

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】

大阪大学

【2. 日本側研究代表者 所属部局名・職名・氏名】

産業科学研究所・教授・関野 徹

【3. 日本側協力機関名】

東北大学、九州大学、北海道大学、東京工業大学、生理学研究所、京都工芸繊維大学

【4. 研究課題名】

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

【5. 研究分野】

先端ナノ材料科学を基盤に有機－無機ナノハイブリッドに代表される多様なプラットフォームを創製し、これらを用いた腫瘍のイメージングや治療を目的とした次世代型の材料技術構築を行う。このため、多様な形態や機能を持ち、分子（ dendリマーなど）で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に資するための研究開発を、日中韓の研究機関（研究者）それぞれが持つ基礎研究資源を基盤として行う。若手研究者や院生の参加も得ることで実践的な環境での研究者育成も行う。具体的には、バイオメディカル応用を指向した基礎マテリアル創製、有機/無機ナノハイブリッド構造化指針の導出と材料創製、生体（細胞等）との親和性・相互作用およびイメージング・治療のための機能担持、イメージング・診断機能検証、抗がん性等の機能検証などを行うものであり、研究はナノ材料学、表面化学、ナノ化学工学、無機および高分子化学、光化学、生体医工学、イメージング工学など、広く医工連携分野に渡る。

【6. 実施期間】

平成29（2017）年8月～令和5（2023）年7月（6年間）

【7. 全交流期間を通じた目標】

本事業では「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」を目的とし、 dend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のために知見を得る。

研究の目標および計画は下記の通りである。

目標1：『 dend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』では、無機/有機材料の細胞毒性及び生体組織適合を評価するにあたり、金属及び金属酸化物を含むLDHを対象に、放射性や磁性を直接付与すると共に、同時に高分散性を付与すること、従来手法での汚染物付着などが課題であり、これらを解決し目的材料創製を達成することで、腫瘍の検出・診断できる分子イメージングし、化学療法/放射線療法を用いて、in-vitro 及び in-vivo で肺がん等のイメージング診断と治療を実現するための研究を行う。また、これら結果に基づき、二重モードイメージングおよび併用療法への適用を検討する。

目標2：『 dend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』として、抗がん剤をLDHの層間への取り込みを改善するためには、様々な形状異なる形状の多孔質体酸化物を作製し、LDHと酸化物のハイブリッ

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

ド化によって、NIR 吸収特性や形状と光熱特性の関係を解明する。また、酸化物やハイブリッド粒子（例えば異なる形状・形態の Fe_2O_3 、 TiO_2 など）を合成・創製し、近赤外（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と共に機能の最大化を図る。さらに、デンドリマー表面修飾手法の最適化についても、良好な標的指向性及び光熱特性を得るための課題として実施する。これらを通じ、無機/有機材料を用いた化学療法/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実施することができる。さらに、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実施し、無機/有機材料の細胞毒性及び生体組織適合性を評価する。

目標達成に向けた研究・交流に際し、材料創製（日本）、イメージング・治療プラットフォームマテリアルへの機能担持・機能拡張（韓国）、機能発現および生体との相互作用検証（中国）と、それぞれの参加機関の保有する研究知見・資源が最大限に活用できる連携体制を構築している。また、大学院生を含む若手研究者に積極的に研究開発、交流への参画を促し、研究現場での実践的な研究推進（On the Research Training：ORT）による若手研究者・院生のスキル向上を図る。また、事業で行われるセミナー等（交流）へも主体的な参加・発表の場を設け、各国の研究者と議論を交わしながら知的深化を図る取り組みを行う。

【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】

■本事業における連携と研究交流の概要

本事業では、三カ国の3拠点機関（大阪大学、東華大学、檀国大学〔R元年度迄:梨花女子大学〕）を中心に、日中韓の研究者が参加することで、同分野における拠点形成に向けた国際連携を行った。この間、合計5回のセミナー〔※〕をシンポジウム形式開催し、第1回はキックオフシンポジウムとして、本事業の目標の確認・詳細策定と共同研究テーマの絞り込み・立案を行うと共に、研究開発のロードマップ策定を行うことで研究課題の共有と役割分担の明確化を行うことで、研究協力体制の構築を行った。第2回以降では研究状況報告と共に同分野における研究動向の把握のためのシンポジウムを開催し、研究に関する討論とその後の研究実施へ向けた議論などを行った。また、これら情報共有などを元に共同研究を進めたが、シンポジウムのほか、各国の学会・国際会議および学術論文にて公表を行った。

〔※〕第1回（キックオフシンポジウム）：H29(2017)年11月17日-18日・大阪、第2回：H30(2018)年7月12日-13日・韓国、第3回：R元(2019)年10月9日-12日・上海、第4回：R2(2020)年12月2日-3日・オンライン（日本主管）、第5回：R3(2021)年10月13日-14日・オンライン（中国主管）

なお、2020年に入り新型コロナウイルスの蔓延拡大に端を発して、交流による研究進捗が困難となった。そのため2020年度以降は、各拠点で、WEBシステム環境等を充実させ、渡航規制・自粛などの期間にはオンラインでの進捗状況確認や各国（拠点）での実験を実施した。最終年度(2022年度)においても、新型コロナウイルス感染症禍の影響が残り、国外との交流に制限が加わり、交流を伴う研究推進に一定の困難が生じた。そのため、各国の各拠点間でオンライン・メール等による情報交換・会議を実施すると共に、各拠点で分担した実験研究に集中して実施した。なお、渡航による研究交流が中国側を中心として困難であったことと、一連の制限での研究計画に遅延が出たことから、最終年度の研究期間を2023年7月末まで延長したが、延長措置は日本側のみが認められていたことから、延長期間内は日本側を中心に研究とその総括および成果公表を中心に実施した。

■学術的・社会的インパクトのある成果

本研究事業期間中に得られた主な研究成果を以下に抜粋して示す。

○低次元ナノ構造チタニアの光化学機能向上と生体影響の基礎検証（阪大）

溶液化学的手法で酸化物半導体であり、且つ層状結晶構造とナノチューブ構造が共生しているチタニアナノチューブ（Titania Nanotube; TNT）について、光化学的ラジカル発生

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

により抗がん性を有する（Nishida, Sekino, et al., Nano Biomed., 8, 41-50 (2016).）ことをこれまで示しているが、本研究では光線力学療法による抗がん剤機能の向上を目的としたラジカル発生能向上と材料チューニングを行った。110°C以下の無機化学合成手法により、陽イオン導入（Cu, Ni）や官能基導入（ペルオキシ基）導入による可視光応答性のTNTの合成に成功した。これらは光照射により優れた光化学（光触媒）特性を示し、活性ラジカルを発生させることが可能で、照射による抗菌性を示すことを明らかにした。これらの結果より従来の紫外光に限定されていた光線力学療法に生体浸透性の高い可視・近赤外光励起による生体内ラジカル発生に伴う抗がん機能の担持が可能であると考えられ、今後は連携している国内外の機関との更なる共同研究により機能検証を行う。

【発表成果〔抜粋〕】：H. Park, D.H. Han, T. Goto, S. Cho, Y. Morimoto, T. Sekino, “A facile bottom-up method for synthesis of peroxo-potassium titanate nanoribbons and visible light photocatalytic activity derived from a peroxo-titanium bond”, *Nanoscale Adv.*, 4(17), 3573-3584(2022). DOI:10.1039/D2NA00234E / T. Sekino, et al., “Chemical and Structural Tuning of Visible-light Responsible Nanostructured Titania for Photochemical Functions” The 47th International Conference & Exposition on Advanced Ceramics & Composites, January 22 - 27, 2023 Daytona Beach, FL, USA [Invited Lecture] ほか】

○標的指向性のための機能付与を想定した液滴基板テンプレート法の基礎創出と1D/3Dナノ構造制御型の酸化物の合成（阪大）

医療材料や生体材料へのナノハイブリッドの応用展開を果たす上では、組成や構造を制御したナノ材料プロセスの開拓が必要なことから、液滴基板テンプレート法（噴霧乾燥）を用いた室温過程で自発的な超高配向性1D及び3Dセラミックス材の創出を行った。アルコキシドゾル状態のジルコニアを対象に、水和・縮合反応条件を検討し、多様な基板へ噴霧することで、表面OH基と前駆体ゾルの相互作用に応じた無機相の構造化を行った。この結果、アルコキシドと表面構造に多糖類分子を修飾することで分子化学反応を元に均一な核生成・膜形成が可能であった。多様な形態（ナノ粒子、ナノ薄膜、3Dナノ構造体）を制御することが可能であり、DDS等や生体適合性に優れた材料形成が可能となると期待された。

○高単分散性ハイパーサーミア機能性ナノ粒子の有機表面修飾と機能検証（東北大）

蓄積している無機ナノ粒子のサイズ・形態制御技術を活用し、単分散性に優れたマグネタイト粒子を合成し、最適な表面修飾により水中において安定に分散しうる有機無機ハイブリッドナノ粒子の開発を推進した。ハイパーサーミアやイメージング、DDSなどへの活用のため、各国の関連研究者との議論を参考にし、生体被毒性の懸念がある界面活性剤を用いない手法を検討し、その結果、 ω -カルボキシリン酸をマグネタイトナノ粒子へ精密表面修飾することで目的粒子を得ることに成功した。ハイパーサーミア効果の検証を行った結果、極めて高い発熱効果を示すことを明らかとし、成果を論文などで発表した。さらに継続的な議論を元に本系を拡張し、マグネタイト粒子表面に自己組織性を有するデンドロン分子（デンドリマー）を修飾することにも成功し、同様にハイパーサーミア効果を確認するなど、本手法がナノ組織構造の制御に活用できることを見出した。

【発表成果〔抜粋〕】：T. Yachi, M. Matsubara, C. Shen, S. Asami, N. B. Milbrandt, M. Ju, S. Wickramasinghe, A. C. S. Samia, A. Muramatsu, K. Kanie, “Water-Dispersible Fe₃O₄ Nanoparticles Modified with Controlled Numbers of Carboxyl Moieties for Magnetic Induction Heating”, *ACS Appl. Nano Mater.*, 4, 7395-7403 (2021). ほか】

○低侵襲がん治療法への応用を指向した新規中性子補足材料の創製と機能検証（東工大）

低侵襲性で患者への負担が非常に少ない治療法として期待されるホウ素中性子捕捉療法（BNCT）は、頭頸部がん治療用に唯一アミノ酸誘導体の体光学異性体（L-BPA）が承認されているが、本物質が取り込まれないがんもあり、脳腫瘍には承認されていない。そこで

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

BNCT 適応疾患拡大を目的とし、L-BPA とは異なるメカニズムでがん細胞へ取り込まれる次世代薬剤を目的に、多数のがん細胞で高発現している葉酸受容体（FR α ）を標的としたホウ素薬剤の開発研究を行った。薬剤にアルブミン結合リガンドを組み込むことで、内在性アルブミンをホウ素キャリアに利用すると斬新なアイデアで新規薬剤を合成・開発し、従来のL-BPAより10から20倍高いがん細胞への集積性、脳腫瘍同所モデルラットを用いたin-vivo実験で、従来薬剤に比較してケタ違いに高い治療効果を確認するなど、がんの新規治療薬として大きな可能性を示した。

【発表成果〔抜粋〕】：K. Nishimura, H. Nakamura, ほか “Efficient neutron capture therapy of glioblastoma with pteroyl-closo-dodecaborate-conjugated 4-(p-iodophenyl) butyric acid (PBC-IP)” J. Control. Release, 360, 249-259 (2023). DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.06.022 / 中村浩之, “中性子捕捉療法 承認 軌跡 今後 展望”, 第19回同位体科学研究会（特別講演・オンライン）, 2022年3月11日 ほか】

○細胞培養用・再生医療用材料としての新規生体適合性高分子材料の創製と機能（九大）

新規生体適合性材料を指向した高分子材料の合成を行うと共に、抗血栓性、細胞培養用基材や再生医療用材料としての機能を獲得することに成功し、その機序を解明した。血液にごくわずかに含まれる血中循環腫瘍細胞（CTC）は、リキッドバイオプシーによるがん診断において重要なバイオマーカーとして注目されるが、CTCが微量であることや低い生存率から、in vitro 培養の困難さが課題である。そこで、CTC分離や培養を可能とする新規高分子基板材料として、ポリ（2-メトキシエチルアクリレート）（PMEA）を合成し、がん細胞培養特性を評価した。この結果、無血清条件下がん細胞培養実験から、PMEA基板上はコントロール基板に対して有意な細胞生存率の上昇が観察され、がん細胞の動態解析等から生存率向上機構を解明し、PMEA基板が初代腫瘍細胞を培養する優れたデバイスであり、抗がん剤評価を始めとした多様且つ適切なin-vitro試験への応用可能性を示した。

【発表成果〔抜粋〕】：K. Nishida, S. Sekida, T. Anada, M. Tanaka, Modulation of Biological Responses of Tumor Cells Adhered to Poly (2-methoxyethyl acrylate) with Increasing Cell Viability under Serum-Free Conditions, ACS Biomater. Sci. Eng., 8(2), 672-681 (2022). DOI:10.1021/acsbio.1c01469 / M. Tanaka, “Design of Biocompatible Soft-Materials for Advanced Medical Devices by the Intermediate Water Concept”, 7th Edition of Applied Science, Engineering and Technology Virtual (V-Applied2022), 2022/10/28-29, Online Conference, [基調講演] ほか】

■本事業により得られた成果の社会への還元状況

抗がん治療目的のホウ素中性子捕捉療法（BNCT）に適し、優れた治療効果を示す物質創製に成功しており、従来薬剤（L-BPA）の効果が低いがんにも有効なBNCT適応疾患の拡大や、他の難治性がん治療にも大きく貢献することが期待される。今後、さらに取り込み機構を詳細に解析することで新たな薬剤設計が可能になると共に、非臨床試験を経た更なる展開が可能であると考えられ、担当の東工大ではその実装へ向けた取り組みを開始している。

また、日本側におけるナノ材料、ナノハイブリッド材料創製研究の知見を基礎にして、LDH材料の機能機序に相関したイオン交換特性を顕在化させた重金属回収酸化ナノ構造組織吸着材料の創製と産学連携への展開（阪大）、フレキシブル酸化ナノ構造デバイスへの展開と産学連携（京都工芸繊維大学）、生体適合性セラミックスコーティング創製と光触媒機能開拓の共同研究（阪大）など、直接的・間接的に多様な形で社会実装へ向けた取り組みが進められている。

■本事業により日本側拠点機関が得た国際的な強み・特徴

日本側拠点校（大阪大学）の主担当部局である産業科学研究所は共同研究拠点認定（物質・デバイス領域共同研究拠点）を受け、全国の5大学の研究所とネットワークを構築した拠点ネットワークとして、また同5研究所とアライアンスを構築し、様々な共同研究を展開している。本事業における日本側協力校もこうしたアライアンス連携を核として研究体制を

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

構築しており、日中韓3ヶ国に渡るフォーサイト事業についても、同拠点・アライアンスと連動した学術知見の共有（シンポジウム）や連携した派生共同研究などを行っており、本事業により拠点校等の学術的基盤の拡大に寄与するところが大きい。また、相互の連携ネットワークを最大限に活用した研究領域の拡大なども可能である。たとえば本事業に参画する研究グループでは、第三国（ドイツ・Bonn 大学、ドイツ・Cologne 大学、米国 Case Western Reserve 大学、英国 Sheffield 大学、中国 西安交通大学等）との共同研究の推進に繋がるなど、国際的な連携拡大に寄与している。

また、拠点校（産業科学研究所）は産学連携に強みのある附置研であり、独自の産学連携・共創は勿論のこと、国内ネットワーク（前記アライアンス）などを通じた他機関産学連携や、国際産学連携も進めており、本事業の推進による国際共同研究の立案・推進などの知見が更に活かされると考えている。

■相手国拠点機関や国内外協力機関との協力・役割分担の体制

本事業では前述のとおり、参加する研究機関の「つよみ」を最大限に発揮した役割分担・研究連携を行うことで国際的な研究交流を行った。これら国際研究交流・共同研究により、ノハイブリッドの光熱治療、光熱特性および安定性の評価を行うなど、研究課題の推進を通じて、お互いの意見、考え方、問題および対策などを議論し、参加者間のコミュニケーションを行い、各国・各機関の強みを活かした拠点構築の基盤を形成した。

国際共同研究交流としては、日本側からの中韓研究機関への研究者・若手派遣、セミナーを通じた交流のほか、抗がん剤の機能開拓と応用に関する共同研究推進に際しては、海外拠点校メンバー（Dankook 大学 Jin-Ho Choy 教授）を日本側参加機関（東京工業大学）へ特任教授として迎えて共同研究を推進するなど、本事業において実効的な協力・連携体制が取られた。但し、2019 年度後半より発生した新型コロナウイルスの蔓延拡大が更に拡大し、国外との交流は勿論のこと、国内移動も極めて大きな移動・活動制限が加わったことによる交流を実質とした研究進捗が2020年度以降困難となった。そのため、それぞれの拠点で、WEB システムを充実させるよう取り組み、オンライン・メール等による情報交換・会議を実施した。また、交流が困難であったため研究期間を延長して実施したものの、2022 年度でも渡航規制・行動制限が残ったことにより WEB での進捗状況確認を引き続き行ったほか、各国（拠点）で分担した実験研究に集中して実施した。

【9. 次世代の中核を担う若手研究者の育成】**■若手研究者の能力・資質等向上に資するプログラムの実施及びその効果】**

当該分野におけるセミナーや日本国内・国際的共同研究を通じて、大学院生や若手研究者を積極的に参加させることで、実践型の人材育成を進め、世界最先端の技術を身につけたと言える。日本側から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。2018—2019 年には、複数名の若手研究者を中国と韓国に1～4週間程度派遣し、LDH 粒子及び複合粒子の設計と合成（韓国）、癌細胞株および腫瘍保有動物モデルにおける Au ナノハイブリッドの光熱治療効率、光熱特性および安定性評価（中国）の共同実験を行った。

セミナー交流（シンポジウム）では若手や大学院生の積極的な発表の場を設け、発表・討論を通して、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るための視野拡大や、優れた国際コミュニケーション力を身につけ、国際的な場面で自発的に行動できるための取り組みを行った。

具体的には、各年のシンポジウム開催に際し、発表者選定や座長（司会）を含め若手研究者・大学院生が主体的にセッションを立案・計画実施する機会を設け、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。この「若手セッション」は、第3回（2019年10月・上海）から開始し、コロナ禍の影響で参

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

集開催が出来なかった第4回（2020年12月・オンライン）および第5回（2020年12月・オンライン）にも、日本側のネットワーク型物質・デバイス領域共同研究拠点/5大学研究所アライアンス（ダイナミックアライアンス事業）の若手プログラムと連動したワークショップとして行った。

特に第5回には「Student Talk Session」も併設し、各国の大学院生による研究発表の場を設けた。それぞれ2-3名の合計12件の発表を行い、院生間および研究者との活発な議論も行うなど、シンポジウム全体の参加者数は当所予定の40名を大きく超えた60名を得て実施できた。若手研究者を中心とした研究発表・交流、前述の大学院生の発表を行ったことから、活発な議論が進み、若手研究者や将来を担う大学院生らの学術的知見の醸成と研究へのモチベーション向上を果たすなど、若手育成や教育的の効果も大いに得られた。

セミナーや研究交流、共同研究において、若手研究者や大学院生は積極的に英語で発表・意見交換を行い、国際性の醸成が図られたと考えられ、参加の若手および大学院生が国内学会は勿論のこと、国際会議・学会での多数の発表や、学術論文誌投稿を行うなど、研究者としての資質向上にも寄与していると考ええる。

また、可能な範囲で英語以外の各国言語（中国語、韓国語）を用いた会話を試み、研究内容のみならず、各国文化を知ることにも努める姿も見られた。その結果、語学力およびコミュニケーション能力が大きく向上するなど、多様な研究的・文化的を持つ同世代の若手研究者同士が学際的なネットワーク形成を構成するきっかけとなったと考ええる。

こうした活動を行った若手研究者や大学院生の、学会や論文誌等での受賞・表彰、研究ポジションの獲得、若手研究者の昇任（国内協力機関間含む）など【※】、学術的効果に加え人材育成等にも成果が出ている。

【※】主な採用・昇任異動：大阪大では 博士院生の国立大学助教採用（2020.10）、博士院生の同大学特任助教採用（2020.11、2020.9）、准教授の公立大学教授昇任異動（2021.4）、助教の同大学准教授昇任（2021.4）、博士研究員の公立大学准教授採用（2021.4）、准教授の国立大学教授昇任異動（2022.4）、博士院生の同大学助教採用（2023.4）、九州大では 博士研究員の同大学助教採用（2021.9）、助教の私立大学講師昇任異動（2022.4）、博士研究員の私立大学助教採用（2022.4）、東工大では 博士研究員の東北大学助教採用（2020.11）、東北大では 准教授の同大学教授昇任（2019.4）など。

■若手研究者による研究ネットワーク構築状況

本事業による多くの交流をきっかけとして、拠点校-協力校間での若手研究者による自発的な研究課題の討論と共同研究へ向けたアクションのほか、2022年度からは実際の共同研究（例えば；ナノ粒子の構造化に関する実験的・計算機的シミュレーション研究〔阪大-東北大〕など）が開始されるなど、若手研究者によるネットワーク構築とアクティブな研究推進が行われている。

【10. 中間評価指摘事項への対応】

1) 評価コメント（抜粋）：発表はそれぞれの研究機関からの個別の研究発表、参加者は阪大含め多いがまだ交流段階で実質の共同研究には至っていないのでは。国際共同研究の論文実績が乏しい。

本事業では材料（プラットフォーム）創製、機能担持、イメージング・治療効果検証の各フェーズがそれぞれ主に日本、韓国、中国の実績ある機関が分担して実施している。事業期間中のセミナー・交流（但し2020年度以降はコロナ禍のためオンラインやメール等によるものに制限）により情報共有・計画摺り合わせや試料送付等も含めて研究を行うこととし、推進に必要なチーム構成（国際連携）による共同研究を進めた。また、研究交流以外にも研究推進のための協力体制やセミナー等を通じた連携も注力しているため、参加者数は総じて多いもの考える。研究の成果については研究公正（Authorship）の観点も充分考慮し、各機関等で適切な形で発表を進めることとしたが、国際共著論文（前出：J.-H. Choy, H.

令和4（2022）年度 日中韓フォーサイト事業成果報告書

Nakamura, ほか, Bull. Chem. Soc. Jpn, 93, 1-12 (2020) の出版のほか、論文・発表などは事業後期も多数行われている。

2) 評価コメント（抜粋）：研究交流の進め方が各年度で同じ。年度ごとに深まり発展するよう工夫があってしかるべき。

研究交流については初年度（2019年度）に研究ロードマップを作成し、それに従って進めているが、中間評価での指摘に従い、それぞれの参加機関内での計画や推進について、実際の研究成果を充分反映して次の計画を検討するよう、セミナーやメール等での意見交換を通じ、各グループでの計画を検討し実施することを確認して進めた。但し、材料研究や機能検証には多数のステップ・条件が重なっていることから、目的達成のためにルーチン型の研究を行わざるを得ない部分もあるのはやむを得ないとも考える。

3) 評価コメント（抜粋）：明らかとなった課題について解決策が提示されておらず今後の見通しが立たない、中韓からの受け入れがゼロ。

当初（申請時）計画において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を挙げていたが、本項目については研究計画（目標 1）における検討で被毒性が示された。本課題解決には全く別の材料合成アプローチが必要であることから後期においては新規プロセスの開拓（有機無機界面反応の制御手法）を進めている。但し、その基礎的検討は達成しているが、完全にターゲット構造（金属および酸化物をサイズ・組成制御して担持）を得るためにはさらに物質相互作用解明と合成条件精査が必要と考えられる。相手国（中国・韓国）からの受入については、事業開始直後の2017年11月の第1回シンポジウム（スタートアップ）の際に両国より各4名（計8名）を受入し、研究計画の議論も含めて実施している。なお、2019年度以降も交流・セミナーでの受入を計画していたが、2020年1月以降の世界的な渡航制限のため、2021年度迄（中国については2022年度迄）相互の渡航ができないことは想定外であった。

【1 1. その他の成果・今後の課題・展望等】

期間後半では予期せぬ世界的な新型コロナウイルス感染症パンデミックにより、特に人的な交流が極めて大きく制限されたことは大変残念であった。特に中国の渡航に関する強い制限が最後まで（2023年3月頃迄）継続したのは大きな痛手であったと考える。但し、オンライン形式やメール等による研究交流・成果共有に加え、各参加機関における研究成果を論文や国際会議を含む学会等において継続的に発表できたこと、多くの個別の学術的成果や技術的蓄積も進んでいると考えている。事業終了時にはなつたものの、三カ国間での人的交流も回復しており、これまでの研究成果を確認・検証することで、更なる共同研究成果が得られると考えている。

インパクトのある高品位かつ学術的・社会的還元へと繋がる成果を得るためには、継続的な実験研究が必要であり、目標達成のために各国間の国際共同研究体制を維持し、研究経費の獲得をも含んだ三カ国間の研究拠点ネットワークの充実、さらには日本側拠点校・協力校の間で持つ研究アライアンスネットワークや共同研究拠点ネットワークの枠組みも活用し、新たな研究チームの参画や国際連携の拡大をも図りながら活動の継続と発展を予定している。