

**平成30年度日中韓フォーサイト事業  
実施報告書（平成27年度以降採択課題用）**

**1. 拠点機関**

日本側拠点機関:	国立研究開発法人理化学研究所
中国側拠点機関:	浙江大学医学校杭州滨江医院
韓国側拠点機関:	ソウル大学校医科大学

**2. 研究交流課題名**

(和文): 分子イメージングに基づく高精密細胞治療

(英文): Molecular Imaging-based Precision Cell Therapy

研究交流課題に係るウェブサイト: http://a3mi.riken.jp

**3. 採択期間**

平成 29 年 8 月 1 日～平成 34 年 7 月 31 日

( 2 年度目 )

**4. 実施体制****日本側実施組織**

拠点機関: 国立研究開発法人理化学研究所

実施組織代表者 (所属部局・職名・氏名): 理事長・松本 紘

研究代表者 (所属部局・職名・氏名): 生命機能科学研究センター・チームリーダー・  
渡辺恭良

協力機関: 量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所

事務組織: 国立研究開発法人理化学研究所 外部資金室

**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) Zhejiang University School of Medicine

(和文) 浙江大学医学校杭州滨江医院

研究代表者 (所属部局・職名・氏名): (英文) Key Laboratory of Medical Molecular

Imaging of Zhejiang Province,  
Professor and vice president, Mei TIAN

協力機関：(英文) なし  
(和文) なし

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) Seoul National University College of Medicine  
(和文) ソウル大学校 医科大学

研究代表者(所属部局・職名・氏名)：(英文) Department of Nuclear Medicine, Professor  
and Chairman, Keon Wook KANG

協力機関：(英文) なし  
(和文) なし

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

本研究提案の目的は、幹細胞の生着、移動、幹細胞由来組織の持続性の空間的および時間的ダイナミクスを長期的・反復した非侵襲生体イメージング・モニタリングにより定量・視覚化し、臨床的にトランスレータブルな標準化分子イメージングを構築することである。日・中・韓それぞれの研究者の得意とする技術をさらに向上させ、お互いの交流を保ち刺激しあうことで分子イメージング技術による幹細胞・宿主反応のモニタリングの精度向上と、幹細胞治療の実現化と医療水準の向上を図る。日本の林拓也・渡辺恭良らは、2001 年ごろから ES 細胞や iPS 細胞技術開発における分子イメージング技術に貢献しており、これまでの基礎研究の成果に基づいてようやく iPS 細胞移植を臨床応用する段階まで推し進めてきた。この研究技術は多岐にわたり新規プローブ開発による高精度・高感度化のみならずプローブ合成の標準化、画像取得や解析法の標準化など臨床応用を進める上で必要なシステムを構築してきた。さらに最近、先端的技術である抗体イメージングや細胞追跡技術、免疫チェックポイントのイメージングマーカーの開発など、日本独自の分子イメージング技術の開発を鋭意進めている。韓国の Keon Kang 教授はレポーター遺伝子の開発技術、June-Key Chung 教授は NIS 画像法の開発をこれまでに進めており、中国の Mei Tian 教授や Hong Zhang 教授らは間葉系間質細胞のモニタリング技術の応用や、ドパミン D2 受容体発現の PET 画像法による細胞追跡技術の応用を行ってきた。これら 3 か国の分子イメージング技術を結集し、相互交流を強固に推進することで高精度・高感度の再生医療分子イメージング技術の実現と、国際的にリードする拠点ネットワークを形成する。中国・韓国との共同研究として推進することで日本独自の高度技術である iPS 細胞をはじめとする細胞治療や抗体チェックポイント治療法等を、再生医療イメージング技術によって早期に世界水準を牽引できる体

制を構築する。

## 5-2. 平成30年度研究交流目標

### <研究協力体制の構築>

日本・中国・韓国の3拠点間の研究交流を推進し、それぞれの技術の高度化と融合研究を行うことで更に高度な研究技術の創成を推進する。30年度において、日本ではPET/MRIを用いた高精度の脳神経機能評価法や安全性評価法を確立する。特にPET/MRIのマルチモーダル脳情報に基づいた脳の連絡性の評価技術基盤を構築し病態評価・細胞治療評価法の確立を進める。また独自開発の[11C]シアン標識法や脱フッ素ボロン化技術を用いた新規PETリガンドの合成技術開発、細胞・抗体標識技術、光学・電子顕微鏡の3次元データ取得と自動解析技術の開発、疲労モデルの確立、等を継続して行う。これら理研独自の技術を用いた3国共同の研究開発を推進する。中国においては間葉系間質細胞のモニタリング技術の応用やドパミンD2受容体発現のPET画像技術開発、iPS細胞評価法の評価技術開発、韓国ではレポーター遺伝子・NIS画像法の開発を継続して行い、非侵襲かつ安全な細胞機能評価法の確立を目指す。これらの3国の技術開発を相互に刺激し、新規性や技術水準の向上をはかる。また融合した技術の創出を図ることで、新しい脳神経機能や細胞機能の可視化を開発する。

### <学術的観点>

先端分子イメージング技術の国際的高度化をすすめることで細胞移植技術治療の実現の促進と国際化を推進し、アジア地域における当該分野の科学的水準の向上と人材育成・研究分野の拡大を牽引する。

### <若手研究者育成>

各国の若手研究者の研究への参画を促進することで長期的な研究技術開発と国際展開を持続的に行う体制を整える。セミナーの際の若手研究者の講演やポスター発表と議論の場を用意する。

### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

なし

## 6. 平成 30 年度研究交流成果

### <研究協力体制の構築状況>

日中間の研究協力体制については、浙江大学、上海大学、北京大学、北京中医药大学との連携が進んできたが、日韓の研究協力体制については十分でなかったため、平成 30 年度は、韓国チームのほぼ全員と中国チーム代表者が上記の観点で、2018 年 5 月 14-16 日の 3 日間、神戸市の理研生命科学機能研究センターに集結し、1 日目は研究設備や背景説明、2 日目は、グループ分科会的に、前もって相談のあったテーマについて、詳細に意見交換した。3 日目に出席者全員が研究の現状と持っている技術紹介、そして、共同研究に関わる希望テーマに関して話し、その後のメールや実際の訪問により少なくとも 2 件の共同研究を進める機会となった。日中間では、2018 年 11 月末に、理研側から北京郊外に造られる国立イメージングセンターの中心者と北京を訪問して会い、細胞治療のモニタリング技術を中心に技術融合とより大きな連携に向けての施策に関して検討した。

### <学術的観点>

先端分子イメージング技術の国際的高度化を進めることの道筋を付け、細胞移植技術治療の実現の促進と国際化を推進し、アジア地域における当該分野の科学的水準の向上と人材育成・研究分野の拡大を牽引するため、とくに、細胞の機能や活性を損なわないような  $^{89}\text{Zr}$ -oxime を用いた標識法の開発、移植治療の効果と  $^{18}\text{F}$  DPA-714 を用いた炎症等の微細環境変化のイメージングによるモニタリング方法に論点を絞り込んだ。

### <若手研究者育成>

本研究参加者にできるかぎり若手研究者を入れていくことを 3 か国で合意した。交流に関わるシンポジウム、セミナーの機会に、平成 30 年 11 月の 3 か国参加のシンポジウムには、日本側、中国側、韓国側それぞれ本研究参加者以外の若手研究者と大学院生にも声をかけ、守秘のもと、シンポジウム、セミナーを聴講させ、また、それぞれのテーマに合致した研究者同士で話し合う時間帯を設けた。本研究参加者以外は、各国で派遣することも難しいので、非常に得難い機会であった。しかし、対話は、外国からの PI クラスの研究者とホスト国側の若手研究者ということのみになりがちで、ホスト国側の若手研究者相手国の若手研究者と直接話す機会を作るには、大きな仕組みが必須で、3 か国が予算を出し合って、トラベルグラントを作るような活動も必要であると考えた。

### <その他（社会貢献や独自の目的等）>

本国際共同研究のような枠組みで進めていく場合、社会実装のためには、臨床の場、医薬品企業等との協業の場が必須で、各国ではそのような整備を進めているものの、3 か国で共同治験を行えるような法的・体制整備をしていかないと、歩調を合わせた研究開発は難しい。分子イメージングに特化すれば、中国では、国からの予算で巨大な国立イメージングセンタ

一を構築する計画（300 億円で建設、30 億円/年のランニングコストで活動）が動き始めており、わが国でもそのような施策が必須である。

**<今後の課題・問題点>**

本プログラムは基本的に、交流費用が過半のプログラムであり、良い共同研究パートナーが見つかってきている現状は非常にありがたいが、実際に共同研究を行う予算を申請し獲得していかないと、結局、話だけが先行し、相手方にも進めるべきアイデアを提供することになるので、それぞれの事情でそれぞれが進めて行った場合、アイデア盗用などの問題が起こらないようにお互いがきちんと記録を残すように活動することが必須である。

## 7. 平成 30 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
共同研究課題名	(和文) 精密医療神経画像法の確立と iPS 細胞治療判定 (英文) Precision Medicine Neuroimaging and iPS cell therapy				
日本側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号	(和文) 渡辺恭良・理化学研究所生命機能科学研究センター・チーム リーダー・1-1 (英文) Yasuyoshi Watanabe, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, Team Leader・1-1				
相手国側代表者 氏名・所属・職 名・研究者番号	(英文) Prof. Mei TIAN, Key Laboratory of Medical Molecular Imaging of Zhejiang Province, Professor and vice president・2 -1 (英文) Department of Nuclear Medicine, Professor and Chairman, Keon KANG・3-1				

30年度の研究 交流活動	<p>日本ではPET/MRIを用いた高精度の脳神経機能評価法や安全性評価法の確立を進めた。特にPET/MRIのマルチモーダル脳情報に基づいた脳の連絡性の評価技術基盤を構築し病態評価・細胞治療評価法に歩を進めた。また独自開発の<math>^{11}\text{C}</math>シアン標識法や脱フッ素ボロン化技術を用いた新規PETリガンドの合成技術開発、細胞・抗体標識技術、光学・電子顕微鏡の3次元データ取得と自動解析技術の開発、疲労モデルの確立等を継続して行った。これら理研独自の技術や量子科学技術研究開発機構で進められてきたPETイメージング技術を用いた脳受容体計測法、受容体占有率計測による創薬・診断、脳炎症検出等の技術を融合し、3か国共同の研究開発を推進するために、中国においては間葉系間質細胞のモニタリング技術の応用やドパミンD2受容体発現のPET画像技術開発、iPS細胞評価法の評価技術開発、韓国ではレポーター遺伝子・NIS画像法の開発を継続して行い、非侵襲かつ安全な細胞機能評価法の確立を目指した。融合した新技術の創出を図ることで、新しい脳神経機能や細胞機能の可視化を開発していく討論ができ、具体的な共同研究計画もいくつか策定できた。</p> <p>平成30年度には、5月に、中国から2名、韓国から17名が2-4日間神戸市の理研を来訪し、また、11月には、2-4日間、中国から13名、韓国から10名が神戸市理研において、セミナーと共同研究打ち合わせを行った。また中国からの派遣研究員1名（当該委託費にて負担なし。理研IPA制度）、また、理研雇用で中国からの派遣研究員1名を日本に受け入れた。このほか、World Molecular Imaging Congress（9月、Seattle, USA）や中国で行われた複数の学会でも本研究参加者の多くが集まり、共同研究に関する打ち合わせを行った。</p>
30年度の研究 交流活動から得 られた成果	<p>この2年間で、各国での技術革新は行われてきたが、共同で進めるテーマがようやく具体化してきた。精密神経画像法を共同で技術研究開発を進めることで、細胞治療の医療技術の早期実現化が期待される。先端分子イメージング技術の国際的高度化を進めることの道筋を付け、細胞移植技術治療の実現の促進と国際化を推進し、アジア地域における当該分野の科学的水準の向上と人材育成・研究分野の拡大を牽引するため、とくに、細胞の機能や活性を損なわれないような<math>^{89}\text{Zr}</math>-oximeを用いた標識法の開発、移植治療の効果と<math>^{18}\text{F}</math> DPA-714を用いた炎症等の微細環境変化のイメージングによるモニタリング方法に論点を絞り込んだ。特に理研のもつ技術と、中国・韓国の行う分子イメージング技術を融合させることで、新規性高い画像技術創出が期待され、3か国のみならず世界各国での臨床応用を早期に実現することが期待される。</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「A3 Foresight Program Symposium 2018」
	(英文) JSPS A3 Foresight Program “A3 Foresight Program Symposium 2018”
開催期間	平成 30 年 11 月 12 日 ～ 平成 30 年 11 月 13 日 (2 日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、神戸市、理化学研究所
	(英文) RIKEN, Kobe, Japan
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号	(和文) 渡辺恭良・理化学研究所生命機能科学研究センター・チームリーダー・1-1
	(英文) Yasuyoshi Watanabe, RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, Team Leader・1-1
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) Prof. Mei TIAN, Key Laboratory of Medical Molecular Imaging of Zhejiang Province, Professor and vice president・2-1
	(英文) Department of Nuclear Medicine, Professor and Chairman, Keon KANG・3-1

## 参加者数

日本	A.	19/ 40	
	B.	13	
中国	A.	13/ 52	
	B.	0	
韓国	A.	11/ 37	
	B.	0	
合計 〈人／人日〉	A.	43/ 129	
	B.	13	

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	日本・中国・韓国共同で分子イメージング技術の高度化と革新的技術の開発を進めるための最先端の研究成果を共有・連携し、細胞治療の早期実現化を図る。		
セミナーの成果	各国で進められている先端技術の紹介と、その共有により細胞治療の評価法の研究開発最先端の知識の共有、有効性や安全性、生体臓器機能の定量的評価に関する最先端の分子イメージング技術の開発のために共同研究可能な施設・設備の共有、情報の共有によるデータベースの構築準備などに関して議論した。一方で、各国の研究者同士の具体的な共同研究も数件以上が俎上に乗り、また、実際に行き来しつつ、化学合成物質などを供与した。来年度（平成 31 年度）の 3 か国合同セミナーを韓国ソウルで 10 月に開催すること、また、時期を合わせて行われる韓国核医学会の年次学術集会において、日本側代表者と中国側代表者が Plenary Lecture を行い、A3 Foresight Program のシンポジウムも開催することを決定した。		
セミナーの運営組織	日本		
開催経費分担内容と金額	日本側	内容 外部講演者に対する国内旅費、会議費	金額 939,270 円
	中国側	内容 外国旅費	
	韓国側	内容 外国旅費	

## 7-3 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

該当なし

8. 平成 30 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	フランス (第三国)	ドイツ (第三国)	米国 (第三国)	合計
		1	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 27 ( 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 )	1 / 8 ( 0 / 0 )	3 / 22 ( 0 / 0 )	4 / 30 ( 0 / 0 )	
3	4 / 16 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	1 / 8 ( 0 / 0 )	5 / 24 ( 0 / 0 )	
4	3 / 11 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 11 ( 0 / 0 )	
計	7 / 27 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 27 ( 0 / 0 )	1 / 8 ( 0 / 0 )	4 / 30 ( 0 / 0 )	15 / 92 ( 0 / 0 )	
中国	1	0 / 0 ( 2 / 10 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 2 / 10 )	
	2	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	
	3	0 / 0 ( 13 / 52 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 13 / 52 )	
	4	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	
	計	0 / 0 ( 15 / 62 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 15 / 62 )	
韓国	1	0 / 0 ( 17 / 50 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 17 / 50 )	
	2	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	
	3	0 / 0 ( 10 / 33 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 10 / 33 )	
	4	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	
	計	0 / 0 ( 27 / 83 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 27 / 83 )	
合計	1	0 / 0 ( 19 / 60 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 27 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 27 ( 19 / 60 )
	2	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	1 / 8 ( 0 / 0 )	3 / 22 ( 0 / 0 )	4 / 30 ( 0 / 0 )
	3	0 / 0 ( 23 / 85 )	4 / 16 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	1 / 8 ( 0 / 0 )	5 / 24 ( 23 / 85 )
	4	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 11 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 11 ( 0 / 0 )
	計	0 / 0 ( 42 / 144 )	7 / 27 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	3 / 27 ( 0 / 0 )	1 / 8 ( 0 / 0 )	4 / 30 ( 0 / 0 )	15 / 92 ( 42 / 144 )

※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。

※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 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
1 / 2 ( 0 / 0 )	0 / 0 ( 0 / 0 )	2 / 8 ( 0 / 0 )	1 / 3 ( 0 / 0 )	4 / 13 ( 0 / 0 )

## 9. 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	256,260	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	4,174,230	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	1,538,672	
	その他の経費	2,121,443	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	409,395	
	計	8,500,000	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		850,000	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		9,350,000	