

ICORP 器官再生プロジェクト中間評価報告書

日本側研究総括：

浅島 誠 【東京大学大学院総合文化研究科／教授】

研究体制：

内中胚葉性器官形成グループ（東京大学駒場キャンパス）

外胚葉性器官形成グループ（東京大学駒場キャンパス）

ヒト再生医療研究グループ（国際医療センター、松本歯科大学、山口大学）

相手国側研究総括：

Douglas Melton 【米国・ハーバード大学分子細胞生物学部／教授 兼 ハワード・ヒューズ医科学研究所／研究員】

評価委員（あいうえお順、○は主査）：

岩田 博夫 【京都大学再生医科学研究所／教授】

大隅 典子 【東北大学大学院医学系研究科／教授】

武田 伸一 【国立精神・神経センター神経研究所／部長】

○長濱 嘉孝 【自然科学研究機構基礎生物学研究所／教授】

野田 政樹 【東京医科歯科大学難治疾患研究所／所長、教授】

上記 5 名の評価委員は、事前にプロジェクトより配布された資料を精読し、2006 年 12 月 26 日に東京大学駒場キャンパスにおいて中間評価会を実施した。浅島研究総括や研究員らが、プロジェクトの概要や研究成果、および今後の研究計画に関する発表を行い、さらに評価委員との間で質疑応答が行われた。その後は、研究実施場所のサイトビジットも行われた。これらをもとに、本中間評価報告書は作成されている。

総合評価：秀（Excellent）

1. 評価の概要

再生医療は、難治疾患や創傷等による機能不全に対し、組織移植や細胞移植を施すことで根治を目指す新しい医療技術である。そしてその早期実現に向けては、モデル動物の発生における器官の形成とそのメカニズムの解明が重要な鍵を握る。

浅島誠・東京大学大学院総合文化研究科教授を日本側研究総括（以下、総括と略す）

とする「ICORP器官再生プロジェクト」は、脊椎動物における器官発生のメカニズム解明と未分化細胞からの新たな器官誘導系の開発およびその応用を主な目的として、2004年3月に発足した。浅島総括は本プロジェクト発足以前の、例えばCREST^{*}・SORST[†]プログラムにおいて、中胚葉誘導活性を持つアクチビンの同定・解析を足がかりに、アフリカツメガエルの未分化細胞塊（アニマルキャップ）を用いて多くの組織・器官を試験管内で誘導するなど、幾つもの卓越した成果を挙げてきた。また相手国側総括であるDouglas Melton・ハーバード大学分子細胞生物学部教授らのグループは、これまでに膵臓の発生メカニズムの研究分野で主導的な役割を果たし、またヒトES細胞の研究では早くから多くのヒトES細胞株を樹立し、独自の技術と経験を蓄積してきた。本ICORPプロジェクトは、双方の研究チームがそれぞれの得意とする実験系の特徴を活かし、相互補完的に研究が推進されるスキームを構築し、「研究分野を深化・発展させるとともに世界の潮流となることを目的とする」ICORPの趣旨に沿った、理想的なものであると言える。

研究実施場所は、主として浅島総括の本務先である東京大学駒場キャンパスであるが（以下、東大チームと略す）、国際医療センター、松本歯科大学、山口大学医学部といった医療研究機関にもブランチを設け（総合して、ヒト再生医療研究グループ）、将来的な臨床応用を見据えた協調関係を構築している。相手国機関（Melton チーム）との交流もまた、協調関係のもとに成り立っている。シンポジウムなどを活用した意見交換や、発足間もない頃からの研究員の派遣や共同での研究実施が、ICORP の枠組みの中で取り組まれている。これらの協力関係等を活かした現在までの研究成果に対する評価の詳細については次章に述べるが、1) 両生類の未分化細胞から器官形成の過程に発現する遺伝子の網羅的解析による新規遺伝子の同定と機能解析を行うと同時に、2) マウスやヒト細胞を含めた哺乳類の器官形成へと移行するとともに、3) ヒトの再生医療の実現に資する研究等を行っている。従って、プロジェクトの戦略目標である「個人の遺伝情報に基づく副作用のないテーラーメイド医療実現のためのゲノム情報活用基盤技術の確立」にも資する取り組みを実施している。それらの研究業績においては、きわめて多数の論文が一流紙に発表されており、研究の内容の豊富さと高い独創性が明確に示されている。また、ES 細胞から膵臓を生産する方法や毛髪を形成する方法など、研究成果の将来における臨床的実用化が大きく期待される多数の特許出願がなされていることも高く評価される点である。これらに加えて、プロジェクトの運営状況なども考慮して、プロジェクト全体に対し、きわめて高い評価（「秀」）を与えることで、評価委員の意見は一致している。

その一方で、ひとつの ICORP プロジェクトとしての総合的な存在意義を考慮するとき（あるいは、より高みのあるものを目指そうとするとき）、プロジェクト内での各研究チーム間のより緊密な連携体制の構築を考える必要があるのではないかと考える。

* 領域名：生命活動のプログラム、課題名：器官形成の分子機構（1996年度から5年間）

† 課題名：脊椎動物の多様性細胞からの器官・組織形成（2001年度から本ICORPプロジェクト発足前まで）

特に残る約2年間の研究取り組みにおいては、東大チームを中心とした基礎的な研究から、ヒト細胞による器官形成等、再生医療をより意識した研究展開が期待される中で、東大チームとヒト再生医療研究グループとは、どのようにさらに連携していくのか、またその際に、ヒトES細胞の扱いに長けている Melton チームが同じくどのように連携していくのか、浅島総括らの戦略性が大きく発揮されることを期待したい。

2. プロジェクトにおける研究に対する評価

(1) 両生類未分化細胞を用いた研究について

本テーマは、ICORP プロジェクトが発足する以前からの浅島総括らの研究成果をさらに深化・発展させるために計画されたものであり、本プロジェクトで新しく立案されたマウスやヒトを対象とした器官再生研究の重要な基礎的基盤を形成するものである。両生類胞胚のアニマルキャップは、いわば哺乳類胚盤胞の内部細胞塊に相当するものであり、多能性のある未分化細胞群であることから、さまざまな分泌因子等の効果をアッセイするのに最適である。この実験系を駆使して得られたこれまでの研究成果は独創的であり、きわめて高く評価される。その主なものについて以下に示す。

(i) 心臓の誘導系：アフリカツメガエル胚を用いた遺伝子スクリーニングにより、心臓特異的に発現する遺伝子XHAPLN3[‡]を単離するとともに、この機能を抑えることによってツメガエル胚における心臓の形成が完全に阻害されることを示した。今後、同様な結果がこの遺伝子のマウスホモログを用いたノックアウト実験等により得られれば、当該遺伝子の心臓形成における種を超えた普遍的役割が明らかになるものと期待される。

(ii) 脳形成：アフリカツメガエルのアッセイ系を用いて、脳の形成に果たす Wnt 経路関連因子やその他の新規因子の役割を明らかにした。さらに、いくつかの因子が脳の部域化の決定に密接に関与することを示すと同時に、外胚葉における遺伝子発現や外胚葉自体に備わる位置情報が、脳の領域が誘導される際に部域化の情報として使われることを示唆した。上記アッセイ系を駆使して、未分化細胞から脳を再生させるために必要な基礎的知見の収集が長期展望のもとに計画されている。本 ICORP プロジェクトで新たに発掘された重要な研究テーマである。

(2) 哺乳類幹細胞を用いた研究について

本研究テーマは本 ICORP プロジェクトで新規に計画されたものであり、これまで

[‡] Xenopus hyaluronan and proteoglycan binding link protein 3 と呼ぶ遺伝子の略称。

の浅島総括らの両生類を用いた独創的な基礎的研究成果を哺乳動物にも広げることにより、将来的には再生医療の確立にも貢献しようとする挑戦的試みであり、当該研究戦略にきわめて合致するものである。

これまでに得られている成果等を以下に示す。

(i) マウス ES 細胞のプロテオーム解析：クロマチン結合タンパク質や細胞膜タンパク質に対して解析を行っている。未分化性を維持する機構や分化を促進する機構に関して、その分子基盤を明らかにしていく上で重要な要素であり、今後に期待するところである。

また、これまでの浅島総括らの研究知見である、両生類胚からの分化誘導系を利用して、マウス ES 細胞から神経、平滑筋、心筋細胞、脂肪細胞、軟骨、膵臓など 11 種類の器官・組織を誘導することに成功している。特に、以下は秀逸なものとして特記する。

(ii) 心筋細胞誘導系の開発：心筋分化の誘導促進因子の探索から、レチノイド X 受容体の特異的活性化剤 PA024 が高い心筋誘導効率を有することを見出すとともに、新しい心筋分化マーカーとして N-カドヘリンの高い心筋特異性を明らかにした。これらの結果は、本研究で独自に開発された無血清培養系を駆使して得られたものであり、心筋誘導系の再現性を保証する上で非常に有用な知見であると言える。

(iii) 膵臓誘導系の開発：本 ICORP プロジェクトの中間評価を迎えるにあたって、同研究が、プロジェクト全体の中でも最も印象深い成果を生んでいると、非常に高く評価される。現在、膵臓関連細胞の分化誘導では、I 型糖尿病治療に用いるインスリン分泌細胞を分化誘導することが主流となっているが、浅島総括らは膵臓という「組織」そのものを誘導するという独創的な発想から、アクチビンとレチノイン酸処理により、腸管の一部と同時に膵臓の組織が誘導されること、およびアクチビン・レチノイン酸の濃度を変化させることにより、インスリン分泌細胞と外分泌腺を選択的に誘導できることも明らかにした。世界の多くの研究グループが分化誘導したとするインスリン分泌細胞についての評価が研究者間で未だ定着しない中、本研究で観察されたインシュリン分泌細胞が、腸管の近傍に出現した組織中にアミラーゼ分泌細胞などと一緒に出現していることから考えて、膵臓組織そのものが分化誘導された可能性が高いことを示す証拠を得たことは特筆に値する。膵臓誘導に関する一連の研究成果は、基礎的にも臨床上でもきわめて重要な知見であり、今後の更なる展開が大きく期待される。

「形態とその組織を構成する細胞の機能の関係を重視する基本姿勢」は、浅島総括らの特徴付ける重要な研究スタンスであると考えられる。また、血清を含まない培地を用いる研究姿勢は、研究の再現性と言う意味でも重要である。

本 ICORP プロジェクトは、浅島総括らが長年にわたって行ってきた両生類の基礎的研究成果の蓄積があつてはじめて実現したものである。これら両生類の知見をマウス幹細胞に応用してのこの 2 年間の研究展開が目を見張るものであることから両生類

の研究から生まれた知見と技術の多くが哺乳動物においても普遍的に有効であり、そのために大きな波及効果を示していると言えよう。こうした基礎的研究の出口としての、医療分野に踏み込んだ研究の展開は当然期待されるところであり、浅島総括ら東大チームの成果を機軸にした研究展開を世界が注目している。

(3) ヒト再生医療研究グループ

同グループでは、哺乳類再生に関する研究を進め、その内容は— (i) 口腔再生、(ii) 眼再生、(iii) 皮膚再生である。そしてそれぞれを、松本歯科大学総合歯科医学研究所、山口大学医学部眼科学教室、国立国際医療センター細胞組織再生医学研究部が担当している。

(i) 口腔再生：テーマの1つとして、「移植後のテラトーマ（奇形腫）形成能の抑制」があり、ES 細胞の再生医療への臨床応用時には必ず克服しなければいけない、重要な問題設定である。現在までに、ある物質（具体的な物質名については、2007年2月現在で論文投稿中であるため、非公表とする）がES細胞のテラトーマ形成能を抑制し、ES細胞の分化の方向を制御できることが示唆されている。なおこの研究においては、Melton チームの Kevin Eggan 教授らの連携が功を奏しているようである。今後この物質がどのようにして、テラトーマ形成能を抑制するのかなどといったメカニズムの解明や、ES細胞から分化した細胞でも抑制能が発現するのかなどといった研究展開に期待したい。

(ii) 眼再生：角膜上皮の再生を促進するための具体的因子の探索と、その因子を利用した角膜上皮の再生医療を目的とした研究に取り組んでいる。酸素分圧が角膜上皮の成熟に与える影響を詳細に解析している。この解析を通して細胞外マトリックスなどを組み合わせてヒトへと適用可能な再生角膜上皮の作成に取り組むことが期待できるが、その一方で、本 ICORP プロジェクトの一部として研究推進がなされる場合の、浅島総括らとの連携が有意であることが示されるなど、今後の方策に一考を促したい。

(iii) 皮膚再生：皮膚の細胞は採取しやすいという利点を活かすことで、皮膚以外の細胞や組織に分化させることが可能となれば、再生医療への応用性は高いという観点で研究が進められている。造血幹細胞や神経幹細胞に発現が見られる CD133 に注目し、これが新しい毛乳頭細胞のマーカーになりうることと、CD133 陽性細胞が多分化能をもつことを示すなどの成果が、現在までに得られている。本研究においては、マウス ES 細胞の扱い等に関して、東大チームとの情報交換を密に行っており、引き続きこうした連携を保ちつつ、次なる研究展開に期待したい。

上述のように、ヒト再生医療研究グループにおける3つの個々の研究は順調に進行していると判断される。その一方で、3つの研究グループ各々の、本 ICORP プロジェクトの中での位置づけを更に明確にする必要がある。ヒトへの応用がこれら3つの研

究班と Melton チームが担っているのであれば、東大チームとの更なる強固な連携が不可欠であることは言うまでもないことである。確かにプロジェクト全体が、ここまでの約3年間、基礎的な研究に重点を置いていた面もあり、やむをえないところではあるものの、後半期においては再生医療へ向けた研究展開の絞込みが必要となろう。両生類からマウスへの移行はきわめて順調に進行しているように判断されるので、今後はヒト研究への移行を十分に検討することにより、ICORP プロジェクトの更なる発展を目指していただきたい。

3. プロジェクトの運営状況に対する評価

同プロジェクトの主体となるのは、浅島総括の本務先でもある東京大学駒場キャンパスである。ここには約10名の研究員がおり、また浅島研究室の学生らと居を同じに構えることで、互いにとって良い相乗効果を生み出している。その証として、発足から現在に至るまでに、約15名の若手研究者（研究員、学生）が国内外の機関で然るべきポジションを獲得したことは、浅島総括の指導力も踏まえ、高く評価されるべきものであろう。また設備や装置類に関しても、アフリカツメガエルのバイオリソースをはじめとした充実具合が、プロジェクトの研究推進に寄与しているということは、何より現在までの研究成果が物語るところであるが、それはサイトビジットの結果からも明らかであった。

また松本歯科大学、山口大学医学部、国際医療センターといった医療研究機関に設けた研究ブランチは、東大チームの研究の将来展開、ひいては再生医療分野全体の究極目標が臨床への応用であることを踏まえると必須のものであり、東大チームを中心とした発生生物学・分子生物学を基調とする基礎研究から、医療応用までを見据えた研究の大きな枠組みは、プロジェクト型研究という ICORP 事業とのマッチングの観点からも良いものであると見受けられる。国内のチームどうしは互いに密に連携しつつ、年2回泊まり込みで研究会を実施し、互いの進捗状況を把握しあえるなどの効果をもたらしているが、前章（3）でも述べたように、残る約2年の研究期間も含めて、いよいよ再生医療への展開が重みを増す中で、チーム間のより緊密な研究連携を推進するための浅島総括らの戦略性がより求められることであろう。

4. 相手国との交流実施状況

Melton チームは、これまでに膵臓の発生メカニズムの研究分野で主導的な役割を果たし、またヒト ES 細胞の研究では早くから多くのヒト ES 細胞株を樹立し、独自の技術と経験を蓄積するなど、再生医療の分野では世界的にも有数の研究チームである。彼

らが研究パートナーであることは、この分野の研究者の大勢が羨むことであり、従ってこのプロジェクトが多く注目を集めている所以でもある。

ここまでの交流状況では、発足後間もなく東大チームより研究員が長期派遣されていると同時に、互いの総括・研究員が互いの機関を行き来することで、情報共有するように努められている。また松本歯科大の口腔再生のテーマについては、Melton チームの Kevin Eggan 教授らの寄与が大きく、これらを総合すると、現段階での交流状況は順調であると評価される。

本ICORPプロジェクトの残る期間ではヒトES細胞にも研究の幅を広げた取り組みが必要であると考えられるが、その重要な局面での Melton チームの貢献が大きく期待される。Melton 研究室では早い段階から多くのヒトES細胞株を樹立し、またその扱いについては、独自の技術と経験を多く蓄積してきている。従って、ICORP で初めて実現した浅島チームと Melton チームの理想的枠組みが効果的に活かされるか否かが、本器官再生プロジェクトの最終的目的達成に大きく近づく鍵となると判断される。

以上