

二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月26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]
 熊本大学・大学院先端科学研究部
 [職・氏名]
 教授・新留 琢郎
 [課題番号]
 JPJSBP1 20198824

1. 事業名 相手国: 韓国 (振興会対応機関: NRF) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 非小細胞肺がんの診断および治療を実現する機能性ナノ粒子の構築

(英文) Construction of functional nanoparticles for diagnosis and therapy of non-small cell lung cancer

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】)

Yonsei University・Associate Professor・KEY Jaehong

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		1,820,035 円
内訳	1年度目執行経費	680,035 円
	2年度目執行経費	1,140,000 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	8名
相手国側参加者等	9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	1	0	2(0)
2年度目	0	0	0(0)
3年度目	1	0	0(0)
4年度目			(0)

* 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)

本研究交流では、非小細胞肺がんの蛍光イメージング技術とそこへの薬物送達システムを開発することを目的とした。特に、非小細胞肺がん組織内に豊富に浸潤している活性化好中球に注目し、その細胞内で高発現しているプロテアーゼ(カテプシン G)に切断されると蛍光を発する基質ペプチド(センサーペプチド)を設計した。活性化好中球に積極的に取り込まれるハイブリッド粒子にこのセンサーペプチドを修飾し、がん組織を蛍光イメージングし、また、そこへ抗がん剤を送達する技術を開発することを目標とした。

初年度は、ペプチドの設計と合成に多くの経験をもつ日本側で、カテプシン G の基質ペプチドを設計し、好中球の活性化を蛍光で検出するセンサーペプチドを合成した。韓国側メンバー2 名が熊本大学を訪れ、お互いのこれまでの研究を紹介し、また、本共同研究の今後の進め方について議論した。その後、日本側の LEE が韓国 Yonsei 大学に赴き、非小細胞肺がんを移植したがんモデルマウスを使って動物体内でその蛍光センサーが機能するかを予備検討した。

2 年目は、新型コロナウイルス感染拡大のため、遠隔会議と電子メールのやりとりで進捗を報告し合った。韓国側はマイクロサイズの粒子とナノサイズの粒子を組み合わせ、好中球へ取り込まれるハイブリッド粒子システムを構築した。それを日本側に送り、透過型電子顕微鏡によりその構造を確認した。さらに日本側では、血液から採取した好中球とセンサーペプチドを試験管内で作用させその蛍光強度の変化を測定した。その結果、確かな蛍光強度の増大が認められ、センサーペプチドの基礎的な性能を確認した。

3年度目は、日本側の研究者が韓国に訪問し、ハイブリッド粒子にセンサーペプチドを修飾し、マウスを用いてその機能を評価した。尾静脈よりこのハイブリッド粒子を投与すると、肺に集積することがわかった。また、そこから回収した気管支肺胞洗浄液にこのセンサーペプチドを作用させると、蛍光強度が上昇したことから、ハイブリッド粒子は肺に集積した後、活性化好中球のカテプシン G により蛍光シグナルを発することが期待された。

以上のように、モデルマウスを対象に非小細胞肺がんを蛍光イメージングするハイブリッド粒子システムを構築できた。

(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)

初年度に行った基質ペプチドの設計について、2種類のペプチドを設計したが、そのうち一つは溶媒への溶解性が低く、その後の実験に利用できなかった。どのようなアミノ酸配列にすべきかというペプチドの設計が本研究の重要な鍵になることがわかった。一方、韓国側では、マイクロサイズの粒子の表面にナノサイズの粒子が結合しているという複雑なハイブリッド粒子システムの構築に挑戦した。マイクロサイズの粒子が肺に集積しやすく、ナノサイズの粒子は、その後好中球に取り込まれやすくするための工夫である。このようなハイブリッド粒子システムはこれまで報告されておらず、本共同研究の独創的で、学術的価値は高い。

2年目には日本側が構築したセンサーペプチドの機能を試験管内の実験で実証し、3年目のマウスを使った動物実験に進めた。このように、センサーペプチドの設計から化学合成、そして、動物を用いた試験まで幅広い分野に渡る研究を一括して進められたことは学際的で学術的にも価値が高い。

(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)

本研究はペプチド合成および動物モデルを使った薬物送達研究で多くの経験をもつ日本側の研究者と、さまざまなサイズの粒子を自在に調製し、また、核医学イメージング(核磁気共鳴画像法(MRI)、陽電子放出断層撮影法(PET-CT)等)の造影剤の研究で多くの経験をもつ韓国側の研究者が協働し、達成された。上

述したが、このような学際的な研究は異なる専門の研究者が共同で行う必要があり、日本側と韓国側の協力がなくては成し遂げられなかった。また、日本と韓国という隣国間の連携であったことから、新型コロナ禍の影響を除けば、お互いの訪問は容易で、効率よく共同研究が進められた。

- (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)

本研究は肺の好中球への薬物送達システムおよびその蛍光イメージングの基礎となる。肺の好中球の活性化は肺炎とも関わりが深く、現在の大気汚染といった環境問題を密接に関わり、一方で、新型コロナウイルス感染症においても肺炎は最も危惧される症状である。本研究で構築したハイブリッド粒子システムは肺炎も蛍光イメージングすることが可能で、これら問題を解決する技術ともなり、今後、現代の諸問題の解決につながるだろう。

- (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)

本研究における、両国の主要メンバーは准教授あるいは助教、博士研究員で構成され、大学院生も多く関わった。こういった若手研究者にとって、国の垣根を越え、情報交換しながら、研究を進める素晴らしい経験となった。日本側のメンバーであった LEE Ruda は、当初テニユアトラック准教授であったが、2022 年 1 月より、テニユアの資格を得て、熊本大学で引き続き研究を進めている。KIM Minwoo は 2020 年 3 月から韓国延世大学に博士研究員としてポジションを得て、関連分野の研究を継続している。徐薇は博士後期課程を 2020 年 9 月に修了後、博士研究員を経て、現在、熊本大学で助教となり、研究はもちろん学生の教育も積極的に行なっている。博士前期課程の大学院生であった矢越魁や山下諒は民間企業に研究職に就き、ノール オマル サードはエジプトに、また、肖 宇翔は中国に帰国し、研究活動に従事している。このように、この交流事業を通して、日本と韓国ばかりではなく、エジプトや中国にも広がり、世界における科学技術の将来を支える研究人財育成に繋がった。

- (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)

韓国側と進めた本研究では、実際の非小細胞肺がんの診断および治療の基礎を固める研究であり、実際の臨床応用までは遠い道なのである。今後も引き続き共同研究体制を維持し、好中球が活性化している肺炎モデルマウスを対象に検討を進める。そして、臨床応用も視野に入れた開発へと進めたい。同時に国内外の研究補助金に応募し、その経済的基盤の整備も進める。また、さらに研究の幅を拓げるために、今回の韓国側および日本側の研究者以外にも協力者を増やし、大きな国際共同研究としていきたい。

- (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)

Lee 准教授はこの活動をきっかけに、AMED の「地球規模保健課題解決推進のための研究事業、日米医学協力計画の若手・女性育成のための日米共同研究」にハーバード大学医学部の Yang Zeng 博士と応募し、採択された(総額 6,000,000 円、2 年間)。