

**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：	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

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

研究交流課題に係るウェブサイト：<http://k-suganuma.sakura.ne.jp/a3project/>

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：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）：産業科学研究所・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、デンドリマー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：デンドリマー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 をデンドリマーで表面修飾し、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：デンドリマー修飾した金属/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 TiO_2 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デンドリマー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 dendrimer-LDH または dendrimer-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）② T-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）④ HNCS 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 30 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、5月に中国側で本年度第一回交流セミナーを開催する。7月にソウルで第二回セミナーを開催する。会議期間中に、事業を実施した一年間の成果を振り返り、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う。一年目の交流活動を通し、各々のバックグラウンドに関する理解を深める上で、新たな発想とアイデアを作り出す。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。日本側では、Gd-LDH / Au ナノハイブリッド様々なタイプの Au ナノ粒子の作成し、HR-TEM 分析および元素マッピングする上に、さらにラマンおよび UV-vis-NIR 分光法を合成したナノ粒子の特性を評価する。韓国側では、日本で合成した Gd-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 研究をする。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 Gd-LDH / 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に行く予定である。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 dendritic 表面修飾方法の探索研究（日中韓）を行う。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ていく。

<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 8 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を形成することで、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 30 年度研究交流成果

<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、7月にソウルでセミナーを開催した。会議期間中に、事業を実施した一年間の成果を振り返り、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たのち、研究協力体制の構築（日中韓で、それぞれ修了した学生など共同研究者の脱退と新たな共同研究者の参画）を行った。一年目の交流活動を通し、各々のバックグラウンドに関する理解を深める上で、新たな発想とアイデアを作り出した。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った。日中韓の緊密な連携を確立し、より一層協力体制を整えた。

<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した。

日本側では、Gd-LDH/Au ナノハイブリッド様々なタイプの Au ナノ粒子の作成し、HR-TEM 分析および元素マッピングする上に、さらにラマンおよび UV-vis-NIR 分光法を合成したナノ粒子の特性を評価した。

韓国側では、日本で合成した Gd-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 Gd-LDH/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中である。

このように、金属/金属酸化物ナノ粒子合成方法及びデンドリマー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デンドリマー表面修飾方法の探索研究（日中韓）を行った。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し、研究成果の論文化を進めた。

<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った。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。なお、中国と韓国からの若手研究者は先方の都合で日本へ派遣されなかった。

シンポジウム開催期間において、若手研究者のみ(発表者や司会を若手だけで行う)のセッションを設け、若手研究者同士のお互いの研究や考え方、課題とその対策などを議論し、より良い研究の方向性を得るとともに、国際的な場面で自発的に行動する強いコミュニケーション力とその素養を育てた。

<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、世界へ大きく貢献す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。

<今後の課題・問題点>

中韓の反日の影響を試作品、共同実験過程で感じ、共同研究がスムーズに進行できるのか不安である。今後も日中韓の交流を深めるため学生たちを行き来させる際の安全性が課題となっている。

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	<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 名・研究者番号	<p>(和文) 菅沼克昭・大阪大学産業科学研究所・教授・1-1</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 名・研究者番号	<p>(英文) China : SHI Xiangyang・ Donghua University,・Professor・2-1</p> <p>Korea : CHOY Jin-Ho・ Ewha Womans University・ Professor・3-1</p>				
30 年度の研 究交流活動	<p>今年度は、7 月 12-14 日に韓国梨花女子大学校で開催されたセミナーに日本から 17 名の研究者が参加した。中国から 8 名が参加し、韓国側は全員が参加した。また、2 月に日本側から 1 名の代表研究者が韓国へ派遣され、日本側各拠点との共同研究内容と、次年度の共同研究試料の具体的な提供仕様を決定した。なお、昨年度は、中国と韓国からの若手研究者は先方の都合で日本へ派遣されなかった。</p> <p>以上のように、円滑な共同研究を実施し、それぞれの進捗状況を把握する上で、綿密な研究ネットワークを形成している。</p>				
30 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発展ができた。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、派遣などにより得られる深い研究議論を通して、研究成果が様々な場面で発表されるようになってきた。</p> <p>層状複水酸化物 (LDH) 及び金属/金属酸化物ナノ粒子を用いて、 dendrimer 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の設計開発に着手し、正確かつ早期にがんを診断および治療する方法をより一層研究することができた。</p> <p>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 30 年 7 月 12 日 ~ 平成 30 年 7 月 14 日 (3 日間)
開催地 (国名、都市名、会場名)	(和文) 韓国、ソウル、梨花女子大学校
	(英文) Korea, Seoul, Ewha Womans University
日本側開催責任者 氏名・所属・職名・研究者番号	(和文) 菅沼克昭・大阪大学産業科学研究所・教授・1-1
	(英文) SUGANUMA Katsuaki・The Institute of Scientific & Industrial Research・Osaka University・Professor・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) CHOY Jin-Ho Department of Chemistry and Nano Science・ Ewha Womans University・Professor・3-1

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (韓国)		備考
		A.	B.	
日本	A.	17/	74	
	B.			
中国	A.	8/	32	
	B.			
韓国	A.	10/	40	
	B.			
合計 <人/人日>	A.	35/	146	
	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。

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

セミナー開催の目的	<p>本事業が発足してから、2回目のセミナーを韓国ソウルの梨花女子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、初年度の計画について、各グループの研究内容の進行状況を詳しく理解する。さらに、本事業のテーマを深く議論し、年度の計画について、問題および対策を検討する。また、できる限り多くの日中韓三国の若手研究者をセミナーに参加させて、口頭発表や議論に加え、研究について深めに相互交流を図る。今回は特に、韓国でセミナーを開催するため、韓国のトップの大学、研究機関に所属する先生および大学院生との交流も目的である。</p>		
セミナーの成果	<p>セミナー開催により、他の研究者と深い議論を行うことで、本事業はより効率的、具体的な研究進展を得ることができた。本共同研究に参加している日中韓の研究者が、これまでの研究内容を発表し議論することにより、金属および無機化合物の作製機序とそれらをキャリアへ実装する手法を確立することができ、新たな展開への端緒を見出した。また、次期シンポジウム開催のタイミングとサンプルの送付時期などについて具体的な調整を行った。さらに、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の形成ができた。</p>		
セミナーの運営組織	<p>韓国側参加研究者を中心にセミナーの開催、運営を行った。日本側、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	内容 参加研究者旅費・宿泊費	金額 2,149,769円
	中国側	内容 参加研究者旅費・宿泊費	
	韓国側	内容 会議関連経費	

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	スウェーデン (第三国)	アメリカ (第三国)	ドイツ (第三国)	合計
日本	1		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)
	2		2 / 13 (/)	17 / 74 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	19 / 87 (/)
	3		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	1 / 8 (/)	1 / 10 (/)	0 / 0 (/)	2 / 18 (/)
	4		0 / 0 (/)	3 / 8 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	1 / 7 (/)	4 / 15 (/)
	計		2 / 13 (/)	20 / 82 (/)	1 / 8 (/)	1 / 10 (/)	1 / 7 (/)	25 / 120 (/)
中国	1	/ / (/)		/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	0 / 0 (/)
	2	/ / (/)		/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	0 / 0 (/)
	3	/ / (/)		/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	0 / 0 (/)
	4	/ / (/)		/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	0 / 0 (/)
	計	0 / 0 (/)		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)
韓国	1	/ / (/)	/ / (/)		/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	0 / 0 (/)
	2	/ / (/)	/ / (/)		/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	0 / 0 (/)
	3	/ / (/)	/ / (/)		/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	0 / 0 (/)
	4	/ / (/)	/ / (/)		/ / (/)	/ / (/)	/ / (/)	0 / 0 (/)
	計	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)		0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)
合計	1	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)
	2	0 / 0 (/)	2 / 13 (/)	17 / 74 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	19 / 87 (/)
	3	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	1 / 8 (/)	1 / 10 (/)	0 / 0 (/)	2 / 18 (/)
	4	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	3 / 8 (/)	0 / 0 (/)	0 / 0 (/)	1 / 7 (/)	4 / 15 (/)
	計	0 / 0 (/)	2 / 13 (/)	20 / 82 (/)	1 / 8 (/)	1 / 10 (/)	1 / 7 (/)	25 / 120 (/)

※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 / 3 (/)	0 / 0 (/)	5 / 9 (/)	5 / 13 (/)	11 / 25 (/)

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	709,239	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	3,867,811	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	1,909,695	
	その他の経費	1,687,996	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	325,259	
	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	