

## 令和元年度(2019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

<b>研究交流課題名 (和文)</b>	分子イメージングに基づく高精密細胞治療		
<b>日本側拠点機関名</b>	国立研究開発法人理化学研究所		
<b>研究代表者 所属部局・職名・氏名</b>	生命機能科学研究センター・チームリーダー・渡辺恭良		
<b>相手国側</b>	<b>国名</b>	<b>拠点機関名</b>	<b>研究代表者 所属部局・職名・氏名</b>
	中国	Zhejiang University School of Medicine (浙江大学医学校杭州 滨江医院)	Key Laboratory of Medical Molecular Imaging of Zhejiang Province, Professor and vice president, Mei TIAN
	韓国	Seoul National University College of Medicine (ソウル大学校 医科 大学)	Department of Nuclear Medicine, Professor and Chairman, Keon Wook KANG

### 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

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、先端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。

## ○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】

2年間の研究交流により、日本で進めている細胞標識技術や抗体標識技術、ならびに、確立してきた低分子の分子リノベーション技術などが、中国の間葉系間質細胞、iPS細胞等のモニタリング技術、脳等への移植技術、韓国の新規細胞追跡モニタリング・画像解析技術と相まみえ、多くの討論から、2国間、あるいは、3か国の参画による共同研究の具体的なテーマを進める土壌ができ、また、研究室間の人的交流も具体的になってきた。

### 3. これまでの研究交流活動の進捗状況

(1)これまで(令和元年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。

※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】

平成 29 年度には、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細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<sup>[11C]</sup>シアン標識法を用いて、29 年度に [cyano-<sup>11C</sup>]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 A3 での共同研究課題として提案を進める。

また、平成 30 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<sup>[11C]</sup>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 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 日間神戸市の理研を来訪し、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、セミナー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。

#### ○セミナー

	平成29年度	平成30年度	令和元年度(7月末まで)
国内開催	0 回	1 回	0 回
海外開催	1 回	0 回	0 回
合計	1 回	1 回	0 回

### 【概要】

平成 29 年度: 日本学術振興会日中韓フォーサイト事業「The 13th Hangzhou International Molecular Imaging Conference」

開催日: 2017 年 10 月 21 日、開催場所: Hangzhou Blossom Water Museum Hotel、杭州、中国

平成 30 年度: 日本学術振興会日中韓フォーサイト事業「A3 Foresight Program Symposium 2018」

開催日: 2018 年 11 月 12 日～13 日、開催場所: 理化学研究所、神戸、日本

## ○研究者交流

### 【概要】

[平成 29 年度]

平成 29 年 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、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。セミナー以外の研究者交流は実施していない。

[平成 30 年度]

平成 30 年 5 月に、中国から 2 名、韓国から 13 名が 2-4 日間神戸市の理研を来訪し共同研究打合せを行った。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。そのほか、平成 30 年 11 月 29 日～30 日に渡辺、崔が北京大学と北京中医大学を訪問し、共同研究に関して相談。また、平成 31 年 1 月 20 日～21 日に崔が汕頭大学を訪問、3 月 7 日～8 日に崔が北京大学と首都医科大学を訪問、3 月 11 日～14 日に張が復旦大学、華東師範大学、浙江大学を訪問、3 月 28 日に浙江大学から 7 名が理研を訪問し、それぞれ、共同研究の可能性と新しく中国政府が北京郊外に造っている統合的分子・機能イメージング施設への日本側の貢献について討論した。

[令和元年度(7 月末まで)]

4 月 15 日～17 日に渡辺が評価会議委員として浙江大学を訪問、4 月 22 日に浙江大学から 4 名が理研を訪問、5 月 20 日に浙江大学、北京大学から 4 名が理研を訪問、7 月 3 日に瀋陽薬科大学から 3 名が理研を訪問、7 月 8 日～10 日に張が復旦大学を訪問、7 月 9 日～10 日に渡辺が復旦大学を訪問。いずれも、共同研究のために、双方の研究状況や共同研究の提案を行い、浙江大学からは、1 名のポストドクターを日本学術振興会の支援のもとで 9 月 1 日から受け入れることが決定し、詳細な研究プロジェクト計画を作成した。

(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。

### ○世界的水準の研究交流拠点の構築状況

・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

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、<sup>11</sup>C-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。

一方、日中間の研究協力体制については、浙江大学、北京大学、北京中医药大学、上海復旦大学、汕頭大学との連携が進んできたが、日韓の研究協力体制については十分でなかったため、平成 30 年度は、韓国チームのほぼ全員と中国チーム代表者が上記の観点で、2018 年 5 月 14-16 日の 3 日間、神戸市の理研生命科学機能研究センターに集結し、1 日目は研究設備や背景説明、2 日目は、グループ分科会的に、前もって相談のあったテーマについて、詳細に意見交換した。3 日目に出席者全員が研究の現状と持っている技術紹介、そして、共同研究に関わる希望テーマに関して話し、その後のメールや実際の訪問により少なくとも 2 件の共同研究を進める機会となった。日中間では、2018 年 11 月末に、理研側から北京郊外に造られる国立イメージングセンターの中心者と北京を訪問して会い、細胞治療のモニタリング技術を中心に技術融合とより大きな連携に向けての施策に関して検討した。

・研究交流活動の成果から発生した波及効果

理研独自の方法により開発を進めている[<sup>11</sup>C]シアン標識法を用いて、平成 29 年度に[cyano-<sup>11</sup>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。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、ドバ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。

また、先端分子イメージング技術の国際的高度化を進めることの道筋を付け、細胞移植技術治療の実現の促進と国際化を推進し、アジア地域における当該分野の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ため、とくに、細胞の機能や活性を損なわないような 89Z-oxime を用いた標識法の開発、移植治療の効果と[<sup>18</sup>F]DPA-714 を用いた炎症等の微細環境変化のイメージングによるモニタリング方法に論点を絞り込んだ。

### ○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

3 か国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。

平成 30 年度には、本研究参加者にできるかぎり若手研究者を入れていくことを 3 か国で合意した。交流に関わるシンポジウム、セミナーの機会に、平成 30 年 11 月の 3 か国参加のシンポジウムには、日本側、中国側、韓国側それぞれ本研究参加者以外の若手研究者と大学院生にも声をかけ、守秘のもと、シンポジウム、セミナーを聴講させ、また、それぞれのテーマに合致した研究者同士で話し合う時間帯を設けた。本研究参加者以外は、各国で派遣することも難しいので、非常に得難い機会であった。しかし、対話は、外国からの PI クラスの研究者とホスト国側の若手研究者ということのみになりがちで、ホスト国側の若手研究者と相手国の若手研究者と直接話す機会を作るには、大きな仕組みが必須で、3 か国が予算を出し合って、トラベルグラントを作るような活動も必要であると考えた。

・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

すでに、次世代の中核を担う若手研究者が、共同研究の主体として、会合に参加している。また、3 か国や 2 か国間セミナーでの研究発表・討論に参加していると同時に、学会においても、若手研究者同士が様々な交流機会を作ってきており、今後、国際学会での共同開催シンポジウムなどを企画する状態になっている。ただ、とくに、日韓関係においては、とくに、韓国国内での日本人に対する政治的課題が少し危惧を募り、影を落としている。