

**平成30年度日中韓フォーサイト事業
最終年度 実施報告書（平成25年度採択課題用）**

（※本報告書は、前年度までの実績報告書とともに事後評価資料として使用します。）

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	東北大学大学院医学系研究科
中国側拠点機関：	中国科学院
韓国側拠点機関：	ソウル大学校

2. 研究交流課題名

（和文）：ナノバイオ材料を用いた高分解能イメージングによるがん生物学の主要分子機序の解明

（英文）：Nanoscale imaging and tracing of key molecular events in cancer biology using nanobiomaterials

研究交流課題に係るウェブサイト：

<http://www.medphys.med.tohoku.ac.jp/gondalab/a3/index.html>

3. 採択期間

平成25年 8月 1日～平成30年 7月31日

（6年度目）

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関： 東北大学大学院医学系研究科

実施組織代表者（所属部局・職名・氏名）： 医学系研究科・医学系研究科長・五十嵐和彦

研究代表者（所属部局・職名・氏名）： 医学系研究科・教授・権田幸祐

協力機関： 名古屋大学、京都大学、東京大学、横浜国立大学、茨城大学、甲南大学

事務組織： 東北大学 国際交流課

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） Chinese Academy of Sciences

（和文） 中国科学院

研究代表者（所属部局・職名・氏名）：（英文）

National Center for NanoScience and Technology・Professor・JIANG Xingyu

協力機関：（英文） なし

（和文） なし

(2) 韓国側実施組織：

拠点機関：(英文) Seoul National University

(和文) ソウル大学校

研究代表者(所属部局・職名・氏名)：(英文)

School of biological sciences, Seoul National University・Professor・YOON
Tae-Young

協力機関：(英文) Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST)

(和文) 韓国科学技術院

5. 研究交流目標

5-1. 平成30年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

平成30年度は、事業最終年度であり、期間・予算は限られているので、セミナー以外の研究打ち合わせについてはオンラインベースで行う予定である。既に研究協力体制は盤石となっており、互いにオンライン会議の経験が豊富なため、研究遂行に問題は無い。本交流を通じ、事業最終年度のまとめとしての共同論文執筆を目指す。

<学術的観点>

平成29年度までに4編の国際共著論文を発表する事ができた。平成30年度は、事業最終年度のまとめとして、さらなる国際共著論文の執筆を目指す。具体的には、初年度からの共同実験計画、また、平成28年度に立案した共同研究計画について、進捗状況を確認し、セミナーやオンライン会議で集中的に議論を行う。事業の残り期間・予算が限られており、今年度中は相手国に長期滞在しての実験遂行は困難であるが、必要に応じて、相手国側での実験施行、中韓からの短期留学受け入れを考慮する。

特に、共同研究の成果については、中国で平成30年4月16日から19日に行われるセミナーにおいて、中国側からPIを含めた10名、韓国側から10名、日本側から10名の研究者が集い、口頭発表と討議を行う予定である。過去のセミナーでは、当該分野の先駆的研究を行っている研究者に特別講演を依頼し、新規知見の取り入れを行ってきた。事業最終年度においても、同様の講演を企画し、新たな知識や技術の導入を進める。

<若手研究者育成>

平成30年度もこれまでと同様に、セミナーにおける口頭発表・議論を行い、英語でのプレゼンテーション能力の向上や、国際的、学際的人脈形成の促進を図っていく。更に、前述のように、当該分野の先駆的研究に関する知見を得ることで、自らの研究への手がかりや、新規実験計画の着想に役立てる。

<その他(社会貢献や独自の目的等)>

本研究事業を通じて癌の生物学に関する学際的新知見を得て、新規治療法開発の足掛かりとする事が目標である。現在までに4編の国際共著論文が発表されており、そのうち

2 編は Impact factor が 10 を超える一流雑誌である。事業最終年度として、引き続き研究成果を社会に還元するために、努力していく予定である。

5-2. 全期間を通じた研究交流目標

がんは遺伝子変異及びエピジェネティックな変化の蓄積を経て、腫瘍を形成していく。がん細胞が他の器官へと広がる過程である転移は、がん細胞の最も重要な性質の一つであるが、このようながんの主要な事象をナノスケールで高分解能に可視化することができれば、腫瘍形成やがんの転移および血管新生のメカニズムの解明につながると考えられる。

日中韓の3カ国の本事業に参加する研究者及び研究各施設は、ナノバイオの研究拠点として既に世界的レベルにあり、これらが活発な交流や共同研究を行うことで、各々の研究拠点の得意とする分野を更に発展させ、がん生物学の主要分子機序の新たな解明につながると考えている。

本事業は学際的な性質を持ち、プロジェクトの枠組内で組み合わせられる各専門知識とアプローチは相互に補完し合いシナジー効果が得られると考えられる。東北大学を中心とした日本チームは細胞・有機体内のタンパク質のイメージング・追跡を、韓国科学技術院を中心とした韓国チームは生細胞におけるタンパク質間相互作用の単一分子イメージングに深いバックグラウンドを有している。日本・韓国の両グループは、中国科学院を中心とした中国チームのデザイン・製作したツールを用いて、腫瘍形成・がん転移・血管形成の過程では何が起こるのか、またそれらを簡便・明確にすることを目指す。

また、人的交流を深めることも大きな目的である。各グループの研究者同士の共同研究や、セミナー等を通じ、日中韓3カ国の相互理解を深める。さらに、国際的に活躍できる各国の若手研究者育成についても力をいれ、相互訪問による共同研究、研究指導を常に行っていく。これらにより、3カ国の拠点施設を中心とした継続的な交流発展を目指す。

5-3. 研究交流目標に対する達成度とその理由

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】

全期間を通じた研究協力の成果として、腫瘍形成・がん転移のメカニズムとして注目されている神経浸潤のメカニズムを、中国側のナノ粒子作製技術と日本側の生体イメージング技術を基盤として明らかにし、ナノ粒子を用いた新規治療法の基盤技術開発を達成することができた。また、がんの遺伝子治療として注目されている siRNA を用いた治療法を開発することにも成功した。そのほかにも、韓国側の1分子イメージング技術と

日本側の生体イメージングを応用し、がんの血管新生や、がんの悪性度を亢進させる増殖因子受容体 HER2 と HER3 のヘテロ 2 量体形成のイメージング研究が進行中であり、興味深い成果が生まれつつある。本事業計画終了には間に合わなかったが、今後、二国間の共同研究費獲得を視野に入れ、研究を続行中である。

本事業の具体的な成果として、国際共著論文 4 編、国内協力機関による共著論文 5 本を出版した。全体的な論文件数としては多くはないかもしれないが、がんの神経浸潤や治療法に関する論文 2 件は Impact factor 10 を超える一流誌に掲載されており、概ね目的は達成できたといえる。

人材交流の点に関しては、事業期間を通じ、計 10 回の国際会議を開催し、英語での研究発表・議論を通じ、各研究拠点の発展だけでなく、国際交流能力を向上させることができた。また、日本から中国や韓国へ短期滞在し共同実験を行うとともに、中国チームから東北大へ短期留学生を迎え、一か月間相互の技術交流を行い、共同研究成果を共著論文として発表することができた。現在進行中の研究テーマについても、今後、日中や日韓の間で、二国間の共同研究費を取得することを目標としており、3 カ国の拠点施設を基盤とした国際交流の継続的な発展を目指す本事業の趣旨は十分に達成できていると考えられる。

6. 研究交流成果

6-1. 平成 30 年度研究交流成果

<研究協力体制の構築>

研究計画書に記載のとおり、平成 30 年度は Web 会議を中心に議論を重ね、現在進行中の研究計画について議論を行った。明らかになった問題点については各国間で研究を進めているが、解決には至っておらず、今後は二国間での研究費獲得を目指す方針としている。中国や韓国への研究者派遣についても検討しており、研究協力体制の構築は十分に行われたと認識している。

<学術的観点>

乳がんの増殖因子受容体 HER2-HER3 のヘテロ 2 量体形成イメージングやがん免疫に関する PD-L1/PD1 相互作用の生体イメージングの研究計画は、まだ論文受理に至っていないが、中国・北京で行われた国際会議にて、日本側、韓国側、中国側がそれぞれ行った実験に関して集中して討議を行い、得られた知見に基づいて共同論文を作成した。当事国が論文の原案を作成し合い論文投稿にはこぎつけたものの、論文審査の結果、さらなる追加実験が必要となった。追加実験によるデータ取得に関して、短期滞在の実験だけでは十分な結果が得られないことが予想され、残り事業期間での達成は困難と判断した。この点については、上述のように、新たな国際共同研究経費の獲得を検討している。また、国際会議においては、超音波ナノ粒子の先駆的研究を行っている北京大学の Xiaolong Liang 教授、韓国で生体 1 分子イメージング技術を基盤としたベンチャー企業の設立に携わっている SeungHee Yang 氏、放射線ラベルナノ粒子によるがんイメージ

ングを行っている北京大学の Fan Wang 教授、がん免疫を標的としたナノ粒子治療を開発している蔚山大学の Kang-Seo Park 教授など当該分野の先駆的研究者を中韓の事業経費を利用して招聘し、当該分野の最新知見を収集した。最新知見を通して、各国研究者の見識は広がり、各国の拠点形成の成熟は十分に達成できたものと認識している。

<若手研究者育成>

平成 30 年度も引き続き、セミナーやオンライン会議を通じ、学際的な背景をもった研究者同士の国際交流を図った。当事業に参画して日が浅いメンバーは、顕著にその能力が向上し、今後の研究活動に有用な技術概念を得ることができた。事業に当初から参画したメンバーは、高レベルでの意思疎通による国際交流が実現できた。また、セミナーにおいては、上記の著明な研究者による先駆的な研究内容についての講演を拝聴することで、自らの研究のヒントになる有用な知見を得ることができた。またこれら全ての議論を通して、日本側の研究者から中国・韓国の若手研究者に対し、有用な研究アイデアや技術の提供をすることができた。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

平成 30 年度の研究期間や予算は限られていたために、当初予定していた更なる国際共著論文の発表には至らなかった。しかし、数件の研究成果が論文の投稿にこぎつけており、今後、更なる共同実験計画を推進するべく各国間の国際共同研究経費の獲得をし、事業終了後も引き続き研究成果の発信を目指していく予定である。

6-2. 全期間にわたる研究交流成果

(1) 研究協力体制の構築状況

① 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）

全期間を通じ、国内の協力機関からの研究員の受け入れ、相互訪問による議論を行った。実績として、横浜国立大学、京都大学、東京大学、茨城大学との間で若手研究者を中心とした人材交流・研究協力体制構築し、共同実験や議論を行った。その結果、国内協力機関による 5 編の共著論文を発表することに成功し、国内学会においては多数の共同発表を行うことができた。したがって、当事業の国内研究拠点として主導的役割を担い、また、協力体制の構築は問題なく行われたと考えている。

② 相手国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）

平成 25 年度 9 月に中国・北京・中国科学院にて行われたセミナーのキックオフミーティングから平成 30 年度 4 月に中国・北京・中国科学院にて行われた第 10 回セミナーまでを通じ、共同実験計画の立案と実施を率直な議論に基づいてスムーズに行うことができた。また、これらの計画はオンライン会議を有効に利用して練り上げ、それを基にして数回の中国、韓国への訪問、また、中国からの短期留学生の受け入れが行われた。その結果 4 編の国際共同論文の発表にこぎつけることができた（後述）。その中で、中

国側は、マイクロ流路を用いた生体现象解析デバイスの開発、日本側は生体イメージング技術、韓国側は 1 分子イメージング技術を提供し、これらの共同論文の発表を可能にすることができた。したがって、研究期間を通じて、日中韓の役割分担や、国際共同研究を推進するためのネットワーク構築は十分に行われていたと認識している。

③ 日本側拠点機関の事務支援体制（拠点機関全体としての事務運営・支援体制）

全研究期間を通し、東北大学大学院医学系研究科の国際交流支援室や東北大学の本部国際交流課と密に連絡を取り合い、実験計画に変更が生じた場合の対応法や、研究計画書・実施報告書の作成について有用なアドバイスをいただいた。したがって、事務運営、支援体制は十分に機能していた。

（2）学術的観点

平成 27 年度は、日中の共同論文として 1 編の共著論文が受理された(Lei Y, Hamada Y, Zheng W, Jiang X et.al. An on-chip model for investigating the interaction between neurons and cancer cells. *Integrative Biology* (2016,))。

平成 28 年度は、日中の共同論文が 2 編アクセプトされるに至った(Lei Y, Hamada Y, Jiang X et. al. Targeted tumor delivery and controlled release of neuronal drugs with ferritin nanoparticles to regulate pancreatic cancer progression. *Journal of Control Release* (2016); Lei Y, Hamada Y, Jiang X et al. Gold nanoclusters-assisted delivery of NGF siRNA for effective treatment of pancreatic cancer. *Nature Communications* (2017))。特に後者は、Nature publishing group の雑誌(IF: 11.329)であり、本事業の成果を対外的に発信する上で申し分の無い媒体であると思われる。これらの日中間の共同研究は、中国側で開発したバイオマテリアルを使用し、日本側で開発した膵がん動物モデルやイメージング技術を使用して導き出された成果である。

平成 29 年度は、中国側との国際共著論文が 1 編受理されるに至った(Wang P, Hamada Y, Gonda K, Jiang X, et al., Thermo-triggered Release of CRISPR-Cas9 System by Lipid-Encapsulated Gold Nanoparticles for Tumor Therapy., Wang P et al. *Angewandte Chemie International Edition* (2018))。本研究は、中国側の研究者が来日し、中国側で開発したマテリアルを日本側のイメージング装置でデータ取得することで、論文受理に至った研究成果であり、どちらかが欠けていても達成は困難であった。さらに、掲載された雑誌は化学系ではトップクラスの雑誌 (IF: 11.994)である。平成 30 年度中に目標であったさらなる論文の受理には至らなかったが、学術的目標は概ね達成されたと判断される。

その他、平成 26、27、29、30 年度は、国内の研究協力機関からではあるものの、共著論文が作成され、計 5 編が受理されるに至った(Kondo T, Gonda K, Iciyanagi Y, et al. *Journal of Applied Physics* (2014); Gonda K, Higuchi H, et al., *Scientific Reports* (2015); Kobayashi Y, Gonda K, et al., *Materials Science and Technology* (2017); Inose

T, Gonda K, Kobayashi Y, et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, (2017); Li T-T, Gonda K, Kobayashi Y, et al., *Materials Technology: Advanced Performance Materials* in press)。また、平成 28、29 年度には、東北大単独ではあるが計 3 編の論文が受理された(Nakagawa T, Gonda K, et al., *Science and Technology of Advanced Materials* (2016); Miyashita M, Gonda K, et al., *Cancer Medicine* (2016); Gonda K, Ohuchi N, et al., *Scientific Reports* (2107))。

以上のように、全期間を通じて、国際共同論文 4 編、国内共同機関による共著論文 5 編、東北大単独による論文 3 編、の計 12 編が論文発表されている。期間中に受理された論文の数は多くはないが、Impact factor が 10 を超える一流誌に研究成果が掲載されており、本事業の目的は概ね達成されているものと考えている。

(3) 若手研究者育成

全てのセミナーや海外での共同実験遂行を通じ、若手研究者は積極的に英語で発表をし、国際交流の能力向上に努めた。また、可能な範囲で中国語や韓国語を用いて会話し、研究内容のみならず、その国の文化を知ることにも努めた。その結果、コミュニケーション能力は飛躍的に向上し、多様な研究的・文化的背景を持つ若手研究者同士が学際的な人脈形成を構成する手助けをすることができた。

また、計 10 回のセミナーにおいて、当該分野の先駆的研究者を多数招聘し、特別講演を拝聴することで、最新知見を知ることにも努めた。これらの招聘者の講演を聞くことで、自らの実験推進の一助を得ることができた。

(4) 日中韓における継続的な研究交流拠点の構築

全研究期間を通して、セミナーにおける議論や発表により、人脈形成を効率的に構築できただけでなく、各国への滞在にあたっては各国 PI や他の事業参画者の手厚いサポートを受けることができた。それは日本滞在時にも同様であり、各国からの派遣者にあたっては、訪日中に不便がないように、可能な範囲でサポートを行った。現在、さらなる共同研究経費獲得について、忌憚なく相互に相談できるほど 3 か国の研究拠点間の関係は良好であり、日中韓の継続的な研究交流拠点の構築は十分に達成されていると考えている。

(5) 社会貢献や独自の目的等

がんのメカニズム解明を通じ、がんの新規診断法や治療法の基盤技術開発を達成することが、当計画の最終目標であった。Impact Factor が高い 2 編の論文 (*Nature Communications* や *Angewandte Chemie International Edition*) を含む 4 本の国際共著論文の発表、5 編の国内協力機関による共著論文、その他 3 編の東北大のみによる論文、以上の計 12 編の論文発表は、当事業の成果を社会に発信する目標を概ね達成できていると考えている。また、これらの共同研究計画に関する発表や議論を通じた若手研

究者の育成・人脈構築は、本事業の目標である国際研究拠点形成の礎になったと考えている。

(6) 予期しなかった成果

特になし。

(7) 今後の課題・問題点及び展望

Impact Factor が 10 を超える雑誌への発表を目指していたこともあり、受理された論文件数が想定していたほどは得られず、結果的に 4 編の国際共同論文発表にとどまったことは、若干ものたりない。しかし、論文の投稿にこぎつけている研究成果が数編あり、更なる共同研究成果が得られると考えている。ハイインパクトな成果を得るためには、追加実験が必要であり、目標達成のために各国間の国際共同研究経費の獲得を目指し、事業終了後も引き続き 3 カ国間の研究拠点ネットワークの充実化を図る予定である。

7. 平成30年度及び全期間にわたる研究交流実績状況

7-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成25年度	研究終了年度	平成30年度
研究課題名	<p>(和文) ナノバイオ材料を用いた高分解能イメージングによるがん生物学の主要分子機序の解明</p> <p>(英文) Nanoscale imaging and tracing of key molecular events in cancer biology using nanobiomaterials</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号	<p>(和文) 権田幸祐・東北大学医学系研究科・教授・1-6</p> <p>(英文) Kohsuke GONDA・Graduate School of Medicine・Tohoku University・Professor・1-6</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号	<p>(英文)</p> <p>JIANG Xingyu・Chinese Academy of Sciences・Professor・2-1</p> <p>YOON Tae-Young・Seoul National University・Professor・3-1</p>				
30年度の研 究交流活動及び得 られた成果	<p>がん形成における主要事象である細胞増殖、血管新生、転移の主要分子メカニズムを単一分子から単一細胞・生体組織モデル・生体内に至るまで系統的にナノスケールで可視化することにより、がん生物学の分子機序の新たな解明を行い、新規診断法や治療法へ展開することが全研究期間を通じた本研究の目的である。事業最終年度である平成30年度は、期間が4ヶ月と短く予算も限られているため、主に各研究拠点で共同実験の実施を行い、オンライン会議を通じて以下の3主題に関する議論や集約を図り、論文掲載を目標とし、研究協力活動を推進していた。</p> <p>① 様々ながんにおける perinural invasion 機構の解明。 膵がんや前立腺がんの進展・転移様式として、がん細胞が神経線維内に浸潤し遠隔転移を促進する可能性が指摘されている。しかし、詳細な分子機構はいまだ解明されていない。平成30年度は perinural invasion モデルマウス作成を目指し行っているが、期間内にモデルの最終構築には至っていない。</p> <p>② 乳がんにおける HER2-HER3 ヘテロ2量体の検出方法の開発 乳がんでは HER(ヒト上皮性増殖因子受容体)ファミリーが分子標的薬の主要なターゲットになっている。近年の研究では、特に HER2-HER3 ヘテロ2量体形成ががんの悪性度と密接に関与し、その定量が予後の予測に重要であることが示唆されている。平成30年度は、日本側の固定標本上の HER2-HER3 ヘテロ2量体の定量技術と韓国側の生体組織を用いた HER2-HER3 ヘテロ2量体の検出技術と</p>				

	<p>の統合を目指しており、論文受理に必要な追加実験ではこれらの技術統合が鍵となっている。</p> <p>③悪性腫瘍における Tumor Infiltrated Lymphocyte(TIL)の動態の解明と薬剤評価系の確立</p> <p>免疫チェックポイントである PD-1/PD-L1 相互作用の阻害剤は、がん腫によっては非常に有効な抗悪性腫瘍治療薬として認知されている。しかし、免疫チェック阻害剤の効果予測については一定した見解がなく、適正使用が難しい。日本側研究者は、がん細胞の PD-L1 発現量と腫瘍内浸潤リンパ球の数・動きの相関性を <i>in vivo</i> イメージングで観察し、薬剤評価系として確立することを着想した。平成 30 年度は、本来は T 細胞を持たない <i>bulb/c nude</i> 担がんマウス内で、PD-1 陽性がん細胞と PD-L1 陽性 T リンパ球の相互作用を観察可能なモデルマウスに免疫チェックポイント阻害剤を投与し、リンパ球の動態変化を観察する事が目標であった。現在予備的なデータが得られているが、短い期間内で十分な成果を得るには至らなかった。</p> <p>上記研究計画の現況と問題点については、中国・北京にて 4 月 16 日から 19 日に開催した日本学術振興会日中韓フォーサイト事業「ナノバイオ材料を用いた高分解能イメージングによるがん生物学の主要分子機序の解明」第 10 回セミナーにおいて、日本・中国・韓国それぞれ 10 名ずつの研究者が集い、口頭発表を通じて集中的な討議を行い、今後の方向性について集約を図った。</p>
<p>全期間にわたる研究交流活動および得られた成果の概要</p>	<p>がん形成における主要事象であるがん細胞増殖、血管新生、転移の主要分子メカニズムを単一分子から単一細胞・生体組織モデル・生体内に至るまで系統的にナノスケールで可視化することにより、がん生物学の分子機序の新たな解明を行い、新規診断法や治療法へ展開することが全研究期間を通じた本研究の目的であった。</p> <p>① 様々ながんにおける <i>perinural invasion</i> 機構の解明。</p> <p>睪がんや前立腺がんの進展・転移様式として、がん細胞が神経線維内に浸潤し遠隔転移を促進する可能性が指摘されている。しかし、詳細な分子機構はいまだ解明されていなかった。平成 27 年度は、<i>Integrative Biology</i> に、平成 28 年度は <i>Journal of Control Release</i>, と <i>Nature Communications</i> に共同実験の成果を発表した。しかし、<i>perinural invasion</i> の詳細な分子機構を解明しうる遺伝子改変モデルマウスの作成は、残された大きな課題である。平成 29 年度に日本側研究チーム主導で研究を進めていたが、実現には至っていない。平成 30 年度中にモデルマウス作成を実現するには残りの研究期間が不十分であり、本事業に後続する日中間の共同研究費の獲得も含め検討している。</p>

② 乳がんにおける HER2-HER3 ヘテロ 2 量体の検出方法の開発

乳がんでは HER(ヒト上皮性増殖因子受容体) ファミリーが分子標的薬の主要なターゲットになっている。近年の研究では、特に HER2-HER3 ヘテロ 2 量体形成が、がんの悪性度と密接に関与し、その定量が予後の予測に重要であることが示唆されている。平成 28 年度、日本側は、FRET 現象を応用して細胞標本、病理組織標本における HER2-HER3 ヘテロ 2 量体の検出を成功させている。HER2-HER3 ヘテロ 2 量体の定量法に関して、HER2 と HER3 の距離を高精度に定量し 2 量体形成を証明する事が重要である。平成 29 年度の当研究室の研究結果から、蛍光イメージング装置の振動ノイズが HER2 と HER3 間の距離よりも大きく、定量評価が困難である事がわかった。現在、分子間力顕微鏡を用いて、FRET が観察される HER2 と HER3 間の距離測定を試みている。平成 30 年度は、韓国側の生体組織を用いた HER2-HER3 ヘテロ 2 量体検出技術との統合を目指していたが、研究期間の短さと研究費用の課題があったため、今後、共同研究経費の獲得も含めて検討している。

③悪性腫瘍における Tumor Infiltrated Lymphocyte(TIL)の動態の解明と薬剤評価系の確立

免疫チェックポイントである PD-1/PD-L1 相互作用の阻害剤は、がん腫によっては非常に有効な抗悪性腫瘍治療薬として認知されている。しかし、免疫チェック阻害剤の効果予測については一定した見解がなく、適正使用が難しい。日本側研究者は、がん細胞の PD-L1 発現量と腫瘍内浸潤リンパ球の数・動きの相関性を *in vivo* イメージングで観察し、薬剤評価系として確立することを着想した。平成 29 年度は、細胞質に GFP を発現する PD-L1 低発現のマウス乳がん細胞に、PD-L1 遺伝子を強制導入し、細胞質に GFP を発現しかつ PD-L1 を高発現する細胞株の樹立に成功した。これらの細胞を *bulb/c nude* マウスに移植して担がんマウスを作成した。さらに、全ての体細胞のアクチンに DsRed を導入した別個体の *actin-DsRed* マウスの脾臓から、PD-1 陽性キラー T 細胞を分離して、担がんモデルマウスの尾静脈に注入した。これにより、本来は T 細胞を持たない *bulb/c nude* 担がんマウス内で、PD-1 陽性がん細胞と PD-L1 陽性 T リンパ球の相互作用を観察可能なモデルを樹立した。これらを韓国側の *in vivo* イメージング装置で観察し、腫瘍部位におけるリンパ球の動態に明らかな差異があることを確認している。この系に免疫チェックポイント阻害剤を投与し、リンパ球の動態変化を観察する事が平成 30 年度の目標

	であるが、前述のように、残事業期間が短いため、本事業に続く、日韓間の共同研究費の獲得も含めて検討している。
--	---

7-2 セミナー

(1) 平成30年度セミナー実施状況

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会日中韓フォーサイト事業「ナノバイオ材料を用いた高分解能イメージングによるがん生物学の主要分子機序の解明」第10回ミーティング (英文) JSPS A3 Foresight Program “Nanoscale imaging and tracing of key molecular events in cancer biology using nanobiomaterials“, 10th meeting
開催期間	平成30年4月16日～平成30年4月19日(4日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 中国・北京・中国科学院 (英文) China・Beijing・Chinese Academy of Sciences
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号	(和文) 権田幸祐・東北大学医学系研究科・教授・1-6 (英文) Kohsuke GONDA・Graduate School of Medicine・Tohoku University・Professor・1-6
相手国側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号 (※日本以外で開催の場合)	(英文) JIANG Xingyu・Chinese Academy of Sciences・Professor・2-1

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (中国)		備考
		A.	B.	
日本	A.	10/39		
	B.	0		
中国	A.	10/40		
	B.	0		
韓国	A.	10/40		
	B.	0		
合計 〈人/人日〉	A.	30/119		
	B.	0		

A. 本事業参加者(参加研究者リストの研究者等)

B. 一般参加者(参加研究者リスト以外の研究者等)

※人/人日は、2/14(=2人を7日間ずつ計14日間派遣する)のように記載してください。

※日数は、出張期間（渡航日、帰国日を含めた期間）としてください。これによりがたい場合は、備考欄にその内訳等を記入してください。

セミナー開催の目的	<p>中国側研究拠点である中国科学院が主催して、事業参加研究者が①様々な癌における perinural invasion 機構の解明、②乳がんにおける HER2-HER3 heterodimer の検出方法の開発、③腫瘍における Tumor Infiltrated Lymphocyte(TIL)の動態の解明と薬剤評価系の確立、の共同研究テーマの進捗状況ならびに直面している問題点につき口頭発表を行う。平成 30 年度は事業最終年度に当たるので、事業のまとめとしての論文発表に向けた議論も集中して行う。</p>		
セミナーの成果	<p>【学術的観点】 現在も進行中である、①perinural invasion 機構の解明、②HER2-HER3 ヘテロ 2 量体の高精度分子イメージング、③腫瘍における Tumor Infiltrated Lymphocyte(TIL)の動態の解明と薬剤評価系の確立に関して進捗状況の確認議論を行ったが、追加すべき実験が多く、本事業後の国際共同研究経費の獲得を含めて検討することとなった。</p> <p>【教育的観点】 前述のように、当該分野の先駆的研究を行っている研究者から最新知見を得て、自分の研究の一助とするのみならず、英語による発表・議論を通じて、若手研究者のスキルアップに貢献することができた。</p>		
セミナーの運営組織	<p>セミナーの実施運営についてはホストである中国側が主体的に行い、日本側、韓国側は主として研究代表者が補助的な作業を行う。重要事項については、3 カ国の拠点研究者を中心とした運営委員会において議論を行う。</p>		
開催経費分担内容と金額	日本側	内容 国際旅費(飛行機代)	金額 914,020 円
	中国側	内容 国内旅費 その他経費	/
	韓国側	内容 国内旅費 国際旅費	

(2) 全期間において実施したセミナー件数

	平成 25 年 度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度
国内開催	0	1	1	0	1	0
海外開催	2	1	1	2	0	1
合計	2	2	2	2	1	1

7-3 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

- ① 評価コメント (抜粋) : perinural invasion 機構の解明について、日中韓の共同性を出すため、神経・腫瘍・血管構造を同時に in vivo imaging することを計画しているが、perinural をキーワードにしていたことを考えると、発展的統合とまでは言いにくい。

対応： 指摘を受け、研究計画③腫瘍における腫瘍内浸潤リンパ球の動態の解明と薬剤評価系の確立を立案した。前述のように、細胞質に GFP を発現する PD-L1 低発現のマウス乳がん細胞に、新たに PD-L1 遺伝子を強制導入し、細胞質に GFP を発現しかつ PD-L1 を高発現する細胞株を樹立し担がんマウスを作成した。これらの細胞を bulc/c nude マウスに移植して担がんマウスを作成した。さらに、全ての体細胞のアクチンに DsRed を導入した別個体の actin-DsRed マウスの脾臓から、PD-1 陽性キラー T 細胞を分離して、担がんモデルマウスの尾静脈に注入した。これにより、本来は T 細胞を持たない bulc/c nude 担がんマウス内で、PD-1 陽性がん細胞と PD-L1 陽性 T リンパ球の相互作用を観察可能なモデルを樹立した。これらを韓国側の in vivo イメージング装置で観察し、腫瘍部位におけるリンパ球の動態に明らかな差異があることを確認している。平成 30 年度も引き続き研究を推進していたが、追加実験が必要な状態であり、本事業以降の国際共同研究費獲得を模索している段階である。

- ② 評価コメント (抜粋) : 共同研究成果の発信という点では、今後より一層力を入れていくべきである。

対応： 平成 28 年度は、中国側との国際共著論文が 2 編アクセプトされるに至った(Lei Y, Hamada Y, Jiang X et. al. Targeted tumor delivery and controlled release of neuronal drugs with ferritin nanoparticles to regulate pancreatic cancer progression. *Journal of Control Release* (2016); Lei Y, Hamada Y, Jiang X et al. Gold nanoclusters-assisted delivery of NGF siRNA for effective treatment of pancreatic cancer. *Nature Communication*. (2017))。また、平成 29 年度は、平成 28 年度に中国から迎えた短期留学生との共同研究成果が、*Angewandte Chemie International Edition* (IF: 11.944) に掲載された。論文数は少ないが、High Impact Journal への掲載がなされており、情報発信の意味ではある程度課題を解決できたと考えている。

- ③ 評価コメント（抜粋）：若手研究者の長期滞在による共同研究も期待したい。

対応：平成 28 年度は中国から若手研究者を迎え入れ、共同研究を行い、その成果が一流雑誌 (*Angewandte Chemie International Edition*) への論文受理に至った。事業の残り時間でさらなる外国人若手研究者の長期滞在を実現することができなかったのは反省点である。

- ④ 評価コメント（抜粋）：日本側も独自の技術を活用し、相互に win-win の関係を築くことが求められる。

対応：平成 29 年度は、平成 28 年度に中国から迎えた短期留学生との共同研究成果が、*Angewandte Chemie International Edition* (IF: 11.944) に掲載された。本研究は、日本側の *in vivo* イメージング技術を活用して遂行されたものである。その意味では、相互に win-win の関係を築けたと考えている。

8. 研究交流実績総人数・人日数

8-1 平成30年度の相手国との交流実績

派遣先 派遣元	四半期	日本	中国	韓国		合計
		1		10 / 39 (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)
日本	2		/ (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	3		/ (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	4		/ (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	計		10 / 39 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
中国	1	/ (/ /)		/ (/ /)	/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	2	/ (/ /)		/ (/ /)	/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	3	/ (/ /)		/ (/ /)	/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	4	/ (/ /)		/ (/ /)	/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	計	0 / 0 (0 / 0)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
韓国	1	/ (/ /)	/ (10 / 40)		/ (/ /)	0 / 0 (10 / 40)
	2	/ (/ /)	/ (/ /)		/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	3	/ (/ /)	/ (/ /)		/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	4	/ (/ /)	/ (/ /)		/ (/ /)	0 / 0 (0 / 0)
	計	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (10 / 40)		0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (10 / 40)
	1	/ (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)		0 / 0 (0 / 0)
	2	/ (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)		0 / 0 (0 / 0)
	3	/ (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)		0 / 0 (0 / 0)
	4	/ (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)		0 / 0 (0 / 0)
	計	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
合計	1	0 / 0 (0 / 0)	10 / 39 (10 / 40)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	10 / 39 (10 / 40)
	2	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	3	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	4	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)
	計	0 / 0 (0 / 0)	10 / 39 (10 / 40)	0 / 0 (0 / 0)	0 / 0 (0 / 0)	10 / 39 (10 / 40)

※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についても、カッコ書きで記入してください。

※相手国以外の国へ派遣する場合、国名に続けて(第三国)と記入してください。

8-2 平成30年度の国内での交流実績

第1四半期	第2四半期	第3四半期	第4四半期	合計
0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (0 / 0)

8-3 全期間にわたる派遣・受入人数

年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	平成 29 年度	平成 30 年度
派遣人数	17 ()	16 ()	13 ()	31 ()	0 ()	10 ()
受入人数	0 ()	19 ()	14 ()	1 ()	27 ()	0 ()

※各年度の実施報告書の「相手国との交流実績」に記載の人数を転記してください。

※相手国側マッチングファンドなど本事業経費によらない交流については()で記載してください。

9. 経費使用総額

9-1. 平成30年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	0	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	914,020	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	35,980	
	その他の経費	0	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	0	大学にて別途負担
	計	950,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		95,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合 計		1,045,000	

9-2 全期間にわたる経費使用額

(単位 円)

	平成25年度	平成26年度	平成27年度	平成28年度	平成29年度	平成30年度
国内旅費	992,660	3,637,740	2,186,600	2,393,870	2,220,449	0
外国旅費	2,571,100	2,652,310	2,072,906	1,701,820	0	914,020
謝金	0	0	0	0	0	0
備品・消耗品購入費	3,279,490	954,648	3,240,977	3,172,629	261,405	35,980
その他の経費	156,750	1,755,302	999,517	731,681	1,768,146	0
不課税取引・非課税取引に係る消費税	0	0	0	0	0	0
合計	7,000,000	9,000,000	8,500,000	8,000,000	4,250,000	950,000

※各年度の実施報告書「経費使用総額」を転記してください。

※「不課税取引・非課税取引に係る消費税」について、平成27年度以前の実施報告書では

「外国旅費・謝金等に係る消費税」の記載となっています。