

日中韓フォーサイト事業
平成 29 年度 実施報告書（平成 27 年度以降採用課題用）

1. 拠点機関

日本側拠点機関：	国立研究開発法人理化学研究所
中国側拠点機関：	浙江大学医学院杭州滨江医院
韓国側拠点機関：	ソウル大学校医科大学

2. 研究交流課題名

(和文)： 分子イメージングに基づく高精密細胞治療
 (交流分野： 分子イメージング)

(英文)： Molecular Imaging-based Precision Cell Therapy
 (交流分野： Molecular Imaging)

研究交流課題に係るホームページ： <https://a3mi.riken.jp/>

3. 採用期間

平成 29 年 8 月 1 日～平成 34 年 7 月 31 日
 (1 年度目)

4. 実施体制

日本側実施組織

拠点機関：国立研究開発法人理化学研究所
 実施組織代表者（所属部局・職・氏名）：理事長・松本 紘
 研究代表者（所属部局・職・氏名）：ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー・林 拓也
 協力機関：量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所
 事務組織：国立研究開発法人理化学研究所 外部資金室

相手国側実施組織（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

(1) 中国側実施組織：

拠点機関：(英文) Zhejiang University School of Medicine
 (和文) 浙江大学医学院

研究代表者（所属部局・職・氏名）：(英文) Key Laboratory of Medical Molecular Imaging of Zhejiang Province, Professor and vice president, Mei TIAN

協力機関：(英文) なし

(和文) なし

(和文) 経費負担区分：パターン1

(2) 韓国側実施組織：

拠点機関：(英文) Seoul National University College of Medicine

(和文) ソウル大学校 医科大学

研究代表者(所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Nuclear Medicine, Professor and Chairman, Keon Wook KANG

協力機関：(英文) なし

(和文) なし

(和文) 経費負担区分：パターン1

5. 研究交流目標

5-1. 全期間を通じた研究交流目標

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・渡辺恭良らは、2001年ごろからES細胞やiPS細胞技術開発における分子イメージング技術に貢献しており、これまでの基礎研究の成果に基づいてようやくiPS細胞移植を臨床応用する段階まで推し進めてきた。この研究技術は多岐にわたり新規プローブ開発による高精度・高感度化のみならずプローブ合成の標準化、画像取得や解析法の標準化など臨床応用を進める上で必要なシステムを構築してきた。さらに最近では、先端的技術である抗体イメージングや細胞追跡技術、免疫チェックポイントのイメージングマーカーの開発など、日本独自の分子イメージング技術の開発を鋭意進めている。韓国のKeon Kang教授はレポーター遺伝子の開発技術、June-Key Chung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。これら3か国の分子イメージング技術を結集し、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、国際的にリードする拠点ネットワークを形成する。中国・韓国との共同研究として推進することで日本独自の高度技術であるiPS細胞をはじめとする細胞治療や抗体チェックポイント治療法等を、再生医療イメージング技術によって早期に世界水準を牽引できる体制を構築する。

5-2. 平成29年度研究交流目標

日本・中国・韓国の3拠点間の研究交流を推進し、それぞれの技術の高度化と融合研究を行うことで更に高度な研究技術の創成を推進する。日本においてはPET/MRIを用いた神経機能評価法や安全性評価法を確立し、細胞移植後の評価を行う。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画像技術を応用し、iPS細胞評価法の技術開発へつなげる。韓国ではレポーター遺伝子・NIS画像法の開発を推進し、非侵襲かつ安全な細胞機能評価法の確立を目指す。これらの3国の技術を結集し、新規性高い融合技術を開発する体制を構築する。平成29年度は、セミナーを中国で実施し、現況の研究進捗状況の詳細を相互に把握するとともに、今後の研究協力の具体的体制づくり、研究内容の方向性や課題について具体的な問題設定とそのため技術開発目標の設定に関する具体的議論を行う。セミナーには中国に研究者を10人、4日程度派遣予定である。また、共同研究に関しては、日本から韓国に研究者を2人、2日程度派遣予定、中国から3人、3日程度受入予定、韓国から2人、2日程受入予定である。

<学術的観点>

先端分子イメージング技術の国際的高度化、iPS細胞技術の実現と国際化を推進し、アジア地域における科学的水準の向上と人材育成・研究分野の拡大を牽引する。29年度は、セミナーを開催し、各国のもつ分子イメージング技術の共有と、技術課題の洗い出しを行い今後の技術開発高度化に向けた方策に関する議論を行う。

<若手研究者育成>

各国の若手研究者を含め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。若手研究者を派遣／受け入れして共同で研究を行い、セミナーへ参加し学術発表を行うなどして若手研究者同士の交流の機会を増やす。

<その他（社会貢献や独自の目的等）>

iPS細胞治療が実現することで、神経難病による日常生活動作の改善、認知機能の改善に寄与する。

6. 平成29年度研究交流成果

（交流を通じての相手国からの貢献及び相手国への貢献を含めてください。）

6-1 研究協力体制の構築状況

2017年10月20日に日本・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、研究技術環境の問題点の洗い出し、人的交流の議論を行った。日本における研究進展状況としてPET/MRI

を用いた神経機能評価法や安全性評価法、細胞移植後の評価法、細胞・抗体標識技術の開発状況、¹¹C-シアン標識技術、脱フッ素ホウ素化の新規合成技術、神経幹細胞の非侵襲可視化技術や疲労モデルの病態解明など、本研究課題に関わるこれまでの技術開発や研究成果をすべて公開・提示し、お互いの関心の接点の探索とそれに対する共同アプローチについての方策の議論、今後の方向性についての議論を行った。今後の3国共同での研究の水準向上に必要な、若手人材育成の進め方についての提案や議論を行い、本研究交流による研究技術課題の解決に若手研究者の積極的な参加を促進した。

6-2 学術面の成果

共同研究を進めるため、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。PET リガンド標識法の基本技術について、幾つかの進展が得られ今後の共同研究課題への発展を検討した。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。また脱フッ素ホウ素化の新規合成技術、神経幹細胞の非侵襲可視化技術や疲労モデルの病態解明においても進展が見られた。さらに、パーキンソン病の細胞治療法の研究開発に必要な神経機能の定量的評価法の開発のため高分解能MRI 画像法の取得と解析技術の開発を進め、ドパミン機能低下に特有の脳機能ネットワーク異常を見出した。特に高密度の脳連絡性可視化によりパーキンソン病態の解明や診断法への応用に有用な結果が得られ、3国間の共同研究課題展開への道筋を作った。

6-3 若手研究者育成

各国の若手研究者の積極的な参加、科学的議論や研究交流を奨励し、科学技術の問題点の洗い出しや分析、疑問点・問題点の抽出と解決策について深い議論を積み重ね、また科学的議論や交流を行うための基礎である語学力や多く視点からの議論の進め方についての重要性について若手研究者の意識化と育成に努めた。

6-4 その他(社会貢献や独自の目的等)

特になし

6-5 今後の課題・問題点

それぞれの研究の関心領域、技術レベル、リソースなどが異なる中で新しい分野および研究の方向性を集約するのに密な情報交換とコミュニケーションが非常に重要であ

る。隣国であるにも関わらず使用する言語は英語で行わざるを得ない状況で、各国の英語教育のレベルは十分ではなく、コミュニケーションの手段としても電話や電子メールに限られビデオ会議や TV 会議等の対面による議論がしにくい状況は円滑なコミュニケーションの形成に困難を感じる。あらゆる可能性を検討し、高い密度での情報交換をとることが、今後の 3 国における若手研究者育成と意義のある科学的交流を進める上で重要な課題である。

6-6 本研究交流事業により発表された論文

(1) 平成 29 年度に学術雑誌等に発表した論文・著書 0 本

うち、相手国参加研究者との共著 0 本

(2) 平成 29 年度の国際会議における発表 0 件

うち、相手国参加研究者との共同発表 0 件

(3) 平成 29 年度の国内学会・シンポジウム等における発表 1 件

うち、相手国参加研究者との共同発表 0 件

(※ 「本事業名が明記されているもの」を計上・記入してください。)

(※ 詳細は別紙「論文リスト」に記入してください。)

7. 平成29年度研究交流実績状況

7-1 共同研究

整理番号	R-1	研究開始年度	平成 29 年度	研究終了年度	平成 34 年度
研究課題名	(和文) 精密医療神経画像法の確立と iPS 細胞治療判定 (英文) Precision Medicine Neuroimaging and iPS cell therapy				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 林 拓也・理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター・チームリーダー (英文) Takuya Hayashi, RIKEN Center for Life Science Technologies, Team Leader				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Prof. Mei TIAN, Key Laboratory of Medical Molecular Imaging of Zhejiang Province, Professor and vice president (英文) Keon Wook KANG, Department of Nuclear Medicine, Professor and Chairman,				
29年度の研究 交流活動	<p>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- 11 C]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トラーゼを 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。今後 A 3 での共同研究課題として提案を進める予定である。</p>				
29年度の研究 交流活動から得 られた成果	<p>29年度の研究交流により、精密細胞治療法のための分子イメージング技術開発に関する技術課題や方向性について密な議論を行うことができた。今後の具体化した研究技術開発のために更なる研究交流が重要である。</p>				

7-2 セミナー

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) 日本学術振興会日中韓フォーサイト事業「第13回杭州国際分子イメージング学会」 (英文) JSPS A3 Foresight Program “The 13th Hangzhou International Molecular Imaging Conference”
開催期間	平成29年10月21日～平成29年10月21日(1日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) Hangzhou Blossom Water Museum Hotel, 杭州、中国 (英文) Hangzhou Blossom Water Museum Hotel, Hangzhou, China
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 林 拓也 (英文) Takuya Hayashi
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	(英文) Mei Tian Binjiang Hospital of Zhejiang University School of Medicine Professor and Vice President

参加者数

派遣先 派遣元		セミナー開催国 (中国)	
		A.	B.
日本 〈人/人日〉	A.	9/45	
	B.	0	
中国 〈人/人日〉	A.	7/14	
	B.	0	
韓国 〈人/人日〉	A.	7/30	
	B.	1	
合計 〈人/人日〉	A.	23/89	
	B.	1	

A. 本事業参加者(参加研究者リストの研究者等)

B. 一般参加者(参加研究者リスト以外の研究者等)

※日数は、出張期間(渡航日、帰国日を含めた期間)としてください。これによりがたい場合は、備考欄を設け、注意書きを付してください。

セミナー開催の目的	日本・中国・韓国共同で分子イメージング技術の高度化と革新的技術の開発を進めるための最先端の研究成果を共有・連携し、iPS細胞治療の推進と実現化を加速する。29年度においては各施設の研究進捗状況の相互共有と研究協力体制の基盤構築をめざす。	
セミナーの成果	日中韓三カ国のこれまでの研究技術や研究の進捗状況を報告し、今後の共同研究の具体化に関する議論を行うことができた。また若手研究者に研究発表の機会を設けることで、プレゼンテーション能力の向上および研究者交流を促進することができた。	
セミナーの運営組織	中国側の運営により行われた	
開催経費分担内容と金額	日本側	内容 外国旅費 金額 1,755,542 円 外国旅費に係る消費税 134,120 円 合計 1,889,662 円
	中国側	内容 国内移動交通費、宿泊費、会場使用料および食費等
	韓国側	内容 交通費（国外）、宿泊費

7-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

共同研究、セミナー以外でどのような交流（日本国内の交流を含む）を行ったか記入してください。

29年度は実施していない。

7-4 中間評価の指摘事項等を踏まえた対応

該当なし

8. 平成29年度研究交流実績総人数・人日数

8-1 相手国との交流実績

派遣先 派遣元	四半期	日本	中国	韓国	合計
日本	1		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	2		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	3		9/45 (0/0)	0/0 (0/0)	9/45 (0/0)
	4		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	計		9/45 (0/0)	0/0 (0/0)	9/45 (0/0)
中国	1	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	2	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	3	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	4	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	計	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
韓国	1	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)
	2	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)
	3	0/0 (0/0)	7/30 (0/0)		7/30 (0/0)
	4	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)		0/0 (0/0)
	計	0/0 (0/0)	7/30 (0/0)		7/30 (0/0)
合計	1	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	2	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	3	0/0 (0/0)	16/75 (0/0)	0/0 (0/0)	16/75 (0/0)
	4	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)	0/0 (0/0)
	計	0/0 (0/0)	16/75 (0/0)	0/0 (0/0)	16/75 (0/0)

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。(なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。)

※本事業経費によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。

8-2 国内での交流実績

1	2	3	4	合計
0/0 (0/0)	1/1 (0/0)	0/0 (0/0)	1/25 (0/0)	2/26 (0/0)

9. 平成29年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	252,468	国内旅費、外国旅費の合計は、研究交流経費の50%以上であること。
	外国旅費	1,755,542	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	1,541,490	
	その他の経費	306,500	
	不課税取引・非課税取引に係る消費税	134,120	
	計	3,990,120	研究交流経費配分額以内であること。
業務委託手数料		400,000	研究交流経費の10%を上限とし、必要な額であること。また、消費税額は内額とする。
合計		4,390,120	