

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

【1. 日本側拠点機関名】

国立研究開発法人理化学研究所

【2. 日本側研究代表者 所属部局名・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

【3. 日本側協力機関名】

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

【4. 研究課題名】

分子イメージングに基づく高精密細胞治療

【5. 研究分野】

分子イメージング技術、とくに、動物からヒトでの生体内で「生きている、機能している」状態での生体分子挙動、創薬候補分子の体内への吸収、臓器分布、代謝、排泄などを低～非侵襲的に定量的に捉えていく研究技術を開発し実地医療に結び付ける研究分野。ポジトロンエミッショントモグラフィー（PET）等、ポジトロン（陽電子）崩壊核種である放射性同位元素（ラジオアイソトープ）を用いる核医学分野に基盤技術を提供する。また、その基盤技術の一つの応用展開分野として、に基高精密細胞治療に資する分野。

【6. 実施期間】

平成29（2017）年8月～ 令和5（2023）年3月 （5年8か月間）

【7. 全交流期間を通じた目標】

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。日本の林拓也や渡辺恭良らは既に ES 細胞や iPS を用いた分子イメージング研究を長年展開しており、基礎研究における成果に基づいて実際に iPS 細胞移植を臨床応用する段階に至っており分子イメージング法の高精度・高感度化・標準化を進め、現在はさらに先端的技術である抗体イメージングや細胞追跡技術の開発を鋭意進めている。韓国の Keon Wook Kang 教授はレポーター遺伝子の開発技術や June-Key Chun 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。

また、このような細胞治療の分子イメージングによる高精密モニタリング法は、同じく細胞を用いる治療であるがんの免疫療法にも適用でき、人工アジュバント細胞や免疫チェックポイント機構など、リンパ球の様々なサブタイプの活性や集積を分子イメージングにより追跡し、より確実な個別治療を達成することに役立てることができる。国内外では、このような細胞追跡手法は始まったばかりで先駆的であり、日中韓の力を合わせることで、本分野で世界を牽引す

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

ることができる。これら3か国の分子イメージング技術を結集し技術・研究の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、若手研究者から世界的リーダーの育成により、真に国際的に本分野の研究をリードする役割を確立する。また、国際学会 World Molecular Imaging Society（WMIS）や Federation of Asian Society of Molecular Imaging（FASMI）の活動においても、3か国の代表研究者が中核になる役割を果たし、様々な国際協調・協力、臨床研究 regulation の国際標準化などにも貢献する。

【8. 日中韓を中核とする世界的水準の研究交流拠点の構築状況】

平成29（2017）年8月に本研究課題が開始され、10月に日本・中国・韓国の研究者が中国杭州において一堂に会し、それぞれの研究施設の研究設備・環境および研究の状況を相互に発表し、分子イメージングに基づいた高精密細胞治療を早期に実現する共同研究を推進するため、それぞれの分子イメージング科学技術の問題点の洗い出しや分析を行い、改善すべき細かい点の議論を深め、各国の研究学術水準の向上を図った。特に PET 標識薬剤の合成技術、PET、MRI の画像撮像技術、画像解析技術等についての各国の状況把握と、それら技術向上のための問題点、解決策の策定の議論を行った。パーキンソン病などの神経難病やうつ病などの精神疾患の診断や治療のための病態把握画像技術についての議論が進んだ。また理研独自の方法により開発を進めている $^{[11C]}$ シアン標識法を用いて、29年度に $[cyano-^{11C}]YM511$ の合成に初めて成功し、当該プローブを用いて霊長類動物脳の扁桃体内のアロマターゼを PET イメージングできることを確認した（放医研張明栄先生と共同で開発）。また理研では、ボロン酸誘導体を前駆体とするテトラゾールとトリアジン環の環内炭素の C-11 標識法を初めて確立し、さらにテトラゾールとトリアジン構造を持ち、機能性 PET プローブの標識合成応用を実現し、日本化学年会で発表した。この課題をとくに韓国との共同研究を行い、A3 での共同研究課題として進めた。

平成30（2018）年度には、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 $^{[11C]}$ 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。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日間神戸市の理研に来訪し、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、合同シンポジウム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。

平成31年（2019）度は、10月23日、24日の2日間、韓国ソウル国立大学において、合同シンポジウムを行い、韓国 Seoul National University の大学院生・医学部学生や中

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

国浙江大学の大学院生を含めて、総勢 61 名（日本側 14 名、韓国側 32 名、中国側 15 名）が参加し、日本側 14、韓国側 7、中国側 5 の発表を行い、討論・意見交換・共同研究提案を行った。シンポジウム前後には、3 か国のリーダーと数名により、次年度のシンポジウム開催時期や 3 者での共同研究の進捗状況についても意見交換を行った。10 月 25 日、26 日の 2 日間に第 58 回韓国核医学・分子イメージング学会が開催され（今回は、A3 member である Prof. Kyung-Han Lee が会長）、本 A3 Foresight Program にもっとも関係の深い学会でもあるので、学会の正式プログラムとして、3 か国の代表（日本からは向井英史ユニットリーダー）が Symposium “A3 on Molecular Imaging Lectures” を行い、基調講演（Plenary Lecture 1）として、渡辺恭良が、“Medical and Healthcare Innovation by PET-centered Nuclear Medicine” と題する講演を行った。学会中も様々な人的交流を行った。これら 4 日間のイベントを通じて、日本の若手研究者、韓国・中国の若手研究者、大学院生、医学部学生に大きな刺激があり、また、研究意欲の向上につなげた。

ここまでの、対面で行えた合同シンポジウムであり、会議以外の場においても、若手研究者を中心に真に交流が促進された。この後、コロナ禍で、計画していた中国、日本、韓国での対面シンポジウムが 3 年度にわたり行うことができず、そのために毎年秋に計画していた会期も年度末まで時期を模索したが、令和 2 年度は、2021 年 1 月 16 日と 30 日、令和 3 年度は、2022 年 2 月 26-27 日、令和 4 年度は、2023 年 2 月 18-19 日（2022 年 11 月に韓国に集合することを企画していたが）に、オンラインシンポジウムを行った。コミュニケーションに多大な障壁はあったが、毎年の研究進捗に合わせて活発な発表と討論が行われた。2022 年 11 月 25 日には、韓国ソウル国立大学から、Keon Wook Kang 教授を中心とするバイオ研究グループが共創するバイオ企業グループを帯同し、精鋭 64 名が神戸理研拠点を訪問し、渡辺恭良が、拠点の紹介と A3 program での共同研究体制について説明した。また、WMIC2022（マイアミシティ）では、2022 年 9 月 29 日に FASMI spotlight session として、韓国 Chonnam National University の Jung-Joon Min 教授と渡辺恭良がそれぞれ A3 program の活動も入れて発表を行った。

本課題採択までの準備期間も含めると過去 7 年間にわたり、日中韓 3 か国で積み上げてきた共同研究体制はかなり堅固なものになってきたが、今後の世界拠点形成の観点から将来計画を見据え、次世代を担う各国の若手研究者を中心とした研究推進を図ることで、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ことに各国のリーダーが協力し注力してきた。中国側のリーダー Mei Tian 教授が、2022 年には上海の復旦大学に新しくできた Human Phenome Institute の Executive Director として就任し、また、World Molecular Imaging Society（WMIS, <https://www.wmis.org/about-us/>）の President としても世界の本分野のリーダーとして、2024 年に World Molecular Imaging Congress を上海で開催することも決定し準備を行っている。また、韓国側のリーダーである Keon Wook Kang 教授も同じく WMIS の Board member に就任し、日本側の渡辺恭良を加えた 3 名が WMIS 機関紙の Molecular Imaging and Biology の Editorial Board に入った。渡辺は、Federation of Asian Societies for Molecular Imaging（FASMI, <https://www.fasmi.org/leadership>）の次期 President（President Elect）に決定し、オーストラリアの現在の President と帯同して、アジアオセアニア地区の分子イメージング学会を率いている。この 3 国間で、本プロジェクトテーマの「精密細胞治療の分子イメージング研究」の世界拠点を形成するとともに、より具体的なテーマによる 3 か国の多施設共同研究テーマを決定し、次のステップに向かって、HFSP などの国際共同研究費に対する申請書を作成し、また、AI 画像解析を中心とした産業界との共創も進めて行くこと体制も構築しつつ、国際的には本分野で大きなバーチャル拠点が形成されつつある。この動きは、世界各国で活発に行われ、米国 Boston の Harvard Univ. と MGH を中心とした Martinos Center や、同じく米国 Stanford の Stanford Molecular Imaging Initiative、スウェーデン Karolinska Institute の Molecular Imaging Core Facilities、ドイツ Tübingen と Munich のマックスプランク研

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

研究所とチュービンゲン大学、ミュンヘン工科大学との連合 Multi-modal Imaging Center、Mei Tian 教授も参画している中国北京の Chinese National Multi-scale & Multi-mode Imaging Center（建築中）など大型の施設が稼働、あるいは、稼働計画中で、ここには大規模な AI 産業界との融合連携が図られている。本プロジェクトの3か国代表研究者は、全員がこのような世界の拠点施設と何らかの連携があり、本プロジェクトが中核となって世界的なネットワーク作りにも貢献できる位置にある。

共同研究に関して主要な成果をあげると、1）日本と韓国とは、がんの放射線治療として期待されている Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) 用の新規化合物を創成し、日本側からの化合物提供により、韓国側で動物モデルでの治療効果検討が行われ、共同発表論文作成を進めている。そのほか、がん治療に関するアルファ線放出核種での内用療法の効果判定を PET で行う方法 (Theranostics) についても共同研究体制が構築された。2）日本と中国とでは、認知症に対する新規治療法として、若年血漿中成分による老齢動物の認知機能向上効果を共同研究として行い、その中で、とくに、2019 年 9 月から 2021 年 8 月までの 2 年間、中国・浙江大学から 2 年にわたり理研チームに共同研究のために滞在した Kai Zhang 博士が、コロナ禍での研究の停滞にも勇敢に戦い、国際一流誌に論文を掲載し、WMIC2021 で優秀発表賞を受賞、さらに関連するテーマでの 2 つの citation が非常に多い Review 論文も上梓したことは特筆すべき業績である。

【9. 次世代の中核を担う若手研究者の育成】

理化学研究所では、共同研究や連携研究、大学院生リサーチアソシエイト事業（JRA）や国際プログラムアソシエイト（IPA）の枠組みのなかで国内・国外の大学院生の受け入れを積極的に行い、若手研究者の研究指導を精力的に行ってきた。中国浙江大学、韓国ソウル国立大学では学生、大学院教育として分子イメージング技術研究を推進しており、若手の大学院生や学位取得後のポスドク研究員のお互いの交流により議論や技術展開を行った。3か国間で毎年一回のシンポジウムを主催し、シニア研究者のみならず若手研究者の交流を促進したことで、各国がもつ分子イメージング技術の迅速な移転や実地的共有を促進し共同の研究成果を早期に達成する努力をしてきた。8の項に記載したように、Kai Zhang 博士のように、相手国と研究テーマを共有して、国際共同研究を推進する鼎の若手研究者を育成してきた。2020 年 4 月から 2023 年 2 月に至るまで、コロナ禍で十分な人的交流が停止したことは本当に悔やまれることである。コロナ禍がなければ、さらに、Kai Zhang 博士につづく人選もなされていたことから、人的交流がもっと盛んに行われたことが想定される。しかし、お互いの行き来ができなかった逆境の中でも、バーチャルな共同研究課題の成果を上げた若手研究者の研究レベルをさらに高い水準に向上するとともに、国際連携を強化することができるように各国で本プログラムを鋭意推進してきた。

【10. 中間評価指摘事項への対応】

2019 年 11 月 中間評価/評価 B 所見

『本事業は、中国・韓国との共同研究、セミナーの開催、研究者交流を効果的に組み合わせ、3か国を中核とする世界的水準の研究拠点構築を目標としている。その中で、理研を中心として、中国、韓国で再生医療分子イメージング分野の先導的研究を行っている大学とのネットワークの基盤を構築したことは評価できる。また、日本側の研究成果、シンポジウムやセミナーの開催状況は順調に進んでいると評価できる。さらに、共同研究の成果も徐々に始め、学会等での発表実績は今後の展開に繋がると期待でき、各研究機関での特徴を活かした新規共同研究への展開などの波及効果も認められる。一方で、国際共著論文等がまだ発表されていないことが課題である。また、現在は日中の交流が中心であり、韓国との交流は積極的には行われておらず、その進展も期待される。

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

若手研究者育成への貢献について、若手研究者間の交流活動はある程度順調に進んでいるものの、まだ積極的な交流は限られており、今後の発展が期待される。今後の研究交流活動計画について、進捗状況報告書および計画調書には本事業目標達成へ向けた真摯な取り組みが伺える。また、これまでの交流活動で浮かび上がってきた国際交流に関する課題とそれに対する行動、今後起きる可能性のある課題に対する解決方法なども考えられており、目標の達成は概ね期待できる。』

この所見に対し、とくに、1）国際共著論文の発表、2）韓国との交流の推進、3）若手研究者の交流、が課題として挙げられ、それぞれに対して、3 か国で課題を共有し鋭意努力をしてきた。国際共著論文は後半期から現在も論文作成が進んでいるが、とくに、交流については、この中間評価直後の2020年4月からのコロナ禍で、3 か国とも国内での共同研究でさえも一時停止、停滞状況が続いたので、十分には対応できていない実情である。

【1 1. その他の成果・今後の課題・展望等】

今後、さらに、この3 か国の分子イメージング領域の世界的水準の研究交流拠点の発展、そして、さらなる若手研究者の研究力向上・国際連携推進のために、3 か国が現在あるインフラと今後の新しいプロジェクト推進に向けて、様々な企画、特に、World Molecular Imaging Society や Federation of Asian Societies for Molecular Imaging の中で、本研究分野の世界的な潮流の担い手となり、後進の若手研究者から世界のリーダーを作っていく活動を行っていく。2023年9月にチェコ・プラハで行われる WMIC2023 では、そのような方向性の協議を行う計画である。