

令和元年度 研究拠点形成事業(A. 先端拠点形成型)
中間評価資料(進捗状況報告書)

1. 概要

研究交流課題名 (和文)	国際フォトセラノスティクス共同研究教育拠点		
日本側拠点機関名	東京大学		
コーディネーター 所属部局・職名・氏名	大学院薬学系研究科・教授・浦野 泰照		
相手国側	国名	拠点機関名	コーディネーター所属部局・職名・氏名
	カナダ	トロント大学	Department of Medical Biophysics・ Professor・ZHENG Gang
	米国	ハーバード大学・ マサチューセッツ 総合病院	School of Dental Medicine・Professor・ YANG Yingzi
	英国	ケンブリッジ大学	Cambridge Institute for Medical Research・Professor・RON David
	スイス	スイス連邦工科大 学ローザンヌ校	School of Life Science・Professor・ LUTOLF Matthias
	ドイツ	ルートヴィヒ・マ クシミリアン大学 ミュンヘン	Department of Pharmacy・Professor・ ASZODI Attila

2. 研究交流目標

申請時に計画した目標と現時点における達成度について記入してください。

○申請時の研究交流目標

現代の医療において、病態・病因のナノスケールでの理解、根拠に基づく精密診断、安全かつ先端的・効果的治療の実現が極めて重要であることは言を俟たない。東京大学では、2005年に設立した東京大学ナノバイオ・インテグレーション研究拠点(CNBI)などを通じて、生体内での営みをナノレベルで理解する研究や、疾患の診断・治療などに応用できるナノデバイス・ナノマシンを構築することによって、先端的な医療の実現を目指すナノバイオ研究を精力的に推進し、特に光を用いた診断技術やナノDDS研究で世界をリードする研究成果を挙げ続けてきた。そこで本研究では、個々の患者の病態の精密光診断と根拠に基づいたテーラーメイド医療を融合させた先端医療技術(フォトセラノスティクス(phototheranostics))の実現に向けた検討を行う。東京大学が先導してきたナノバイオ研究で見出された素要素技術を融合し、実医療に昇華させる本研究は、今後10年の医療技術開発における、日本(東大)が主導し、世界を牽引する重要な研究分野と期待され、東京大学をハブとした国内外のネットワークの構築が重要であると考えられる。そのために本計画では、先端医療技術開発分野で豊富な実績を有する各国の研究機関との提携によって臨床研究を加速すると共に、国内若手研究者との連携によって国際的な情報発信力を持つ次世代研究者、医療従事者を多く育成する。本計画の遂行によって、日本発の素要素技術が、我が国の人材によって

実医療に昇華する道筋を作り、我が国の先端医療技術開発の長期的な発展、国際競争力向上に向けた基盤強化に繋げる。

○目標に対する達成度とその理由

上記目標に対する2カ年分の計画について、

十分に達成された

概ね達成された

ある程度達成された

ほとんど達成されなかった

【理由】

各拠点主催の国際シンポジウム、国内若手シンポジウム、若手研究者の海外派遣による共同研究交流を、申請書に記載した計画に基づいて実施した。初年度は国際シンポジウムの参加者や若手研究者派遣のための渡航費に、他事業（スーパーグローバル大学創成支援（SGU）、ライフイノベーションを先導するリーダー養成プログラム（GPLLI）、国際卓越大学院教育プログラム（WINGS））からの協力を得ることで、参加を希望した研究者を派遣し、発表数や参加者の面で、計画以上の形で実現した。2018年度は予算の状況から他事業からの支援が得ることはできなかったものの、フォトテラノスティクス共同研究教育拠点事業の予算で計画通り、若手研究者の派遣による共同研究および2回の国際シンポジウム、1回の国内におけるシンポジウムも実施している。いずれの研究交流においても参加者からは高い評価が得られており、例えば2018年に実施したEPFLでの国際シンポジウムではスイス側の参加者からも、本プロジェクトの実施期間である5年間に1度の開催に留まらず、複数回、かつ継続的な交流を望む声が多く聞かれた。2019年度の共同研究にむけて、WINGSとの協力体制の整備も進んでおり、先端医療技術開発分野で豊富な実績を有する各国の研究機関との信頼関係の構築という点で、本事業単独では実現できない相乗的な成果をもたらすことができおり、今後の国際共同研究の礎が築けたと考えている。

3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成31年3月末まで)の研究交流活動について、「共同研究」、「セミナー」及び「研究者交流」の交流の形態ごとに、派遣及び受入の概要を記入してください。※各年度における派遣及び受入実績については、「中間評価資料(経費関係調書)」に記入してください。

○共同研究

【概要】

生体内の営みをナノレベルで理解し、イメージング診断技術やナノデバイス、ナノマシン技術を駆使することで、疾患の診断・治療や組織形成などに応用できる先端的な医療の実現を目指すナノバイオ、フォトテラノスティクス研究で、世界的な拠点である東京大学と各分野でトップを行く国際的な研究機関（UTMDA CC/MGH（がんの治療と予防、再生医療、バイオマテリアル、橋渡し研究）、EPFL（イメージング、画像診断、超解像）、LMU（ナノDDS）、トロント大学（テラオスティクス）、CIMR（臨床イメージング、シグナル伝達）等）との共同研究を推進した。

フォトテラノスティクス共同研究教育拠点事業では、開始時点で行なわれていた共同研究を進展させると共に、海外拠点/国内でのセミナーや研究者の派遣における face-to-face な議論などを通じて、新しい共同研究も多数始まっている。また共同研究の一つの大きな柱として、次世代の本研究領域を担うと期待される優秀な若手研究者の派遣、受入事業も実施している。本派遣及び受入は、共同研究を長期間継続するように、対象を若手研究者に絞って実施した。日本側の拠点である東京大学からは、平成 29 年度は 42 名、平成 30 年度は 38 名の研究者を各研究機関に派遣した。同時に海外の研究機関から、平成 29 年度は 14 名、平成 30 年度は 35 名の若手研究者を受け入れており、特に 30 年度は双方向の交流が活発になってきている。また派遣や受入の終了後も、メールでの密な連絡に加え、双方の研究者が相互の国をシンポジウムで訪れた際には、拠点や連携・協力研究者を積極的に訪問するなど、研究者・学生レベルとも、常に活発な異分野交流が行われている。

詳細は下記のセミナーに記載したが、共同研究の成果を発表する国際シンポジウムを拠点が持ち回りで開催することで、本事業の関係者が研究の進展状況を共有できるようにし、相互交流の拡大と深化に努めた。フォトテラノスティクス技術の実臨床への応用のためには、ナノバイオ研究で見出された要素技術を融合するために医学・工学・薬学・生物学など既存の学問分野の枠組みを超えた叡智の結集が必要であり、これらが高い次元で融合することによって新しい成果が生まれることが期待される。

○セミナー

	平成29年度	平成30年度
国内開催	0(1)回	1(1)回
海外開催	1回	2回
合計	1回	3回

※（ ）内は、計画書上のセミナーとしてではなく、若手研究者の交流を目的に開催した若手ネットワークシンポジウム。

【概要】

年1回の合同シンポジウムを持ち回りで開催し、各拠点が開発した素要素技術を持ち寄り、実医療に昇華させる筋道を計画すべく、共同研究の進め方について議論する計画とした。29年度は、英国ケンブリッジ大学との共同シンポジウムを実施し、日本のフォトテラノスティクス共同研究教育拠点からは、若手研究者を含めた 26 名が参加した。事業開始1年目として、拠点間の連携の深化に有効であった。また若手の教育を目的とし、サテライトセミナーとして、若手研究者らが英国内の研究機関を訪問し研究成果の発表を行った。この若手教育プログラムの詳細に関しては、(2)-(1)に記載した。

30年度には1件の国内シンポジウムを、2件の国際シンポジウムをスイス側拠点である EPFL と第3国であるシンガポールで開催した。国内シンポジウムは、13回日本分子イメージング学会学術集会と共催で、東京大学で開催した。具体的には、分子イメージング学会学術集会の中で、フォトテラノスティクス共同研究教育拠点事業の成果を紹介する1つのセッションを設けた。フォトテラノスティクス共同研究教育拠点からは、また国内の参加者が多数参加し、さらにカナダ側の拠点であるトロント大の研究者が来日するなど、学会開催に際してお互いの研究の進捗状況を直接、綿密に確認することができた。また当該学術集会では、フォトテラノスティクス共同研究教育拠点の国内外のメンバーに加え、韓国でフォトテラノスティクス研究をリードする研究者を招聘し、キーノートレクチャーおよび特別講演のセッションも設けた。本セミナーを開催するにあたり、画像化による診断技術やナノマテリアルの応用な

ど、本フォトセラノスティクス共同研究教育拠点の核となるイメージング技術に集約された最先端の研究者研究成果に集中して触れることができるシンポジウムとしたことから、シンポジウムでの議論が発散することなく繰り広げられるため、フォトセラノスティクス共同研究教育拠点事業のこれまで得た結果に対して、洞察力の深い客観的なフィードバックを得ることができた。

EPFL での開催では、EPFL・東京医科歯科大学(TDMU)・東京大学の合同シンポジウムとして3日間の日程で開催し、研究者、大学院生、若手研究者による口頭発表、大学院生・若手研究者によるポスタープレゼンテーションが行われた。またセッションの間で、実際に共同研究が行われる現場を視察できる企画として、スイス側の研究者の研究室を訪問するツアーを設け実施した。(2)-(1)に詳細を記載したが、セミナーの開催とは別に、EPFL と東京大学の間で相互に若手研究者を派遣することで共同研究を実施しており、派遣した若手研究者を通じ、より深い人的な交流が生まれた。またシンポジウムにおいても、また、今後の研究の推進力となる広い視点と知識が効率的に得ることができた。シンガポールで開催したセミナーでは、フォトセラノスティクス共同研究教育拠点の参画している日本、米国、スイスに加え、オランダ、韓国、スウェーデン、シンガポールの「先端的な医療の実現を目指すナノバイオ研究」に関する高度な専門性を有する研究者研究者ら51名の参加があるなど、研究のグローバルネットワークの構築に大きく貢献できた。2年間の計画についてスタートアップとしてのネットワーク形成と共同研究の立ち上げの目標は十分に達成されたといえる

○研究者交流

【概要】

本事業での研究者交流は、共同研究とセミナー開催に分類し、特に研究者交流の分類は設けなかった。

(2)(1)の研究交流活動を通じて、申請時の計画がどの程度進展したか、以下の観点から記入してください。

○日本側拠点機関及び相手国拠点機関の交流によってえられた、世界的水準の国際研究交流拠点となりうるような学術的価値の高い成果

フォトセラノスティクス共同研究教育拠点では、日本側拠点機関および連携機関で研究をすすめているナノバイオ分野、光診断・治療分野における要素技術開発やそれらを駆使した新規応用技術の確立を進めている。相手国との交流では、試料の相互提供、各研究グループの所有する装置や技術の共有のための情報交換を積極的進めることで、基礎から応用までの幅広い分野で共同研究を行った。米国との共同研究の例としては、がんの基礎研究と治療に関して世界的な拠点である UTMDACC や MGH と癌の治療や予防法の確立を目指した共同研究が進行している。また、生体親和性試薬や医療デバイス、薬物送達技術への応用研究、糖鎖をターゲットとした基礎生物学研究からイメージング法への応用、ナノデバイスの応用による骨細胞の転写制御機構に関する研究、革新的な超解像イメージング技術の開発などが展開している。また、細胞内の代謝機能に瞬時に摂動をあたえるシステムの確立を試みるなど、基礎研究分野を含めた幅広い共同研究が進行している。カナダとの共同研究では、細胞固定化ポリマーを用いた細胞機能制御や、タンパク質吸着挙動の解析、トロント大との共同研究による、光プローブを用いた診断・治療技術の開発を行っている。スイスとの共同研究の例では、光反応性ポリマーによる細胞捕捉界面の創製研究や、新規 activatable 蛍光プローブの開発に関する共同研究、開発した activatable 光増感剤の CAM モデルによる評価に関する共同研究（国際共同研究論文、平成 29 年度整理番号 1 番）などを行った。これは、光増感剤の細胞種選択的殺傷を可能とする技術で、トロント大との間で行われている光による治療技術の共同開発にも繋がる成果である。ドイツでは、ナノメディシンの有効性に関する研究（米国を含む相手機関等でも多様なプロジェクトが並列して進行中）や糖鎖をターゲットとしたワクチンの開発研究が進行中であり、また英国でも、プローブの提供を行うことで、細胞老化に関する共同研究などが進行している。このように、本事業では国際交流により学際性と独自性の高い研究が行われ、DDS、ナノバイオ、フォトセラノスティクス研究を実臨床へと結びつける国際交流拠点として機能している。また幾つかの研究では論文成果として発表を行うまでに至っており、研究成果は、Nature Biotech 誌に光超解像イメージング技術が掲載されたのはじめとし、光プローブやナノバイオ技術を用いた診断・計測技術の研究成果を化学系のトップジャーナルとして知られる J. Am. Chem. Soc. と Angew. Chem. Int. Ed. 誌への 6 報、スイスとの国際共同研究論文を 2 報を含む、計 22 報を発表した。また、本事業に参加する日本側の研究者の国内外での研究成果が認められ、平成 29 年度、平成 30 年度に Foreign Member of the United States National Academy of Engineering (NAE), H. C. Brown Lectureship Award, John G. Wagner Memorial Lectureship Award, Fellow of the National Academy of Inventors (NAI), 平成 29 年度高松宮妃癌研究基金学術賞、山崎貞一賞（バイオサイエンス・バイオテクノロジー分野）、第 2 回日本医療研究開発大賞 厚生労働大臣賞、平成 30 年度全国発明表彰 経済産業大臣賞、Samuel F. Hulbert Award: Clemson University, Science and Technology of Advanced Materials: ALTMETRICS AWARD 2017, 平成 29 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞（開発部門）を受賞している。尚、若手研究者の受賞に関しては、若手研究者育成への貢献の項に記載した。

○研究交流活動の成果から発生した波及効果

本事業での研究者交流は、共同研究とセミナー開催に分類し、特に研究者交流の分類は設けなかった。それぞれの波及効果に関しては、各項目に記載した。

○若手研究者育成への貢献

・若手研究者が身につけるべき能力・資質等の向上に資する育成プログラムの実施及びその効果

ケンブリッジ大学、EPFL で開催した国際シンポジウムでは、海外の研究拠点に所属する研究者、特に大学院生・若手研究者との交流促進のために、若手研究者によるセッションを設けた。平成 29 年度には、英国拠点であるケンブリッジ大でのセミナーの一環として、英国内の研究機関（エジンバラ大学、ダンディー大学、ストラックライド大学、ロンドン王立大学、ガードン研究所）を訪問しサテライトシンポジウムを開催した。これにより若手研究者には更なる発表の機会を設けられ、積極的に海外の研究者と交流することができた。このように、国際的なコミュニケーション能力が自然と高められるよう工夫をすることで、若手研究者の成長を促した。国内においても、大学院生らにワークショップやシンポジウムにおいて積極的に学会発表の機会をあたえている。また、海外からの著名研究者が拠点・連携機関を来訪する際には、研究室が主催するセミナーへの参加のみならず、海外の研究者と食事の会を設けるなど、個別に交流の機会を与えられるようにもしている。また研究室にも、海外からのポスドクや大学院留学生を積極的に受け入れることなども、これも国際的なコミュニケーション能力の向上へと繋がっている。

若手研究者らに対しては、責任感と主体性が養成されるとともに独自の研究ネットワークを構築し研究を促進する場となるよう、若手研究者が独自に企画・運営する 30 人程度の若手研究者を集めたネットワークシンポジウムを、年 1 回のペースで実施している。このネットワークシンポジウムは令和元年に 12 回を数えるもので、フォトテラノスティクス共同研究教育拠点が開始される前から若手研究者らによる共同研究の成果が論文として発表されているなど、永続的な協働ネットワークとして機能している。フォトテラノスティクス共同研究教育拠点では、拠点の中核技術となるナノバイオ技術やイメージング技術を専門とする研究者が中心となりつつも、若手研究者の持つネットワークの視点をより幅広いものへと拡張していくことを目的として、既存のネットワークに新たな研究者を積極的に迎え、発展させるよう促している。平成 29 年度には東京大学でネットワークシンポジウムを開催し、類似の専門分野に限られない学際性豊かな多数の新規の参加者を迎えることができた。新規参加者の独創性、創造性の高いプレゼンテーションに、これまで以上に刺激されたと、参加者全体から高い評価を得られた。平成 30 年度には、前年に構築したネットワークを元に、北海道で若手研究者により独自に構築されていた研究者ネットワークと共同で、ネットワークシンポジウムを開催した。これらの参加者の中で複数の専門分野の研究が高いレベルで融合した新たな共同研究も開始されていることに加え、共同研究もサンプルや情報の提供に留まらず、若手研究者が指導する博士課程の学生を数ヶ月間、国内派遣させる形で共同研究が計画される例もあった。また大学にポストを持つ若手研究者自らが海外へ長期間滞在し共同研究を実施した例も見られるなど、若手研究者同士の交流、海外への派遣が、主体的な課題設定能力の向上やチャレンジ精神を刺激することに繋がっていることがうかがえる。以上のような、国内シンポジウムや大学院生の学会派遣による人材育成の成果は着実にあらわれてきているが、これは、本事業に参加する若手研究者が、文部科学大臣表彰若手科学者賞 2 件、Human Frontier Science Program (HFSP)、Career Development Award (CDA)をはじめとし、国内外の多数のワークショップ・シンポジウムで、優秀発表賞、ポスター賞で表彰されている (ICBS Young Chemical Biologist Award/The 6th Official Conference of the International Chemical Biology Society, Poster presentation award/Resonance Bio™ Taiwan-Japan Joint Meeting on Bioimaging for Young Researchers, Nano Research Young Innovator Awards in NanoBiotech 2018,

RSC Award: Journal of Materials Chemistry B Presentation Prize, Resonance Bio” Taiwan-Japan Joint Meeting on Bioimaging for Young Researchers, 日本薬学会, 日本生化学会, 次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム, 数理シグナル第2回若手ワークショップ, 日本化学会, 若手ペプチド夏の勉強会等を含む23件)ことから, うかがえる. 更なる若手育成の波及効果として, 本若手シンポジウム参加者から5名が教授(うち2名は2019年4月より)に, 3名が准教授(うち1名は2019年4月より)に昇進した. このようにフォトテラノスティクス共同研究教育拠点は, 若手の育成に非常に有効に機能していると言える.

・次世代の中核を担う若手研究者が、交流相手国との研究ネットワークを構築したか

若手研究者・大学院生の日本からの派遣, 海外からの受入による交流において, 研究ネットワークの構築が進んでおり, これが事業の共同研究を推進する原動力ともなっている. 具体例としては, スイスと日本のネットワーク構築が挙げられる. 平成30年度においては, スイス側拠点であるEPFLから2名の大学院生を東京大学に受け入れ, 共同研究を実施した. その後, 日本国側の拠点の東京大学からもEPFLへ大学院生を2ヶ月程度派遣している. この受け入れ・派遣の研究室は, それぞれナノバイオと医学系と異なる分野に属する研究室で実施された共同研究であったが, フォトテラノスティクス共同研究教育拠点を通じることで交流が深まり, 学際的な視点からの研究内容の理解を含め広く親交を深める機会となった. 平成30年度は, EPFLにおいてセミナーを開催しており, その際には, 派遣された学生が中心となることで日本からのセミナーに参加した大学院生・若手研究者と現地の若手研究者とが, 当初予定していたプログラムを超える形で交流を積極的に行い, お互いの研究から文化背景まで, 幅広い話題でコミュニケーションを行っている様子がみられた. このように派遣プログラムが自発的な研究ネットワーク構築の起点となるなど, 若手研究者に大いに刺激を受ける貴重なきっかけとなっていることがわかる. また, 若手研究者が起点となりセミナー時の交流が円滑になされたことも, 国際的な若手研究者のネットワークが事業にも有機的に結びついている効果の現れである.

また別の例として, 日本からの若手研究者による海外派遣が, 派遣先の研究者を日本に受け入れるきっかけとなり, 共同研究が促進された例もある. 平成29年の夏に東京大学から博士課程の学生をカナダ側拠点機関であるトロント大へ派遣し, 2ヶ月程度の共同研究を行った. 派遣先での当該大学院生と研究室のメンバーとの研究・プライベートにわたる交流が, 相手側機関の学生に刺激をあたえ, また派遣帰国後も交流が続いたことから, 当該若手研究者がカナダ側拠点機関から日本への派遣を希望するようになった. その後, 平成30年1月から4ヶ月近い期間にわたり東京大学での受入れを実施し, これにより, 綿密なディスカッションの基で, *in vivo*でのプローブによる治療評価に関して議論を深めることができた. このように, 双方向の派遣による共同研究の実施により, お互いの技術の持つ側面を, 実験者の現実的な視点から整理することができ, また研究を発展的に進める方策を綿密に打ち合わせることができたため, それぞれが持つ最先端の研究成果を, 今後, 有機的に発展させるための具体的な道筋に落とし込むことができた.

若手研究者が留学中に構築したネットワークも, 大学院生の派遣による共同研究の実施に, 研究者ネットワークの拡大に良く寄与している. また, 若手研究者が共同研究を実施しているスイスの研究者の研究に東京大学に所属する大学院生が興味をもち, 大学院生が自発的に行動することで博士課程修了後のポスドクとしてのポジションの約束を取り付けた例もある. 当該の大学院生は, 留学後に予定しているプロジェクトの予備的な検討を行っているが, この成果が, 現在日本で行われている研究の一助となる

など、若手研究者らにより構築されるネットワークは、フォトテラノスティクス共同研究教育拠点の事業推進の原動力の一つとなっている。