for a siRNA carrier with long circulatory half-life	口頭・ポスター		査読	有・無		
	学会名	8th World Biomaterials Congress	場所	アムステルダム	番号	1933.0 0	5月 2008年	
4	著者名	A. Kano, T. Yamano, S. W. Choi, A. Maruyama						
	題名	Polymer brush-stabilized polyplex for a siRNA carrier with long blood circulatory half-life	口頭・ポスター		査読	有・無		
	学会名	International Conference on Multifunctional Materials and Structures (2008)	場所	香港	番号	MF-296	7月 2008年	
5	著者名	R. Moriyama, N. Shimada, A. Kano, A. Maruyama						
	題名	Poly(L-lysine)-graft-dextran acts as a nucleic acid chaperone for tetramolecular quadruplex formation	口頭・ポスター		査読	有・無		
	学会名	Joint Symposium of 18th International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids and 35th International Symposium on Nucleic Acids Chemistry	場所	京都	番号	p227- 228	9月 2008年	

(3) 国内学会・シンポジウム等における発表

・(2)と同様に記載すること

1	著者名	芥川礼、山野剛、嶋田直彦、狩野有宏、丸山厚				
	題名	ポリリシン-g-ポリエチレングリコール共重合体 (PLL-g-PEG)の細胞内取り込みと動態評価	口頭	ポスター	査読	有・無
	学会名	第57回高分子討論会	場所	大阪	番号	9月 2008年
2	著者名	芥川礼、山野剛、嶋田直彦、狩野有宏、丸山厚				
	題名	ポリリシン-g-ポリエチレングリコール共重合体 (PLL-g-PEG)の細胞内取り込みと動態評価	口頭	ポスター	査読	有・無
	学会名	第30回日本バイオマテリアル	場所	東京	番号	11月 2008年
3	著者名	浜野僚太、望月慎一、嶋田直彦、狩野有宏、寺本彰、阿部康次、丸山厚				
	題名	肝類洞内皮細胞の酸性多糖に対する認識特性の解析	口頭	ポスター	査読	有・無
	学会名	第30回日本バイオマテリアル	場所	東京	番号	11月 2008年
4	著者名	狩野有宏、山吉麻子、山野剛、平井美和、佐藤あゆみ、高木基樹、嶋本顕、丸山厚				
	題名	siRNA キャリアとしてのボトルブラシ型 PEG-g-PLL の in vivo 評価	口頭	ポスター	査読	有・無
	学会名	第8回遺伝子・デリバリーシンポジウム	場所	大阪	番号 P-45	5月 2008年
5	著者名	狩野有宏、山野剛、丸山厚				
	題名	PLL-g-PEG 共重合体の腫瘍集積性の解析と siRNA デリバリーへの応用	口頭	ポスター	査読	有・無
	学会名	第24回日本 DDS 学会	場所	東京	番号 29D1-6	6月 2008年