

二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月7日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]
東京工業大学・科学技術創成研究院
[職・氏名]
教授・中村 浩之
[課題番号]
JPJSBP1 20194811

1. 事業名 相手国: ロシア (振興会対応機関: RFBR) との共同研究
2. 研究課題名
(和文) がん集積性ガドリニウム-ホウ素複合体の開発とMRI誘導型中性子捕捉療法への展開
(英文) Development of tumor-accumulative gadolinium-boron conjugates for MRI-guided neutron capture therapy
3. 共同研究全実施期間 2019年4月1日～2022年3月31日 (3年0ヶ月)
4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)
Russian Academy of Sciences・Professor・Sivaev, B. Igor

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		4,712,500 円
内訳	1年度目執行経費	2,337,500 円
	2年度目執行経費	2,375,000 円
	3年度目執行経費	— 円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	17 名
相手国側参加者等	5 名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	5	0	1(0)
2年度目	0	0	0(0)
3年度目	0	0	0(0)
4年度目	—	—	—(—)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流実績の概要・成果等

(1)研究交流実績概要(全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等)

本研究では、世界的にも高度なホウ素イオンクラスター合成技術をもつロシア科学アカデミー研究所の I. B. Sivaev 教授と、ホウ素デリバリー技術をもつ本申請者、さらに磁気共鳴イメージング(MRI)技術をもつ横山昌幸教授(東京慈恵会医科大)の研究グループが協働して研究を進めることで、MRI によるイメージング可能なガドリニウムカルボラン錯体の合成開発を行い、MRI コントラスト効果を検証するとともに、日本側研究代表者がこれまで確立してきたホウ素中性子捕捉療法(BNCT)のためのホウ素デリバリーシステムに適応させることで、腫瘍移植マウス内局在 MR イメージングを検証し、最終的には腫瘍移植マウスに実際に投与し中性子照射後の BNCT 抗腫瘍効果を明らかにすることを目的として、研究を遂行した。

本研究を開始した 2019 年度は、まず MRI によるイメージング可能なガドリニウムカルボラン錯体の新規合成について検討した。これまで、ロシア側の研究グループでは、中心金属に Co, Fe, Zn および種々のランタノイドをもつ metallacarborane 類の誘導体合成に実績を持っている。そこで、クリック反応によってがん細胞親和性ペプチドが導入可能なガドリニウムカルボラン錯体合成をロシア側と合成検討を行なった。

2019 年 4 月 26 日に研究代表者である中村が、ロシア科学アカデミーを訪問し、2年間の本共同研究計画に関して、ロシア側と打ち合わせを行い、ロードマップを作成した。2019 年 5 月から 9 月まで、日本側は、がん細胞親和性ペプチドの合成検討を行った。ロシア側は、ガドリニウム錯体形成キレートリガンドの合成を検討した。しかし、ロシア側では、合成原料試薬の入手に時間がかかるため、ロシア側から Anufriev 博士研究員が 2019 年 10 月 3 日～11 月 6 日の1ヶ月ほど東工大で、ガドリニウム錯体形成キレートリガンドの合成検討を行ない、合成最終段階まで遂行した。同時に日本側からは、中村、横山、白石、川井がロシア科学アカデミーを訪問し、日本側が進めているペプチド合成の進捗状況を報告するとともに、MRI イメージングのための研究方法の確認などを打ち合わせた。2019 年 11 月以降、ロシア側ではガドリニウムカルボラン錯体の合成を進めており、様々なランタノイド金属を用いたカルボラン錯体の X 線結晶構造解析に成功した。

2020 年 1 月頃より、COVID-19 の感染拡大を受け、両国とも研究の制限を受けた。特に 4 月以降は大学がロックダウンとなり、令和 2 年度に予定していた動物実験などの実験計画が見通せなくなった。また、研究に参画していた研究室教員ならびに学生が異動や卒業等により入れ替わり、再度研究体制の立て直しに時間を要し、2020 年度はほとんど進展しなかったことから、研究期間の延長を申請した。

2021 年度になって、ようやく研究体制が整い、日本側では、引き続き、ガドリニウム錯体形成キレートリガンドの合成を検討した。そして、ガドリニウム錯体形成キレートリガンドを導入したアルブミンにさらにホウ素クラスターを導入し、がん移植マウスを用いた MRI イメージングを、研究参加者である東京慈恵医科大学の横山・白石が有する動物 MRI 施設にて実施した。その結果、血中でガドリニウム錯体形成キレートリガンドがアルブミンより解離している結果が得られた。研究実施期間は終了したが、引き続き、ロシア側と共同研究を進め、研究目的を達成する予定である。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

本共同研究において、日本側が有する技術とロシア側が有する技術を、如何にして組み合わせて目標を達成するか、相互に研究室を訪問することで、研究者レベルで議論し、互いに相手側の技術を習得することができた。その結果、本研究のコンセプトを示すデータの取得に成功し、国際学術雑誌である、Phosphorus, Sulfur and Silicon に「Two possible ways to combine boron and gadolinium for Gd-guided BNCT. A concept」と題した学術論文をロシア側の若手研究者(本研究プロジェクト参加者)が筆頭著者として発表することができた。

さらに、日本側大学院生の浅輪がロシア側の研究グループと密に連携して研究を進め、ガドリニウムカルボラン錯体の X 線結晶構造解析に成功した。その成果を国際学術雑誌である、Molecules に「Synthesis of Bis(Carboranyl)amides $1,1'-\mu-(CH_2NH(O)C(CH_2)_n-1,2-C_2B_{10}H_{11})_2$ ($n = 0, 1$) and Attempt of Synthesis of

Gadolinium Bis(Dicarbollide)」と題した学術論文を日本側の若手研究者(本研究プロジェクト参加者)が筆頭著者として発表することができた。

このように、コロナ禍にもかかわらず、期待通り学術成果を挙げ共著論文を発表できたことは、特記すべきことである。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

先に述べたように、本研究では、世界的にも高度なホウ素イオンクラスター合成技術をもつロシア科学アカデミー研究所と、ホウ素デリバリー技術をもつ本申請者のグループ、さらに磁気共鳴イメージング(MRI)技術をもつ東京慈恵会医科大の研究グループが協働して研究を進めることで、MRI によるイメージング可能なガドリニウムカルボラン錯体の合成を達成した。MRI コントラスト効果検証実験の結果、ガドリニウムカルボラン錯体には改善の余地あることが明確となったが、ロシア側では、通常の入手に時間がかかる有機合成用試薬を、日本ではすぐに手に入ることがわかり、日本にロシア側研究員を受け入れることで、協奏的に共同研究が進み、学術交流が活性化したことで研究成果が得られ、研究期間内に国際学術論文を2報発表することができた。さらに、この成果を基にさらに共同研究が進んでおり、両国間での信頼も築くことができた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

BNCT は、低エネルギーである熱・熱外中性子がホウ素との核反応により生ずる強力な粒子線を用いるものであり、がん部位へホウ素デリバリーと中性子線のダブルでの癌選択的な作用が可能であることから、“メス”を使わない QOL の高い低侵襲治療法として注目されている。我が国では、世界で初めて BNCT 用小型加速器の開発に成功し、2016 年からはホウ素薬剤 BPA を用いて悪性脳腫瘍ならびに頭頸部がんを対象に加速器 BNCT の第2相臨床試験が進められてきたが、本研究期間中の2020年3月に日本で頭頸部癌への治療が承認された。これは、世界の BNCT 研究に大きな影響を与え、ロシアでもノボシビルスク大学において、加速器の開発が進められ、近い将来臨床研究が開始されると予想される。本研究は、BNCT 研究を通してロシア市民の社会生活の質の改善にも貢献することが期待され、学術における日露若手研究者間で築き上げられた友好を機に両国間の諸問題の理解と解決につながる可能性があると考ええる。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取り組み、成果)

2報の共著論文をみても分かるように、両国の若手研究者が筆頭著者となって、本研究の成果を国際学術雑誌に発表していることから、本研究により若手研究者の養成への取り組みに対しては、期待通りの成果が得られたと自負している。

(6)将来発展可能性(本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

日本側に受け入れたロシア若手研究者も1ヶ月の滞在期間を通して、同じ年代の日本人と研究活動を通して密に交流し、日本の文化に触れたことで将来にわたり、この友好な関係を持続することができると信じる。特に、BNCT の分野では、日本は世界をリードしており、2019 年にはノボシビルスク大学で開催された BNCT 若手フォーラム(若手教育プログラム)では、本研究代表者の中村は、講師として招待され薬剤開発に関する教育講演を行っている。現在の状況が改善されれば、大学院生のインターンシップ先としてもより活発な人材の交流につながると確信する。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記述してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞、産業財産権の出願・取得など

特になし