

日中韓フォーサイト事業
平成 29 年度 実施報告書（平成 27 年度以降採用課題用）

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	大阪大学
中国側拠点機関：	東華大学
韓国側拠点機関：	梨花女子大学校

2. 研究交流課題名

(和文)：有機-無機ナノハイブリッドプラットフォームを用いた腫瘍の精密イメージングと治療

(交流分野：ナノバイオサイエンス)

(英文)：Organic/inorganic Nanohybrid Platforms for Precision Tumor Imaging and Therapy

(交流分野：Nano Bioscience)

研究交流課題に係るホームページ：<http://k-suganuma.sakura.ne.jp/a3project/>

3. 採用期間

平成 29 年 8 月 1 日～平成 34 年 7 月 31 日

(1 年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：大阪大学

実施組織代表者（所属部局・職・氏名）：学長・西尾 章治郎

研究代表者（所属部局・職・氏名）：教授・菅沼 克昭

協力機関：東北大学、九州大学、北海道大学

事務組織：大阪大学 国際部 国際企画課

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) Donghua University

(和文) 東華大学

研究代表者(所属部局・職・氏名)：(英文) Chemical Engineering Biotechnology, Donghua University・Professor・SHI Xiangyang

協力機関：(英文) China Pharmaceutical University, Peking University, Chinese Academy of Sciences, Tongji University, Shanghai Jiao Tong University

(和文) 中国薬科大学、北京大学、中国科学院、同济大学、上海交通大学
経費負担区分 : パターン 1

(2) 韓国側実施組織:

拠点機関: (英文) Ewha Womans University

(和文) 梨花女子大学校

研究代表者 (所属部局・職・氏名): (英文) Department of Chemistry and Nano
Science

Ewha Womans University・Professor・CHOY Jin-Ho,

協力機関: (英文) Seoul National University, Yonsei University, Hanyang University,
Seoul Women's University

(和文) ソウル大学、延世大学校、ハンヤン大学、ソウル女子大学校

経費負担区分 : パターン 1

5. 研究交流目標

5-1. 全期間を通じた研究交流目標

本事業は、「有機-無機ナノハイブリッドプラットフォームを用いた腫瘍の精密イメージングと治療」を提案し、 dendritic 修飾した多機能性有機/無機ナノハイブリッドプラットフォームを設計開発し、正確な腫瘍診断および治療を行う。事業計画の5年間の中では、日中韓の基礎研究と他文化圏に対する理解度を深めながら、若手研究者育成も目標としている。具体的な計画は下記の予定通りである。

目標1: dendritic 修飾した層状複水酸化物 (LDH) 粒子の作製及び腫瘍デュアルモードイメージングによる早期診断と併用療法の確立。①放射性と磁性を持つ LDH を作製し、一種及び複数抗がん剤を LDH の層間に取り込む (韓日 1-2 年目) ②金属及び金属酸化物を含む LDH の構造設計を最適化する (日韓 1-3 年目) ③この LDH を dendritic で表面修飾し、良好な汚物付着防止特性及び標的指向性を付与することで、腫瘍の検出・診断できる分子イメージングする (中日韓 1-3 年目) ④この無機/有機材料のインビトロ細胞毒性及び生体組織適合を評価する (中韓 1-4 年目) ⑤化学療法/放射線療法を用いて、インビトロ及びインビボで肺がんのイメージング診断と治療を行う (中韓 2-4 年目) ⑥この結果を用いて、グリア芽腫のモデルの二重モードイメージングおよび併用療法を行う (中 3-5 年目)

目標2: dendritic 修飾した金属/金属酸化物粒子の作製及び腫瘍デュアルモードイメージング診断と併用療法の確立。①異なる形状の TiO₂ または MoO_{3-x} 多孔質体を作製し、NIR 吸収特性を最適化し、形状と光熱特性の関係を解明する (日 1-2 年目) ②LDH と酸化物のハイブリッド化により、抗がん剤を LDH の層間への取り込みを改善する (日韓 2-3 年目) ③ dendritic を使って酸化物及びハイブリッド粒子の表面を修飾し、良好な標的指向性及び光熱特性を得る (中日韓 1-3 年目) ④この無機/有機材料を用いて、

化学療法/遺伝子療法を併用し、肺がんの分子イメージングにより早期診断及び治療を行う（中日韓 2-4 年目）⑤この成果を用いて、神経膠芽細胞腫へイメージングおよび併用療法を行う（中 3-5 年目）⑥この無機/有機材料のインビトロ細胞毒性及び生体組織適合性を評価する（中日韓 2-5 年目）

目標 3 : 腫瘍デュアルモードイメージング診断および併用療法における細胞療法アプローチの開発。①デンドリマー-LDH またはデンドリマー金属/金属酸化物ナノハイブリッドを細胞内に取り込み、ハイブリッドナノ粒子-細胞構造 (HNCS) を形成する（日中韓 4-5 年目）②T-細胞または幹細胞を用いて、HNCS の細胞性能を評価する（日中韓 4-5 年目）③無機粒子によりこの細胞の毒性を解明する（日中韓 4-5 年目）④HNCS について薬物の吸収、分布、代謝、排泄の動態経時変化を分析する（日中韓 4-5 年目）⑤化学療法/PTT、放射線療法/PTT、化学療法/放射線療法、遺伝子療法/放射線療法との併用治療の有効性を調べる（日中韓 4-5 年目）⑥マウスまたはラットにおける HNCS のインビボ毒性を評価し、多機能性有機/無機ナノハイブリッドプラットフォームを確立する（日中韓 4-5 年目）。

5-2. 平成 29 年度研究交流目標

<研究協力体制の構築>

3つの拠点機関（大阪大学、東華大学、梨花女子大学校）を中心に、日中韓のナノ材料による腫瘍診断および治療の研究拠点形成の構築に向けて、11月に大阪で第一回セミナーを開催する。会議期間中に、各々のバックグラウンドに関する理解を深め、事業全体を通じての目標の策定と詳細な共同研究テーマの絞り込み、今後5年間の共同研究並びに事業のロードマップを策定し、研究協力体制の構築を行う。さらに、韓国と中国、日本と韓国の各自セミナーを開催し、若手研究者の派遣を行う。日中韓の緊密な連携を確立して、より一層協力体制を整える。

<学術的観点>

癌の早期診断技術及び治療法は、高齢化が進む世界の共通課題となっている。新しいハイブリッドナノ材料開発は、その解決方法の一つとなる。本年度は、日中韓の各々の特有なバックグラウンドに基づき、金属・金属酸化物・LDH および複合粒子の構造設計から作製までの情報を交換し、腫瘍デュアルモードイメージングによる早期診断の手法の開拓などについて共同研究をスタートする。セミナー派遣などの交流を通して、お互いの技術・知識を共有し、ディスカッションを行うことで、本分野における日本のナノ材料技術に関する学術基盤向上が期待できる。

<若手研究者育成>

本事業の一環として、当該分野における大学院生や若手研究者の養成を行う。中韓への研究者派遣では、派遣先において大学院生をはじめとする若手研究者を対象としたセ

ミナーや研究に関する議論を行って若手研究者の育成に貢献する。今年度は、日本側が5名若手研究者を中国と韓国に2～4週間ずつ派遣し、中国と韓国から2名ずつ研究者を受け入れる。研究テーマを通じて、お互いの意見、考え方、問題および対策などを議論し、より良い研究結果を得て、強いコミュニケーションを身につけ、国際的な場面で自発的に行動する素養を育てる。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

本申請事業は、日中韓の優れた技術を用いて、癌治療に相応しいナノ材料技術を生み出し、癌の早期診断および治療方法の開発に貢献する。日中韓最大のハイブリッドナノ材料による癌治療の研究拠点形成することで、世界へ大きく貢献できると期待する。さらに、若手研究者の交流により、一層日中韓の協力を強め、将来的には、台湾、香港、シンガポールなどアジア諸国との研究交流体制を確立する。

6. 平成29年度研究交流成果

（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ください。）

6-1 研究協力体制の構築状況

3つの拠点機関（大阪大学、東華大学、梨花女子大学校）を中心に、日中韓のナノ材料による腫瘍診断および治療の研究拠点形成の構築に向けて、11月に日本側で本年度第1回交流セミナーを開催した。研究交流目標の通りに、期間中に事業全体を通じての目標の策定と詳細な共同研究テーマの絞り込み、今後4年間の共同研究並びに事業のロードマップを策定し、研究協力体制の構築を行った。

6-2 学術面の成果

本年度は、日中韓の各々の特有なバックグラウンドに基づき、金属・金属酸化物・LDHおよび複合粒子の構造設計から作製までの情報を交換し、腫瘍デュアルモードイメージングによる早期診断の手法の開拓などについて共同研究をスタートした。日本側では、北海道大学、東北大学、および九州大学と連携強化を行い、Au, MoO₃, TiO₂ ナノ粒子の作成方法を検討し、HR-TEM 分析および元素マッピングする上に、ナノ粒子の特性を評価した。韓国側では、LDH /Au ナノハイブリッドの *in vitro* 細胞毒性、細胞摂取およびMRI 研究をした。そして、中国側は癌細胞株および腫瘍保有動物モデルにおける Au ナノハイブリッドのインビトロおよびインビボ光熱治療効率、光熱特性および安定性を評価し、学会や論文などにも出した。このように金属/金属酸化物ナノ粒子合成方法及び dendrimer 表面修飾方法の研究（日中）、LDH 粒子及び複合粒子の合成方法研究（日韓）、双性イオン分子による dendrimer 表面修飾方法の探索研究（日中韓）を行った。

6-3 若手研究者育成

当該分野におけるセミナーや日本国内・国際の共同研究を通じて、大学院生や若手研

研究者を積極的に参加させ、コミュニケーション能力及び世界最先端の技術を身につけた。その中に、中韓への研究者派遣では、派遣先において大学院生をはじめとする若手研究者を対象としたセミナーや研究に関する議論を行って若手研究者の育成に貢献した。特に、1月および2月に日本側から3～4名若手研究者を中国と韓国に1～4週間ずつ派遣し、LDH粒子及び複合粒子の合成方法および中国側は癌細胞株および腫瘍保有動物モデルにおけるAuナノハイブリッドのインビトロおよびインビボ光熱治療効率、光熱特性および安定性の評価を行った。研究テーマを通して、お互いの意見、考え方、問題および対策などを議論し、より良い研究結果を得て、強いコミュニケーションを身につけ、国際的な場面で自発的に行動した。

6-4 その他（社会貢献や独自の目的等）

本事業は、日中韓の優れた技術を用いて、癌治療に相応しいナノ材料技術を生み出し、癌の早期診断および治療方法の開発に貢献してきた。日中韓最大のハイブリッドナノ材料による癌治療の研究拠点を形成することで、世界へ大きく貢献できることが期待できる。さらに、若手研究者の交流により、一層日中韓の協力を強め、将来的には、台湾、香港、シンガポールなどアジア諸国との研究交流体制の確立を進める。

6-5 今後の課題・問題点

本年度は、日中韓の各々の特有なバックグラウンドに基づき、金属・金属酸化物・LDHおよび複合粒子の構造設計から作製までの情報を交換し、腫瘍デュアルモードイメージングによる早期診断の手法の開拓などについて共同研究をスタートした。多くの成果を生み出した。ただし、Au, MoO₃, TiO₂ ナノ粒子の作成および特性を評価してから、実際に癌細胞株および腫瘍保有動物に実施するまで、日本、韓国及び中国との連携、各グループの進展状況に合うことが必要であるため、実験の周期が少し長いことが現状である。そのため、最初に合成したナノ粒子の特性は変わる可能性がある。実験の周期を短縮し、効率よく共同研究することが今後の課題になる。

6-6 本研究交流事業により発表された論文

- (1) 平成29年度に学術雑誌等に発表した論文・著書 28本
うち、相手国参加研究者との共著 0本
 - (2) 平成29年度の国際会議における発表 17件
うち、相手国参加研究者との共同発表 0件
 - (3) 平成29年度の国内学会・シンポジウム等における発表 0件
うち、相手国参加研究者との共同発表 0件
- (※ 「本事業名が明記されているもの」を計上・記入してください。)
- (※ 詳細は別紙「論文リスト」に記入してください。)

7. 平成29年度研究交流実績状況

7-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成29年度	研究終了年度	平成34年度
研究課題名	<p>(和文) 有機-無機ナノハイブリッドプラットフォームを用いた腫瘍の精密イメージングと治療</p> <p>(英文) Organic/inorganic Nanohybrid Platforms for Precision Tumor Imaging and Therapy</p>				
日本側代表者 氏名・所属・職	<p>(和文) 菅沼克昭・大阪大学産業科学研究所・教授</p> <p>(英文) SUGANUMA Katsuaki・The Institute of Scientific& Industrial Research・Osaka University・Professor・1-1</p>				
相手国側代表者 氏名・所属・職	<p>(英文) China : SHI Xiangyang・Donghua University,・Professor・2-1</p> <p>Korea : CHOY Jin-Ho・Ewha Womans University・Professor・3-1</p>				
29年度の研究 交流活動	<p>今年度は、11月17-18日に大阪でセミナーを開催し、中国と韓国から3~8名参加し、日本側のA3ナンバーは全員参加した。また、1月と2月に日本側から3~4名の若手研究者を中国と韓国に2~4週間派遣した。金属/金属酸化物ナノ粒子合成方法及び dendrimer 表面修飾方法の研究(日中)、LDH粒子及び複合粒子の合成方法研究(日韓)、双性イオン分子による dendrimer 表面修飾方法の探索研究(日中韓)を行い、次年度以降の具体的な共同研究計画を策定した。また、共同研究成果の積極的な発信を目的に、国際会議、国内研究会をはじめとした様々な場で発表すべく、研究成果の論文文化を進めた。</p>				
29年度の研究 交流活動から得 られた成果	<p>これまで各国において個別に行われてきたナノ材料の創成及び癌早期診断・治療開発研究の統合的な交流及び展開ができた。各グループで発表された成果に対し理解を深めながら、本事業に関して情報共有と解決すべき問題点を洗い出し、次年度以降の共同研究の方向性を打ち出した。そして、セミナーや派遣などにより得られる深い研究議論を通じて、研究成果を様々な場面で発表が行われるようになってきた。また、大学院生を含めた若手研究者を海外に派遣して、研究の実際に触れると共に活発な議論を行うことで、三カ国間での交流関係がさらに深まった。</p>				

7-2 セミナー

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「有機-無機ナノハイブリッドプラットフォームを用いた腫瘍の精密イメージングと治療」 (英文) “ JSPS A3 Foresight Program “Organic/inorganic Nanohybrid Platforms for Precision Tumor Imaging and Therapy”
開催期間	平成 29 年 11 月 17 日 ～ 平成 29 年 11 月 18 日 (2 日間)
開催地 (国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、大阪、大阪大学産業科学研究所 (英文) Japan, Osaka, Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 菅沼克昭・大阪大学産業科学研究所・教授 (英文) Suganuma, Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University・Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	(英文)

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (日本)	
		A.	B.
日本 〈人／人日〉	A.	10 / 20	
	B.	0	
韓国 〈人／人日〉	A.	3 / 9	
	B.	0	
中国 〈人／人日〉	A.	8 / 24	
	B.	0	
合計 〈人／人日〉	A.	21 / 53	
	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)

※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、備考欄を設け、注意書きを付してください。

セミナー開催の目的	<p>本事業が発足してから、初回のセミナーを速やかに大阪大学において開催し、日中韓の研究者を集めて研究ネットワーク構築を加速する。プログラム内の研究者が研究発表を行い、各グループの研究内容を詳しく理解する。さらに、本事業のテーマを深く議論し、初年度の計画について、問題および対策を検討する。また、できる限り多くの若手研究者をセミナーに参加させ口頭発表や議論に加え、相互交流を図る。今回は特に、日本の各大学、研究機関に所属する大学院生の積極的な参加を促す。</p>	
セミナーの成果	<p>セミナー開催により、日本国内の研究者を含めて日中韓の研究者の研究内容を相互的に理解でき、A3プロジェクトに対して、深い議論を行うことができた。このことにより、本事業はより効率的、具体的な研究進展を得ることが期待できる。本共同研究に参加している日中韓の研究者たちは、これまでの研究内容を発表し議論することにより新たな展開となった。さらに、日本の各大学、研究機関に所属する大学院生の積極的な参加を促したため、若手研究者を交えて、最新情報の交換と供に国際的・学際的な研究ネットワークを形成した。</p>	
セミナーの運営組織	<p>日本側参加研究者を中心にセミナーの開催及び運営を行った。韓国側及び中国側は運営の補助を積極的に行った。</p>	
開催経費分担内容と金額	日本側	<p>内容 セミナー開催諸経費 金額 202,515 円</p>
	中国側	<p>内容 参加研究者渡航費・国内旅費・宿泊費</p>
	韓国側	<p>内容 参加研究者渡航費・国内旅費・宿泊費</p>

7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外でどのような交流（日本国内の交流を含む）を行ったか記入してください。

日数	派遣研究者		訪問先・内容		
	氏名	所属・職名	氏名	所属・職名	内容
8 日間	張 昊	大阪大学産業科学研究所・特任助教授	Jin-Ho CHOY	Ewha Womans University・Professor	実験打合せ及び、それに関する実験見学
14 日間	李 万里	大阪大学産業科学研究所・学生	Jin-Ho CHOY	Ewha Womans University・Professor	実験打合せ及び、それに関する実験見学
8 日間	陳 伝彤	大阪大学産業科学研究所・特任助教授	Jin-Ho CHOY	Ewha Womans University・Professor	実験打合せ及び、それに関する実験見学
15 日間	李 玲穎	大阪大学産業科学研究所・学生	Jin-Ho CHOY	Ewha Womans University・Professor	実験打合せ及び、それに関する実験見学
4 日間	崔 讚揚	大阪大学産業科学研究所・学生	Jin-Ho CHOY	Ewha Womans University・Professor	実験打合せ及び、それに関する実験見学
13 日間	高 悦	大阪大学産業科学研究所・学生	SHI Xiangyang	Donghua University・Professor	実験打合せ及び、それに関する実験見学
7 日間	李 財富	大阪大学産業科学研究所・特任助教授	SHI Xiangyang	Donghua University・Professor	実験打合せ及び、それに関する実験見学
14 日間	盧 承俊	大阪大学産業科学研究所・学生	SHI Xiangyang	Donghua University・Professor	実験打合せ及び、それに関する実験見学
6 日間	陳 伝彤	大阪大学産業科学研究所・特任助教授	馬 偉	九州大学先端物質化学研究所・学術研究員	次年度の実験打合せ
6 日間	李 財富	大阪大学産業科学研究所・特任助教授	馬 偉	九州大学先端物質化学研究所・学術研究員	次年度の実験打合せ
4 日間	菅原 徹	大阪大学産業科学研究所・助教授		応用物理学会	A3フォーサイトに関する研究情報収集
2 日間	菅沼 克昭	大阪大学産業科学研究所・教授	米澤徹	北海道大学大学院工学院・教授	次年度の実験打合せ
1 日間	菅沼 克昭	大阪大学産業科学研究所・教授	高原 淳	九州大学先端物質化学研究所・教授	次年度の実験打合せ
1 日間	菅沼 克昭	大阪大学産業科学研究所・教授	村松 淳司	東北大学多元物質研究所	次年度の実験打合せ

7-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

該当なし

8. 平成29年度研究交流実績総人数・人日数

8-1 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
日本	1		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	2		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)
	4		3/34 (0/0)	5/49 (0/0)	8/83 (0/0)
	計		3/34 (0/0)	5/49 (0/0)	8/83 (0/0)
中国	1	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	2	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)
	4	0/0 (8/24)		0/0 (0/0)	0/0 (8/24)
	計	0/0 (8/24)		0/0 (0/0)	0/0 (8/24)
韓国	1	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)
	2	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)
	4	0/0 (3/9)	0/0 (0/0)		0/0 (3/9)
	計	0/0 (3/9)	0/0 (0/0)		0/0 (3/9)
合計	1	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	2	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)
	4	0/0 (11/33)	3/34 (0/0)	5/49 (0/0)	8/83 (11/33)
	計	0/0 (11/33)	3/34 (0/0)	5/49 (0/0)	8/83 (11/33)

※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。)

※本事業経費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。

8-2 国内での交流実績

1	2	3	4	合計
0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	2/3 (0/0)	6/15 (0/0)	8/18 (0/0)

9. 平成29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	624,292	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	1,565,971	
	謝金	0	
	備品・消耗品 購入費	527,466	
	その他の経費	762,737	
	不課税取引・ 非課税取引に 係る消費税	129,139	
	計	3,609,605	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		370,419	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		3,980,024	