

**平成27年度 日中韓フォーサイト事業
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)	ナノバイオ材料を用いた高分解能イメージングによるがん生物学の主要分子機序の解明		
日本側拠点機関名	東北大学大学院医学系研究科		
研究代表者 所属・職・氏名	医学系研究科・教授・大内憲明		
相手国側	国名	拠点機関名	研究代表者 所属・職・氏名
	中国	中国科学院	National Center for NanoScience and Technology・Professor・JIANG Xingyu
	韓国	韓国科学技術院	Department of Physics・Associate Professor・YOON Tae-Young

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

がんは遺伝子変異及びエピジェネティックな変化の蓄積を経て、腫瘍を形成していく。がん細胞が他の器官へと広がる過程である転移は、がん細胞の最も重要な性質の一つであるが、このようながんの主要な事象をナノスケールで高分解能に可視化することができれば、がんの増殖や血管新生および転移のメカニズムの解明につながると考えられる。

日中韓の3カ国の本事業に参加する研究者及び研究各施設は、ナノバイオの研究拠点として既に世界的レベルにあり、これらが活発な交流や共同研究を行うことで、各々の研究拠点の得意とする分野を更に発展させ、がん生物学の主要分子機序の新たな解明につながると考えている。

本事業は学際的な性質を持ち、プロジェクトの枠組内で組み合わせられる各専門知識とアプローチは相互に補完し合いシナジー効果が得られると考えられる。東北大学を中心とした日本チームは細胞・有機体内のタンパク質のイメージング・トラッキングに高い技術を保持しており、韓国科学技術院を中心とした韓国チームは生細胞におけるタンパク質間相互作用の単一分子イメージングに深いバックグラウンドを有している。日本・韓国の両グループは、中国科学院を中心とした中国チームのデザイン・製作したツールを用いて、がんの増殖・血管新生・転移の過程で何が起こるのか、またそれらのメカニズムを簡便・明確にすることを目的とする。

また、人的交流を深めることも本事業の大きな目的である。各グループの研究者同士の共同研究や、セミナー等を通じ、日中韓3カ国の相互理解を深める。さらに、国際的に活躍できる各国の若手研究者育成についても力を入れ、相互訪問による共同研究、研究指導を常に行っていく。これらにより、3カ国の拠点施設を中心とした継続的な交流発展を目指す。

○目標に対する達成度

上記目標に対する2年分の計画について

- 研究交流目標は十分に達成された。
- 研究交流目標は概ね達成された。
- 研究交流目標はある程度達成された。
- 研究交流目標はほとんど達成されなかった。

【理由】

がん形成における増殖、血管新生、転移の分子メカニズムを単一分子・単一細胞・生体組織モデル・生体内において系統的に、ナノスケールで高分解能に可視化することにより、がん生物学の分子機序の新たな解明につなげることが全研究期間を通じた本研究の主題であり、それを通じて①共同研究を推進し、②研究者交流を行い、③若手研究者を育成し、成果を通じて④社会貢献することが最終目標である。

現在、(A)様々ながんにおける perinural invasion 機構の解明、(B)乳がんにおける HER2-HER3 heterodimer の検出方法の開発の2つの共同研究計画が推進中である。密接な研究者交流によって、よい成果が得られつつあり、共同論文を執筆中である。また、計4回の日中韓3カ国共同セミナーや、共同実験を通じ、若手研究者に積極的な発表・議論の場を提供し、また、特別講演を拝聴する事で若手研究者の育成にも大きく貢献できていると考えている。以上より、上記の達成度と判断する。

3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(平成27年7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。※過去2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】

平成25年度は積極的な人材交流をベースに各拠点の知見および技術情報の共有を行うとともに、初期的な共同実験への参加を目的とした。これにより、東北大学における生体内の1細胞レベルのナノスケールイメージング、韓国技術院における生細胞内での蛋白質間相互作用の単一分子イメージング・プラットフォーム、中国科学院におけるマイクロ流体チップを用いた細胞パターン形成に対し、各国が相互理解を深めるとともに、共同研究計画の具体的なプロセスを策定することができると考えられた。

9月に中国・北京で開催されたキックオフセミナーにて、3カ国のチームの研究背景を詳細に把握し、数件の共同研究案の素地を策定した。それに必要な研究手法の習得の為、11月に日本チームが中国科学院を訪問して実験手技の習得を行い、詳細な研究計画案と具体的実地案を決定した。共同実験の進捗状況は平成26年2月に韓国で行われたセミナーで報告した。また、このセミナーでは、韓国との共同実験案を策定した。

平成26年度以降は、主に下記の二件の共同研究を進めている。

(A)様々ながんにおける perinural invasion 機構の解明(中国・韓国との共同研究)

膵がんの進展・転移様式として、がん細胞が神経線維内に浸潤し遠隔転移を促進する可能性が指摘されているが、詳細な分子機構はいまだ解明されていない。

平成25年度は、中国側拠点機関の予備実験において、Chip 上で神経細胞の軸索に沿って膵がん細胞が migration する像が捉えられた。平成26年度はこれを元に、日本側で膵がん perinural invasion モデルマウス作成法を樹立し、中国側・韓国側と共有した。これにより、時間的ロスがなく共同研究が推進できるようになっている。さらに、perinural invasion の機構について、韓国側独自の生体イメージング装置で詳細に可視化する事を試みた。また、副次的な研究テーマであるが、がん組織と血管新生に関する生体内イメージングに関する研究も行った。平成27年3月の訪韓の際にはこれらを統合し、神経・腫瘍・血管構造を同時に in vivo imaging する手法にチャレンジし、現在さらなる至適条件を検討中である。

(B)乳がんにおける HER2-HER3 heterodimer の検出方法の開発

乳がんでは HER(ヒト上皮性増殖因子受容体)ファミリーが分子標的薬の主要なターゲットになっており、特に近年の研究では HER2-HER3 heterodimer ががんの悪性度促進に関与し、その定量が予後の予測に重要であることが示唆されている。平成26年度は、日本側研究者が韓国科学技術院を訪問しがん細胞の表面に発現するがん特異的受容体の高精度定量法に関して技術共有を行った。日本側の研究においては、独自の蛍光ナノ粒子プローブを用いた HER2 の定量方法の開発が成果を得つつある事から、韓国側の高精度受容体定量技術習得する事により、日本側が解決すべき問題点や方向性が明らかになった。現在この知見をベースに研究を進めている段階である。

○セミナー

	平成25年度	平成26年度	平成27年度(7月末まで)
国内開催	0回	1回	0回
海外開催	2回	1回	0回
合計	2回	2回	0回

【概要】

平成 25 年度

1st A3 foresight kick off seminar (中国科学院・北京・9 月・H25)

事業参加研究者がナノバイオ材料を用いた高分解能イメージング、がん生物学の主要分子機序に関する議論を活発に行い、各国研究機関よるこれまでの研究成果(知見・技術)の相互理解を深めた。また、共同研究テーマの進め方に関する議論や実験装置の見学を行い、直接的な交流を深めた。このセミナーをきっかけとして、共同研究の具体的なプロセスを取り決め、3 か国で共有することができた。

2nd A3 Foresight Program Steering Meeting & A3 Conference on Nanoscale Imaging of Cancers (KAIST/大田広域市・2 月・H26)

平成 25 年 9 月に中国科学院において策定された共同実験案について、進捗状況及び、問題点の確認のために各国の研究者がプレゼンテーションを行った。各研究機関の PI・研究者を主体として活発な討議を行い、課題解決の具体案や、結果の解釈への学際的指摘が得られた。さらに、ナノメディシン研究の最先端を担っている各国研究者を招聘して講演と議論を行った。その結果、最新の研究知見を得て本事業の共同研究推進の一助にすることができた。また、韓国側の拠点である韓国科学技術院の研究施設の見学、研究者どうしの議論を通じて、日韓共同研究の具体的なプロセス策定に至ることができた。

平成 26 年度

A3 Foresight 3rd Meeting (仙台・松島・9 月・H26)

前年度に立案したナノバイオ材料を用いた高分解能イメージング、がん生物学の主要分子機序に関する共同研究の進捗状況につき発表を行い、解決すべき問題点や、今後の方針につき活発な議論を行った。また、東北大学の実験装置を見学し、実験に参加することにより直接的な交流を行った。さらに、本年度の目標の一つである共同論文の作成に関する議論も行った。

A3 Foresight 4th meeting (Jiu Hua Spa & Resort・北京・中国・1 月・H27)

日中韓の事業参加者が開催・参加した過去3回のセミナー、数回の共同実験のデータを元に、成果に関する口頭発表・討議を行い、共著論文を作成するためのたたき台作成を行った。さらに、平成 27 年度内の英文論文の発表を目的とし、具体的なロードマップを作成した。平成 27 年度現在、このロードマップに添って共著論文が作成され投稿中である。また、各研究機関で独自に開始された新たな実験計画についての共同実験の可能性を模索した。これにより日本・中国・韓国の研究者が3カ国共同で進める実験計画案が新たに設定され、平成 27 年3月の韓国技術院訪問・共同実験施行に結びついた。

○研究者交流

【概要】

3カ国間の研究者交流に関しては前述の通りであるが、日本国内でも、横浜国立大学や、京都大学、東京大学等の研究強協力機関からの招待講演を積極的に行い、また、若手研究者を中心とした実験手技の習得を軸とした人材交流・研究休協力体制構築を進め、日本チームの拠点機関として、研究協力機関の研究水準向上にも大きく寄与することができた。

(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を「学術的側面」「若手研究者の育成」及び「日中韓における継続的な研究拠点の構築」の観点から記入してください。

○学術的側面

現在までに、日中韓では、日本側の細胞内・生体内イメージング技術と、中国側のマイクロ流路を利用した生体モデル作成技術、韓国側の高精度イメージング装置を融合して追及する「様々ながんにおける perinural invasion 機構の解明」、日韓の間では、日本側の前述の技術と、韓国側の生細胞におけるタンパク質間相互作用の単一分子イメージング技術を融合した手法で迫る「乳がん HER2-HER3 heterodimer の検出法の開発」というテーマが設定され、具体的な共同研究が軌道に乗り、良好な成果が得られつつある。この成果を基に、国際共著論文の投稿を現在行っており、平成 27 年度内の成果が期待される場所である。

また、国内の研究協力機関からではあるが、がん治療に関わるナノ粒子開発の研究成果に関する論文が作成され、国際雑誌に受理されるに至った(Takaya Kondo, Noriaki Ohuchi, Yuko Ichiyanagi, et al. Journal of Applied Physics, in press)。A3 事業を基盤とした具体的成果を社会に還元する第一歩を踏み出すことができた。今後、本事業の成果を社会に還元するための論文準備をさらに加速させる予定である。

○若手研究者の育成

平成 26 年度までに行った4回のセミナーでの研究発表、また、相手国訪問による実験手技習得・共同研究策定のための議論の場では、3カ国の若手研究者が英語でプレゼンテーションを行い、活発な質疑・応答を行っている。これを通じ、英語での発表・議論の大幅な能力向上を得る事ができた。さらに、お互いの国の紹介をすることで、学術面のみならず、文化面でも相互理解を深めるべく交流を行っている。これにより、3カ国全ての若手研究者の国際的感覚の向上や、国際研究を進めていく上で重要な人脈形成に大きく寄与することができたと考える。

また、4回のセミナーを通じて、各国の当該分野の先駆的研究を行っている研究者をのべ30名程度招聘し、招待講演と活発な議論を行った。各国拠点のコアメンバーだけでなく、それ以外の一流の研究者と若手研究者が交流することにより、彼らの国際的・学際的視野の育成を多面的に推進できていると考えている。

○日中韓における継続的な研究拠点の構築

全事業機関を通じ、各国の拠点機関がもつ独自性の高い手法に関して技術・情報共有を行ってきた。それにより各拠点機関で得られた実験データをシームレスに共有する体制は盤石となっている。また、共同研究に関する議論は、必要があればスカイプでも行っている。これらの密接な研究協力体制構築は共同実験を通じた積極的な人材交流から形成されたものであり、この体制が今後も継続可能であると考えている。

3 か国の本研究協力体制をさらに盤石にするために、平成27年度以降も高い研究目標を設定し、国際共同論文の執筆を行い、継続的な研究拠点構築を推進する。

4. 事業の実施体制

本事業を実施する上での「日本側拠点機関の実施体制」、「中国・韓国の拠点機関との協力体制」及び、「日本側拠点機関の事務支援体制」について記入してください。

○日本側拠点機関の実施体制（拠点機関としての役割・国内の協力機関との協力体制等）

東北大学は日本側拠点機関として、下記のような実地体制を確立している。

①様々ながんにおける perinural invasion 機構の解明（中国・韓国との共同研究）

コーディネーター：大内憲明

副コーディネーター：権田幸祐

研究推進主任：濱田庸

研究推進補助：叢 莉蔓・郭 墨蓉・徳永正之

研究協力機関の補助研究者：一柳優子（横浜国立大学）・樋口 秀夫（東京大学）・

宇理須 恒雄（名古屋大学グリーンモビリティ連携研究センター）

②乳がんにおける HER2-HER3 heterodimer の検出方法の開発（韓国との共同研究）

コーディネーター：大内憲明

副コーディネーター：権田幸祐

研究推進主任：多田寛、北村成史

研究推進補助：及川隆洋・久保田洋介

研究協力機関の補助研究者：有馬 祐介（京都大学再生医科学研究所）・笠井均（東北大学多元研）

また、ここに列記していない研究協力機関研究者についても、必要時に実験データを元にした議論を密に行っている。

国内研究協力機関：京都大学再生医科学研究所・東京大学・名古屋大学グリーンモビリティ連携研究センター・横浜国立大学・東北大学多元物質科学研究所

○中国・韓国の拠点機関との協力体制（各国の役割分担・ネットワーク構築状況等）

本事業推進に必須である人材交流や、実験試料のやり取り、また、相手国のための実験データ取得は活発に行われており、必要であればスカイプを通じたオンラインでの議論を行って、各国間の問題点の共有、議論を密に行っている。さらに国際セミナーの開催についても各国 PI を中心に緊密な予定調整を行い、一同に会した際の議論をより有意義にすべく努力している。

尚、実際に当事業に参加・交流している人数は日本21名・中国10名・韓国9名となっているが、適切な人数によって研究協力体制をより密なものとし、一つの研究に対する議論・考察を深くする目的である。

○日本側拠点機関の事務支援体制（拠点機関全体としての事務運営・支援体制等）

拠点機関として医学系研究科の国際交流支援室を通じて東北大学の国際交流課と協働し、セミナーの開催や、人材交流などの事務的手続きに関して、密に連絡を取り合っている。したがって、拠点機関としての事務運営・支援体制は十分なものであると考えている。