

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

研究交流課題名 (和文)	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		
日本側拠点機関名	大阪大学		
研究代表者 所属部局・職名・氏名	産業科学研究所・教授・菅沼 克昭		
相手国側	国名	拠点機関名	研究代表者 所属部局・職名・氏名
	中国	東華大学	生化学工学専攻・教授・SHI Xiangyang
	韓国	檀国大学校	組織再生工学研究所・首席教授・CHOY Jin-Ho

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

本事業は、「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」を提案し、 dendritic 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を行う。事業計画の5年間の中では、日中韓の基礎研究と他文化圏に対する理解度を深めながら、若手研究者育成も目標としている。具体的な計画は下記の予定通りである。

目標1: dendritic 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。①放射性と磁性を持つ LDH を作製し、一種及び複数抗がん剤を LDH の層間に取り込む (韓日 1-2 年目) ②金属及び金属酸化物を含む LDH の構造設計を最適化する (日韓 1-3 年目) ③この LDH を dendritic で表面修飾し、良好な汚物付着防止特性及び標的指向性を付与することで、腫瘍の検出・診断できる分子イメージングする (中日韓 1-3 年目) ④この無機/有機材料の in vitro 細胞毒性及び生体組織適合性を評価する (中韓 1-4 年目) ⑤化学療法/放射線療法を用いて、in vitro 及び in vivo で肺がんのイメージング診断と治療を行う (中韓 2-4 年目) ⑥この結果を用いて、グリア芽腫のモデルの二重モードイメージングおよび併用療法を行う (中 3-5 年目)

目標2: dendritic 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。①異なる形状の TiO_2 または MoO_{3-x} 多孔質体を作製し、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 (日 1-2 年目) ②LDH と酸化物のハイブリッド化により、抗がん剤を LDH の層間への取り込みを改善する (日韓 2-3 年目) ③dendritic を使って酸化物及びハイブリッド粒子の表面を修飾し、良好な標的指向性及び光熱特性を得る (中日韓 1-3 年目) ④この無機/有機材料を用いて、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行う (中日韓 2-4 年目) ⑤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行う (中 3-5 年目) ⑥この無機/有機材料の in vitro 細胞毒性及び生体組織適合性を評価する (中日韓 2-5 年目)

目標3: 腫瘍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の開

発。①デンドリマー-LDH またはデンドリマー-金属/金属酸化物ナノハイブリッドを細胞内に取り込み、ハイブリッドナノ粒子-細胞構造 (HNCS) を形成する (日中韓 4-5 年目) ②T細胞または幹細胞を用いて、HNCS の細胞性能を評価する (日中韓 4-5 年目) ③無機粒子によりこの細胞の毒性を解明する (日中韓 4-5 年目) ④HNCS について薬物の吸収、分布、代謝、排泄の動態経時変化を分析する (日中韓 4-5 年目) ⑤化学療法/PTT、放射線療法/PTT、化学療法/放射線療法、遺伝子療法/放射線療法との併用治療の有効性を調べる (日中韓 4-5 年目) ⑥マウスまたはラットにおける HNCS のインビボ毒性を評価し、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確立する (日中韓 4-5 年目)。

○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】

1～3 のそれぞれの研究交流目標について、下記に列挙する理由により、「ある程度進捗している」と言える。

目標 1 : デンド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。

①放射性と磁性を持つ LDH を作製し、一部の抗がん剤を LDH の層間に取り込むことに成功している。②一部の金属及び金属酸化物を含む LDH の構造設計し、最適化することに成功した。現在は、③この LDH をデンドリマーで表面修飾し、良好な汚物付着防止特性及び標的指向性を付与することで、腫瘍の検出・診断できる分子イメージングに取り組んでいる。また、3 年目の今年度から 4 年目にかけて、④この無機/有機材料のインビトロ細胞毒性及び生体組織適合性を評価する予定としている。

目標 2 : デンド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。

①異なる形状の TiO_2 または MoO_{3-x} 多孔質体を作製し、NIR 吸収特性を最適化し、形状と光熱特性の関係を解明した。②LDH と酸化物のハイブリッド化により、抗がん剤を LDH の層間への取り込み検討し、ハイブリッド材料としての特性を改善している。③デンドリマーを使って酸化物及びハイブリッド粒子の表面を修飾し、良好な標的指向性及び光熱特性を得た。④この無機/有機材料を用いて、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に取り組んでいる。⑤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確立し、⑥この無機/有機材料のインビトロ細胞毒性及び生体組織適合性を評価している。

目標 3 : 腫瘍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の開発。

目標 1～2 の進捗状況を鑑み、次年度以降の研究交流課題であり、現状での進捗はない。

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】

3つの拠点機関（大阪大学、東華大学、梨花女子大学校）を中心に、日中韓のナノ材料による腫瘍診断および治療の研究拠点形成の構築に向けて、平成29年度は、日本側が3名の若手研究者を中国に1～2週間派遣し、肺がんの分子イメージングについて学習した。また、日本側が4名の若手研究者を韓国側に1～2週間派遣し、LDHの作製技術を学ぶとともに、デンドリマー表面修飾LDHを設計した。

平成30年度は、7月に韓国で第1回セミナーを開催するとともに、会議期間中に、3年目(平成31年度：令和元年度)の共同研究による若手研究者の技術交流を計画した。以後4年間の共同研究並びに若手研究者の派遣計画や研究協力体制を再構築した。

上記の様に当初の計画通りに研究交流目標を達成している。日中韓の緊密な連携を確立して、より一層協力体制を整えた。現在は、日中韓の各々の特有なバックグラウンドに基づき、金属・金属酸化物・LDHおよび複合粒子の構造設計から作製までの情報を交換し、腫瘍デュアルモードイメージングによる早期診断の手法の開拓などについて共同研究を開始している。

○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	1回	0回	0回
海外開催	0回	1回	0回
合計	1回	1回	0回

【概要】

3つの拠点機関（大阪大学、東華大学、梨花女子大学校）を中心に、日中韓のナノ材料による腫瘍診断および治療の研究拠点形成の構築に向けて、平成29年11月に大阪で第1回セミナーを開催した。会議期間中に、各々のバックグラウンドに関する理解を深め、事業全体を通じての目標の策定と詳細な共同研究テーマの絞り込みをした。今後5年間の共同研究並びに事業のロードマップを策定し、研究協力体制の構築を行った。

平成30年度は、7月に韓国で第1回セミナーを開催した。本共同研究交流の成果を振り返り、事業全体を通じての目標の策定と詳細な個別共同研究テーマを絞り込み、以後4年間の共同研究並びに事業のロードマップを策定した後、個別の研究協力体制を再構築した。2年間の交流活動を通し、各々のバックグラウンドに関する理解を深める上で、新たな発想とアイデアを提案した。さらに、韓国と中国、日本と韓国の各国間セミナー（ミーティング）を開催し、それぞれ若手研究者の派遣を行った。

上記の様に、当初の計画通りに研究交流の目標を達成している。日中韓の各々の特有なバックグラウンドに基づき、金属・金属酸化物・LDHおよび複合粒子の構造設計から作製までの情報を交換し、腫瘍デュアルモードイメージングによる早期診断の手法を開拓している。特に、セミナーや個別ミーティングなどを通して、お互いの技術・知識を共有し、ディスカッションすることで、本分野における日本のナノ材料技術に関する学術基盤が向上している。

○研究者交流

【概要】

前述したように、3つの拠点機関（大阪大学、東華大学、梨花女子大学校）を中心に、日中韓のナノ材料による腫瘍診断および治療の国際共同研究交流として、2年間で2回のセミナーを開催したほか、それぞれの研究機関へ短期の交換派遣を実施し、延べ100人程度の研究者が交流した。

前記セミナー以外の交流として、日本と中国、日本と韓国の各自でディスカッションするミーティングを開催し、特に、若手研究者の派遣を行った。また、実績として、日本側から延べ20名以上の研究者を中国と韓国へそれぞれ3,4日～2週間程度派遣した。

(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

癌の早期診断技術及び治療法は、高齢化が進む世界の共通課題となっている。新しいハイブリッドナノ材料開発は、その解決方法の一つとなる。本年度は、日中韓の各々の特有なバックグラウンドに基づき、金属・金属酸化物・LDH および複合粒子の構造設計から作製までの情報を交換し、腫瘍デュアルモードイメージングによる早期診断の手法の開拓などについて共同研究を開始している。

日本側では、Gd-LDH / Au ナノハイブリッド様々なタイプの Au ナノ粒子を作成し、HR-TEM 分析および元素マッピングする上に、さらにラマンおよび UV-vis-NIR 分光法を合成したナノ粒子の特性を評価した。また韓国側では、日本で合成した Gd-LDH / Au ナノハイブリッドのインビトロ細胞毒性、細胞摂取および MRI 研究をした。さらに中国側は、癌細胞株および腫瘍保有動物モデルにおける Gd-LDH / Au ナノハイブリッドのインビトロおよびインビボ光熱治療効率、光熱特性および安定性を評価中である。

このように金属/金属酸化物ナノ粒子合成方法及び dendrimer 表面修飾方法の研究（日中）、LDH 粒子及び複合粒子の合成方法研究（日韓）、双性イオン分子による dendrimer 表面修飾方法の探索研究（日中韓）を行った。また、共同研究成果の積極的な発信を目的に、国際会議、国内研究会をはじめとした様々な場で本研究交流成果を発表した。また、現在は、それぞれの研究成果について論文文化を進めている。

・研究交流活動の成果から発生した波及効果

本事業は、日中韓の優れた研究開発内容技術を用いて、癌治療に相応しいハイブリッドナノ材料を創出し、癌の早期診断および治療方法の研究開発に貢献する。日中韓最大のハイブリッドナノ材料による癌治療の研究拠点を形成することで、世界へ大きく貢献することが期待できる。さらに、若手研究者の交流により、一層日中韓の協力を強め、将来的には、台湾、香港、シンガポールなどアジア諸国との研究交流に拡大発展する可能性がある。

○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

本事業の一環として、当該分野における大学院生や若手研究者の養成を行った。特に、大学院生をはじめとする若手研究者を優先的に中韓へ派遣し、派遣先においてセミナーだけでなく実務研究を実施した。その中では、日本の今後の国際競争力を強化する人材育成だけでなく、アジア各国を中心とした国際連携の重要性を学ぶとともに、研究開発を通じて互いの文化や考え方の違いを相互理解することに貢献した。

・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

2 年間で開催した各セミナーでは、若手研究者を中心としたセッションを設置しプログラムの編成やセッションの運営（セッションの司会進行など）を実施し、若手研究者のみで積極的に議論する体制を構築し、人材育成に貢献した。また、日本から若手研究者をそれぞれ中国と韓国に派遣し、実験などの実務を通して、お互いの研究テーマに対する意見や課題点とその対策などを議論した。こうした取り

組みは、若手研究者により良い研究結果を得るための積極的なコミュニケーション能力を身につけるとともに、国際的な場面で自発的に行動する素養の育成に繋がる。