

戦略的創造研究推進事業  
—個人型研究(さきがけ)—

研究領域  
「iPS 細胞と生命機能」

研究領域事後評価(予備評価)用資料

平成 26 年 3 月 7 日



## 目次

1. 研究領域の概要 .....	1
(1) 戦略目標 .....	1
(2) 研究領域 .....	3
(3) 研究総括 .....	3
2. 研究領域および研究総括の選定について.....	7
3. 研究総括のねらい .....	9
4. 研究課題の選考について .....	10
5. 領域アドバイザーについて .....	10
6. 研究領域の運営の状況について.....	11
7. 研究領域のねらいに対する成果の達成状況.....	15
8. 総合所見 .....	18



## 1. 研究領域の概要

### (1) 戦略目標

「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出」

#### 1) 本戦略目標の具体的な内容

分化した細胞を再び多能性幹細胞に戻すリプログラミングは、これまでにない革新的な医療を可能とする技術として注目されている。2006年、続いて2007年に京都大学の山中伸弥教授らが本技術に大きなブレークスルーをもたらしたことをうけ、本戦略目標では、細胞のリプログラム過程における分子生物学的機構に基づき、リプログラミング技術の高度化・簡便化を目指す。また、本技術を用いて、患者あるいは健常人由来の体細胞などから幹細胞を作製し、疾患の発症機構の解明を行い、これに基づく革新的治療戦略、薬剤副作用の検証技術などの基盤技術を確立する。

#### 2) 政策上の位置付け(科学技術基本計画、戦略重点科学技術等との関係)

ライフサイエンス分野の戦略重点科学技術「生命プログラム再現科学技術」に該当し、具体的には、研究開発内容として挙げられている、“生体の高次調節機構のシステムを理解する研究”にあたる。

#### 3) 当該研究分野における研究振興方策の中での本研究領域の位置づけ、他の関連施策との切り分け、政策効果の違い

本戦略目標は、体細胞リプログラミング技術の高度化、および、これを応用した先天性疾患の発症機構の解明や、薬剤副作用の検証技術などを目指す研究に重点をおくものである。一方、「再生医療の実現化プロジェクト」(文部科学省 平成15年～)は、幹細胞などを用いて細胞治療、組織移植の確立を目標とする取り組みであり、本研究事業とは目標が異なる。また、科学研究費補助金(特別推進研究「細胞核初期化の分子基盤」)は、4因子によるリプログラミングの分子的機構の解明に重点をおく取り組みであり、本目標とは研究段階が異なる。

#### 4) この目標の下、将来実現しうる成果等のイメージ、他の戦略重点科学技術等に比して優先して実施しなければならない理由、緊急性、専門家や産業界のニーズ

本目標は細胞リプログラミングの高度化・簡便化を行い、患者など由来の体細胞からモデル細胞を構築し、疾患発症機構の解明や、新規治療戦略、薬剤副作用の検証法などの基盤技術を構築する。具体的な成果のイメージを以下に挙げる。

##### 【短期的成果目標例】

- ・ 因子導入の精密制御、あるいは化合物による簡便な、リプログラミング技術の確立
- ・ 患者あるいは健常人由来の体細胞から作製したモデル細胞を用いた疾患発症機構の解明

#### 【中期的成果目標例】

- ・上記の疾患モデル細胞を用いた創薬候補物質の同定や遺伝子治療の基盤技術の確立
- ・健常人由来の多能性幹細胞を用いた不整脈などの薬剤副作用の検出方法の創出

2006年時点で、世界中で100以上の幹細胞研究所が設立されている。現在、これらの機関の研究者が我が国の成果に追随して次々とヒトiPS細胞(induced Pluripotent Stem Cell)を樹立しており、リプログラミング研究は熾烈な競争となっている。本目標の着実な実施によって、世界をリードする我が国発のリプログラミング技術の優位性を保つ必要がある。

#### 5) 本研究領域実施期間中に達成を目指す研究対象の科学的裏付け

従来から、臨床研究に先立つ基礎研究段階においても、ヒト疾患モデル細胞の重要性が認識されている。幹細胞生物学の進展を受けて、患者自身の疾患モデル細胞を複製するリプログラミング技術が欧米で研究開発されている。しかし、この研究には、ヒトES細胞(Embryonic Stem cells)を材料として用いることによる倫理的課題、また細胞移植の際の組織適合性などの課題があった。

2006年、我が国の研究者が、4因子導入によりマウス線維芽細胞からのES細胞に匹敵する多能性幹細胞、iPS細胞の樹立に成功し、2007年にはヒトiPS細胞も樹立した。これらの成果は倫理的課題を大きく解消し、リプログラミング研究に大きなブレークスルーをもたらした。また、大学等を中心に展開されている我が国の幹細胞研究は、科学研究費補助金および「再生医療の実現化プロジェクト」等によって、研究人材、設備、論文業績など国際的に高い研究レベルとなっている。

本目標においては、このような我が国の幹細胞研究のポテンシャルを活かしつつ、細胞リプログラミングに立脚した基盤的研究の推進によって、高齢化社会において求められる根治療法や予防医療の進展を促進する。また、幹細胞研究自体も、幹細胞という視座に立った、発生・再生現象から疾患発症や老化に伴う組織機能低下機構の解明までの総合研究分野として更なる発展が期待される。

#### 6) この目標の下での研究実施にあたり、特に研究開発目標を達成するための留意点(研究体制等)

本戦略目標の達成には、疾患に対する豊富な臨床知見とフローサイトメトリーなどを活用できる十分な細胞解析技術を有するチーム型研究による推進が望ましい。また、分子生物学的機構に基づくリプログラミング技術の開発には、皮膚細胞や組織幹細胞から、多能性幹細胞を経由せず、直接、他組織の幹細胞や前駆細胞を誘導するなど、斬新なアイデアをもつ若手研究者を中心とした個人研究も効果的推進に必要である。

なお、世界的に幹細胞研究は日進月歩で進められており、知的財産権取得は激しい競争となっている。日本は米国に次いで第2位の幹細胞関連特許を有するも、取得数が近年

低下傾向にあるとされている。本戦略目標の下、推進される研究においては、米国などの幹細胞関連の特許出願状況に照らして、特許取得ならびにその質についても十分に留意すべきである。また、この目標の達成には、ヒト細胞を取り扱うことから、研究の内容に応じた生命倫理への配慮をすることが必要である。

#### (参考)本研究領域実施期間中に達成を目指す政策的な目標

最新の知見では、ヒト体細胞に対して、Oct3/4、Sox2、Klf4の3因子をレトロウイルスベクターにより導入し、リプログラムを生じさせ、多能性幹細胞を得ている。

本戦略目標では、まず、リプログラム機構のゲノム、染色体構造の変化や、特にエピジェネティクス解析を通じて、遺伝子の標的導入、あるいは単一細胞あたりの導入遺伝子数制御などの研究を行う。そして、リプログラミングを誘導する化合物等のハイスクリーン・スクリーニングも行う。これにより、因子導入の精密制御・手法簡便化を達成する。また、高度化されたリプログラミング技術を駆使し、先天性疾患の患者の体細胞から、多能性幹細胞などを得て、疾患モデル細胞に分化させて疾患発症機構を解明する。こうして得られた知見を元に、疾患を制御する創薬候補物質の同定や、健常人由来の多能性幹細胞などを用いた薬剤副作用の検出方法の基盤技術を開発する。

## (2) 研究領域

「iPS細胞と生命機能」(平成20年度発足)

本研究領域は、日本発となるiPS細胞を樹立する技術によって大きなブレークスルーがもたらされると考えられる分野、すなわち、細胞のリプログラミング、分化転換、幹細胞生物学などを対象としている。また、これまでにはない自由で創意に満ちた発想による基礎研究とともに、医療などに将来貢献できる基礎研究も対象としている。具体的には、1)リプログラム機構の分子レベルでの解析に基づくリプログラミング技術の高度化・簡便化、2)幹細胞分化転換過程の解析と人的調節、3)iPS細胞を用いたエピジェネティック過程の分子機構解析、4)iPS細胞を駆使する疾患発症機構の解析、5)ヒト疾患モデルの構築などの研究を対象とする。

これら研究の成果は、疾患の原因の解明や新治療薬の開発に寄与するとともに、倫理的問題や拒絶反応のない細胞移植療法の実現に向けて貢献できるものと考えられる。

## (3) 研究総括

西川伸一(H20年1月就任時～H25年3月 理化学研究所

発生・再生科学総合研究センター 副センター長)

(H25年4月～H26年3月現在 JT生命誌研究館 顧問)

## (4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：研究終了時(研究継続者に関しては現時点) 下段：応募時	研究課題	研究費
平成 20年度	荒木良子	(独)放射線医学総合研究所 研究基盤センター 室長 (独)放射線医学総合研究所 先端遺伝子発現研究グループ チームリーダー	iPS 法と核移植法の比較による初期化機構の解明	51
	長船健二	京都大学 iPS 細胞研究所 准教授 科学技術振興機構 ICORP 研究員	多発性嚢胞腎患者由来の iPS 細胞を用いた病態解析	46
	岸上哲士	近畿大学 生物理工学部 准教授 近畿大学 生物理工学部 講師	体細胞核移植におけるリプログラミング促進技術の開発	40
	鈴木淳史	九州大学 生体防御医学研究所 准教授 九州大学 生体防御医学研究所 特任准教授	肝細胞分化関連遺伝子の導入による皮膚細胞からの肝細胞作製技術	53
	清野研一郎	北海道大学 遺伝子病制御研究所 教授 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授	細胞リプログラミング技術を用いた免疫細胞再生医療の開発	42
	升井伸治	京都大学 iPS 細胞研究所 特定講師 国立国際医療センター研究所 室長	任意細胞の樹立法開発	58
	松田修	京都府立医科大学 大学院医学研究科 教授 京都府立医科大学 大学院医学研究科 准教授	非ウイルス的手段による iPS 誘導法の確立	40
	山田泰広	京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点教授 岐阜大学 大学院医学系研究科 講師	リプログラミングによるがん細胞エピジェネティック異常の起源解明とその臨床応用	40
	*1) 富澤一仁	熊本大学大学院 生命科学研究部 教授 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 准教授	蛋白質導入法による iPS 細胞作製技術開発	37
	佐々木えりか	(公財)実験動物中央研究所 応用発生学研究所 部長	iPS 細胞を用いたヒト疾患モデルマウス作製法	100

	(5 年型)	(財)実験動物中央研究所 マーモセット研究部 室長	の確立	
平成 21 年度	片岡宏	枚方公済病院 臨床医 (独)理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 研究員	iPS 技術による血液、血管 内皮細胞の誘導	37
	栗崎晃	(独)産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター チーム長 (独)産業技術総合研究所 器官発生工学研究ラボ 主任研究員	リプログラミングを制御する クロマチン因子の作用機 序の解明	39
	佐藤伸	岡山大学 異分野融合先端研究コア 准教授 岡山大学 異分野融合先端研究コア 助教	細胞リプログラミングの段 階的制御	47
	永松剛	慶應義塾大学 医学部 助教 同上	生殖細胞の特性に基づく新 しいリプログラミング手法 の開発	40
	堀江恭二	奈良県立医科大学 医学部 教授 大阪大学大学院 医学系研究科 准教授	順遺伝学による iPS 細胞生 成機構の解析	41
	本多新	宮崎大学 テニユアトラック推進機構 准教授 (独)理化学研究所 遺伝工学基盤技術室 協力研究員	ウサギを用いた iPS 細胞総 合(完結型)評価系の確立	41
	李知英	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 特任講師 東京医科歯科大学 歯と骨の GCOE 拠点 GCOE 特任講師	細胞周期操作による新規卵 原幹細胞の樹立	43
	渡部徹郎	東京大学大学院 医学系研究科 准教授 同上	リプログラミング技術を用 いた遺伝性血管疾患の新規 治療標的の同定	39
	依馬正次 (5 年型)	滋賀医科大学 動物生命科学研究センター 教授 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 講師	Klf ファミリーによる幹細 胞機能制御の分子機構	80 (研究継 続中)
	大日向康秀 (5 年型・大 挑戦型)	(独)科学技術振興機構 さきがけ研究者 (独)理化学研究所 発生・再生科学総合研 究センター 研究員	始原生殖細胞形成機構と iPS 誘導機構の統一原理	72 (研究継 続中)

	房木ノエミ (5 年型)	(独)科学技術振興機構 さきがけ研究者 ディナベック(株) 事業開発本部 リーダー	センダイウイルスベクター を用いた安全な iPS 細胞作 製と分化誘導	80 (研究継 続中)
平成 22 年度	北島康司	大阪大学大学院 医学系研究科 助教 大阪大学 医学部附属病院 特任助教	染色体異常症候群における 合併症の発症メカニズムの 解明	55
	高島康弘	ケンブリッジ大学 研究員 同上	純然たるヒト iPS/ES 細胞 の樹立、維持および増殖機 構の解析	40
	伊達英俊	東京大学 医学部附属病院 特任助教 同上	連鎖解析と iPS/ES 技術を用いた 遺伝性疾患遺伝子同 定法の開発	40
	堀田秋津	京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点助教 同上	人為的核内環境制御による 高品質 iPS 細胞の誘導	40
	八木田和弘	京都府立医科大学大学院 医学研究科 教授 大阪大学大学院 医学系研究科 准教授	リプログラミング技術で解 く細胞分化と時計機構の関 係	47
	渡邊朋信	(独)理化学研究所 生命システム研究セン ター チームリーダー 大阪大学 免疫学フロンティア研究セン ター 特任助教	分化・発生を理解する多次 元定量計測技術の基盤開発	40
	*2) 武藤太郎 (大挑戦型)	大塚製薬 研究所 研究員 徳島大学大学院 ヘルスパイロイニス研究部 助教	実験人類遺伝学の確立	25
	*3) 下島圭子 (5 年型)	(独)科学技術振興機構 さきがけ研究者 東京女子医科大学 統合医科学研究所 研究生	疾患 iPS 細胞を用いた大脳 皮質構造形成メカニズムの 解明	76 (研究継 続中)
竹内純 (5 年型)	東京大学 分子細胞生物学研究所 准教授 同上	心臓細胞未分化性とクロマ チン結合因子群	79 (研究継 続中)	
			総研究費	1,508

\*1) 富澤研究者は研究期間中に最先端・次世代プロジェクトに採択されたため、H23.3で研究を中止した。

\*2) 武藤研究者は研究期間中に企業へ就職したため、H25.3で研究を中止した。

\*3) 下島研究者はライフイベントのため、H25.2～H25.7の期間、研究を中断した。

## 2. 研究領域および研究総括の選定について

### (1) 研究領域の選定の背景

平成 19 年 11 月京都大学の山中伸弥教授らによって、ヒト人工多能性幹細胞(iPS 細胞)が樹立されたことを受け、JST 研究開発戦略センター(CRDS)にて関連の幹細胞研究の研究促進に関する緊急提言が行われ、続いて文部科学省において「iPS 細胞(人工多能性幹細胞)研究等の加速に向けた総合戦略(平成 19 年 12 月 22 日文部科学省)」(以下「総合戦略」)が策定された。

この総合戦略では、iPS 細胞研究推進における大綱的な指針の他、当年度中の緊急支援策の一部として「科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業の戦略目標として、『iPS 細胞等の多能性幹細胞研究の推進』に資する目標を新たに設定し、JST はこれを踏まえて速やかに研究課題を公募する。」との方針及び平成 20 年度予算規模(約 10 億円)が示された。加えて、当該分野における振興方策について検討を行うため、同省科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会ライフサイエンス委員会に「幹細胞・再生医学戦略作業部会」(以下「戦略作業部会」)が設定され、総合科学技術会議や他省庁とも十分に連携し iPS 細胞研究のオールジャパンでの研究推進体制を確立するための議論が重ねられた。

そして、平成 20 年 1 月 24 日、平成 20 年度戦略目標として前述の「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出」が決定された。なお、当戦略目標は単独で推進されるものではなく各省庁の関連事業と密接に連携しつつ実施され、戦略作業部会の下、iPS 細胞研究センター(現・京都大学 iPS 細胞研究所)を中心として推進される幹細胞研究のうち、特に「iPS 細胞の樹立法、培養法の改善」「遺伝子導入制御技術研究」「疾患モデル研究」「リプログラミング誘導化合物研究」を担うものとされた。

文部科学省における総合戦略の策定を受けて、JST は戦略的創造研究推進事業の中に「iPS 細胞等の細胞リプログラミングによる幹細胞研究戦略事業プログラム」を設け、幹細胞関連分野の研究の一層の促進を図ってきた。当プログラムにおいて JST は 3 つの取り組みを推進し、さきがけは他の 2 つ、山中 iPS 細胞特別プロジェクト、CREST 研究領域「人工多能性幹細胞(iPS 細胞)作製・制御等の医療基盤技術」との緊密な相互連携のもと、実施を行っている。その他、iPS 細胞研究のための国際協調に資する JST-CIRM 研究交流ワークショップ及び共同研究プログラムを実施している。このように iPS 細胞研究の振興、当該戦略目標の達成に向けて JST の総力を掲げ推進する中、さきがけは、個人研究者による独創的なアイデアを基にした個人型研究の推進を担うものとした。

### (2) 研究領域の選定

以下のような検討結果に基づいて本研究領域が選定された。

本研究領域は、「生命のプログラム再現・統合的理解」の基盤技術を基に、これまで対処が難しかった疾患の克服に将来的につながる、細胞リプログラミングの機構解明からそれを応用した新たな医療基盤の創出を目指した研究、また、従来とは異なる発想の創出から、創薬・予防医療などに貢献するような研究を対象とする。

本研究領域では、iPS 細胞を樹立する技術によって大きなブレークスルーがもたらされると考えられる細胞のリプログラミング、分化転換、再生医学などあらゆる分野において、リプログラム機構を分子レベルで解析することでリプログラミング技術の高度化・簡便化、幹細胞への分化転換過程の解析と人的調節など、若手研究者を中心とした個人研究による、これまでにはない自由で創意に満ちた発想による基礎研究を推進する。それらにより本研究領域には、我が国発のリプログラミング技術を基盤に iPS 細胞が拓く可能性を追求し、医療などに直接貢献するような優れた研究提案が多数見込まれ、戦略目標の達成に向けて適切に設定されている。

現在の我が国においては、新たな細胞リプログラミング技術に関わる研究者の数はそれほど多くはないものの、その技術の更なる発展を目指した研究のみに留まらず、これまでの分化誘導、腫瘍化、エピジェネティクス、大型動物を含む疾患モデル、遺伝子治療など、周辺分野の研究から得られてきた知見とのこれまでにない融合を目指す研究をも対象としており、細胞リプログラミング技術の分野において我が国が世界最先端を走り続けることを目指す気運の高まりも相まって、様々な分野からの優れた挑戦的な研究提案が多数見込まれる。

### (3) 研究総括の選定

以下のような検討結果に基づいて研究総括が選定された。

西川伸一は、血液、色素細胞などの幹細胞の増殖・分化のメカニズムを研究する幹細胞研究の世界的な第一人者である。基礎研究に留まらず、臨床応用を見据えた体系的な研究を推進しており、政府・ミレニアムプロジェクト(発生・分化・再生プロジェクト)のプロジェクト・リーダーとして、発生・再生研究全般においても広い視野から研究開発を推進している。海外での研究経験もあり、国際的な視点も兼ね備えていると見られる。更に特記すべきは iPS 論文の発表以前より山中博士を支援し、iPS 樹立の世界初の講演の座長を務めるなど、その誕生の過程を見守り続けている。また、国外でも iPS 研究の進展を担った Austin Smith、Rudolph Jaenisch、John Gurdon、George Daley などとの個人的親交が深く、本分野の進展を俯瞰する事の出来る研究者である。

理化学研究所発生・再生科学総合研究センターにおいては、副センター長と幹細胞研究グループのグループディレクターを兼務し、幹細胞の成立機構について基礎研究を行うと共に、先端医療振興財団(神戸市)の研究所長として、再生医療の実現のために集まってきた民、官、学の様々な連携を進めるコーディネーターとしても活動している。また、文部科学省が平成 15 年度より着手したリーディングプロジェクトの 1 つである「再生医療の実現化プロジェクト」のプロジェクト・リーダーを務め、再生医

学研究の振興とともに、特に研究用幹細胞バンクの整備など、研究現場と臨床現場を双方向に繋いでいくための新しい仕組みを日本に確立することを目指している。加えて、文部科学省や厚生労働省の各種委員を務め、また学会では何よりも ISSCR(国際幹細胞学会)の発足時のボードメンバーの一人で、本研究領域についての先見性・洞察力を有し、また適切な研究マネジメントを行うことができる豊富な経験と高度な専門知識を持ちあわせていると考えられる。

以上を総合すると、関連分野の研究者から信頼され、公平な評価を行いうると見られる。

### 3. 研究総括のねらい

世界初の哺乳類の体細胞クローンである“ドリー”の誕生は、リプログラミング、分化転換、幹細胞研究、再生医学など様々な分野に大きな変化をもたらした。しかしながら、2007年11月に山中博士によってヒトの体細胞から作り出された iPS 細胞は、ヒト胚性幹細胞(ES 細胞)に匹敵する能力を有しており、誰でもが作製可能であるという点で、“ドリー”以上の大いなる可能性を秘めていると考えられる。この日本発となるヒト iPS 細胞を樹立する技術は、国際的な注目度も高く、世界各国で大きな旋風を巻き起こし、この分野の国際競争は現在でも非常に激しいものである。

科学的に考えると、iPS 細胞が拓く可能性を、例えばリプログラミング機構の解明など、より一般的な課題としてとらえることは可能である。しかしながら、世界中からの期待や注目度を考えると、iPS 細胞を前面に押し出した研究提案が、この「さきがけ」から出てくるのが一つの大きな狙いである。しかしながら、iPS 細胞が拓く可能性の広がりには多岐にわたると考えられる。iPS 細胞の成立過程など、リプログラミング制御の研究、iPS 細胞を利用した疾患の研究、さらに想像を超える研究の可能性もあるはずで、従って対象分野を限定することは考えなかった。

また「さきがけ」という主に若手研究者による個人型研究システムであるので、過去の業績に捉われず、研究提案の斬新さや申請者の研究遂行力や研究に対する熱意を評価して、本研究領域を構築し、研究推進とともに研究者育成をも目指した領域運営を行うことも狙いである。

さらには、同じ戦略目標のもとに設定された山中 iPS 細胞特別プロジェクトや CREST 研究領域「人工多能性幹細胞(iPS 細胞)作製・制御等の医療基盤技術」、さらには平成 21 年度に発足した、さきがけ研究領域「エピジェネティクスの制御と生命機能」とは緊密な連携のもとに時には刺激し合いながら領域活動を行うことも考えた。

以上の「研究総括のねらい」のもと、活発な領域活動が展開され、後述の「7. 研究領域のねらいに対する成果の達成状況」に繋がった。

#### 4. 研究課題の選考について

##### (1) 選考方針

選考に当たっては、さきがけ共通の選考基準の他、特に下記二点を重視した。

- ① オリジナリティー：研究提案が分かりやすく、十分に独創的である。
- ② 実力・可能性：研究提案書や過去の実績から考えて、テーマ遂行に十分な実力・可能性がある。

##### (2) 選考の方法

- ① 選考は、「iPS 細胞と生命機能」領域に設けた選考委員 7 名(領域アドバイザー)の協力を得て、研究総括が行う。
- ② 選考方法は、書類選考、面接選考および総合選考とする。
- ③ 書類選考は、1 応募課題につき 3 名の選考委員が書類審査し、書類選考会議において面接選考の対象者を選んだ。続いて面接選考および総合選考を行い、最終的には研究総括の責任において採択候補者を選定した。

##### (3) 選考結果

平成 20 年度、平成 21 年度、平成 22 年度、3 回に亘る選考において、合計 298 件の応募者から 30 件の「さきがけ研究者」を選んだ。基礎研究者だけでなく、臨床家として疾患と向き合ってきた中で iPS に出会った研究者も採択し、研究対象もヒト疾患は勿論のこと、哺乳類の生殖細胞関連や更には哺乳動物以外を対象とする再生現象の研究も採択した。「iPS に啓発された新しい発想の提案を支援したい」という総括の狙いのもと、経験は乏しくとも新しい発想を持つ研究者という観点で選考を行ったこともあり、多種多様の研究者がお互いに切磋琢磨する研究領域が形成できたと考えられる。後は、さきがけ領域内での垣根のない交流を通して、各研究者が iPS に託した夢を実現することが期待された。

#### 5. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	所属	現役職	任期
山中 伸弥(※)	京都大学 iPS 細胞研究所	所長/教授	平成 20 年 3 月～平成 22 年 3 月
石野 史敏	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	教授	平成 20 年 3 月～現在に至る
岡野 栄之	慶応義塾大学 医学部	教授	平成 20 年 3 月～現在に至る

相賀 裕美子	情報-システム研究 機構 国立遺伝学研 究所	教授	平成 20 年 3 月～現在に至る
中内 啓光	東京大学 医科学研 究所	教授	平成 20 年 3 月～現在に至る
丹羽 仁史	理化学研究所発生・ 再生科学総合研究セ ンター	プロジェ クト・リ ーダー	平成 20 年 3 月～現在に至る
花園 豊	自治医科大学 分子 病態治療研究センタ ー	教授	平成 20 年 3 月～現在に至る
春山 英幸	第一三共 RD ノバー レ株式会社	代表取締 役社長	平成 20 年 3 月～現在に至る

※山中伸弥教授は、当領域に研究総括補佐として参加した。研究総括補佐は、当該分野の推進のに、研究総括の任務全般について研究総括を補佐する者を指す。他方、領域アドバイザーは、課題の選定・研究の推進・評価について意見を述べる者を指す。

本領域設定当初は研究試料として iPS 細胞を扱っている研究者がほとんどいないという状況にあった。このため本領域においては、エピジェネティクス、細胞分子生物学、発生遺伝学等、多分野の専門家を結集し、iPS 細胞を基軸とした研究に留まらず、その応用展開を目指す応募課題の審査に対応する必要があった。そこで、研究総括補佐及び領域アドバイザーとして、幅広い学問分野および基礎から前臨床研究にわたる研究フェーズを縦横に俯瞰することのできる、前表の有識者の方々をお願いした。いずれの方も、各分野で先端的研究を行い国際的にも高い業績を挙げているだけでなく、自らの専門分野に立って公平且つ明確に意見を述べる人物である。

平成 20 年度から平成 21 年度にかけては、研究総括に山中研究総括補佐・領域アドバイザーを加えた計 9 名体制にて研究課題の採択を行った。しかし、平成 22 年度に、山中伸弥研究総括補佐は多忙のため辞退され、その後は 8 名体制となり現在に至っている。

## 6. 研究領域の運営の状況について

### (1) 研究総括の領域運営方針

さきがけという研究費が制限された個人型研究は、世界的に競争の激しい iPS 細胞に関わる研究とは一般的に相いれないと考えられる。しかしながら、さきがけ期間中に間に合わなくても何らかの研究成果を残してほしいし、少なくとも将来の研究者人生を描いて有意義に研究に没頭させたいとの思いのもと、領域運営がなされた。また

中には科研費のように、「研究費をいただければ、それで良い」と考えている研究者が見受けられたが、領域活動を通じて領域ネットワークの素晴らしさを感じてもらえるよう努力した。

その意味で、研究者には以下のことを求めている。

- ①自立して研究を考えるがままに実施する
- ②領域ネットワークを大いに利用して研究推進を図る
- ③個人型研究ではあるが、研究推進のための共同研究は大いに推奨する
- ④領域会議などで、他の研究者の考えにも十分に触れる

## (2) 研究領域のマネジメント

本研究領域では 3. 研究総括のねらい、および 4. 研究課題の選考の項で述べたように、リプログラム機構の分子レベルでの解析に基づくリプログラミング技術の高度化・簡便化、幹細胞分化転換過程の解析と人的調節、iPS 細胞を用いたエピジェネティック過程の分子機構解析、iPS 細胞を駆使する疾患発症機構の解析、ヒト疾患モデルの構築などに関わる研究をバランスよく採択した。さらには哺乳類の生殖細胞関連や哺乳動物以外を対象とする再生現象の研究も採択し、経験は乏しくとも新しい発想を持つ多種多様の研究者がお互いに切磋琢磨する研究領域が形成できたと考えられる。また運営に当たっては、採択された研究者同士が専門を超えて積極的に情報交換・意見交換できるように心掛けた。

### 1) 研究計画、予算計画の策定

全研究期間にわたる研究・予算計画および年次ごとの研究・予算計画は、前述の研究総括の運営方針を理解したうえで、研究者自らが策定した。提出された研究・予算計画書は、研究者との十分なやりとりを通じて詳細に検討を行い、最終的に研究総括が承認した。

特に予算計画に関しては、さきがけという個人型研究の性格上、人件費や旅費等が研究目的に即した合理的な範囲の使用になっているか、また他制度の助成については大型の科研費との資金集金が起こり得ないかなどをチェックし指導を行った。

### 2) 研究者訪問

基本的には、研究総括が研究開始時に研究者の所属機関を訪問し、研究環境の調査と研究遂行計画の把握を行い、特に所属部署の上長にあたる教授などに対して、さきがけ研究への支援を依頼した。研究者訪問は、実際の実験室において研究者との話が出来るので、研究内容や進捗状況を把握し易いことに加え、研究者の人柄や研究者自らが抱えている問題にも触れることが可能で、その後の領域運営に極めて有意義であった。

研究開始 2 年目以降は、研究総括は年二回の領域会議で研究者とのコミュニケーションを行い、研究者の研究現場へは主に技術参事が臨機応変に訪問して、研究推進に

障害となる問題を解決するように努めた。これらの状況は研究総括や JST 本部にも連絡して情報共有を行い、時には研究総括や JST 本部の支援も仰いだ。

### 3) 研究の進捗状況の把握と推進

研究者は半期ごとに研究進捗報告書を提出し、研究経過および進捗状況、成果、今後の予定を報告し、研究総括が進捗状況を把握した。

年に 2 回開催の領域会議では、各研究者の研究発表に対して、研究総括および領域アドバイザーは研究者の進捗状況を把握してアドバイスや意見交換を行い、研究の推進を支援した。発表を行った研究者には各人の発表と質疑応答を録画した DVD を後から送付し、今後の発表に活用させるとともに、領域会議議事録の作成を手助けした。

### 4) 研究の評価

研究終了時に研究者が作成した研究報告書に記載された成果報告や自己評価、領域会議での研究進捗状況発表や外部発表論文の内容、領域アドバイザーの意見、さらには研究終了時に公開で開催される研究成果報告会での発表をもとに、以下の項目を中心に研究総括が評価を行った。

- ・外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況
- ・得られた研究成果の科学技術への貢献

各研究者の評価は、終了年度の領域活動・評価報告書や、研究報告書(事後評価用)の中の研究総括の見解の項に記載した。

なお 5 年型の研究者については、3 年半が過ぎた時点で研究報告書(中間評価用)を作成させ、領域会議において中間評価会を催し、上述の評価を今後の展開も含めて研究総括が行うとともに、後の 2 年間の研究の方向付けを指導した。

## (3) 研究テーマの導き方

### 1) 研究テーマの拡大・縮小・転換について

さきがけ研究として採択された研究課題は、その到達目標を成し遂げることが第一に考えられる。しかしながら、当初想定していた構想通りに進捗しなかったり、また iPS 研究に関する本領域は世界的に競争が激しい分野であるため、先を越されたりして、狙いを修正せざるを得ない場合が起こりえる。また逆に研究が著しく進捗して、新しい研究の展望が開ける場合もあり得る。本領域においても、当初計画から内容変更が図られたケースがいくつか有るが、いずれも基本構想を生かしつつ柔軟に対応したので、研究課題そのものを変更するような案件は生じなかった。

前者の一例では、山中 4 因子を遺伝子ではなくタンパク質として導入して iPS 細胞を作製しようとした富澤研究者の研究課題が挙げられる。本課題は研究開始後 1 年も

経たずに競争相手から論文が発表され、課題転換を余儀なくされた。幸いなことに、その時点で直ぐに研究者が研究総括と面談し、タンパク質導入法を iPS 細胞からの分化に利用することに方向転換したことで、その後の研究進展および論文発表に結び付いた。

後者の一例では、染色体異常の 21 トリソミーにおける合併症の発症メカニズム解明を目指した北畠研究者の研究課題が挙げられる。本課題は研究推進が顕著で、本課題を超えて他のトリソミーにも共通したメカニズムが存在することを示しつつある。北畠研究者の頑張りは勿論であるが、研究総括、領域アドバイザーの助言や研究費増額を通じて領域一丸となった取り組みが功を奏した好例といえる。本研究課題も終了するが、今後の一層の研究進展が期待できると考えられる。

## 2) 研究の支援活動について

さきがけ独自の制度である領域会議における研究進捗の支援、研究報告会における研究成果発表の支援、論文発表時のプレスリリースなどの広報の支援、特許出願の支援などの研究支援活動を行った。

### ① 領域会議(非公開シンポジウム)の開催

さきがけの独自制度として合宿形式で行う年 2 回の領域会議は、研究総括や領域アドバイザーが各研究者の研究進捗状況を把握し研究推進のためのアドバイスを行う最も重要な場であり、可能な限り領域関係者全員が出席できるように配慮した。

本領域の領域会議は、平成 20 年 8 月から平成 26 年 1 月にわたって、合計 11 回開催された。なお 1 期生、2 期生は研究終了しても、その大半が領域会議には顔を見せており、彼らの企画セッションも設けて近況を報告してもらうとともに、研究費やテニユアトラックなどの話題についても情報交換、意見交換を行った。

さらに本領域の領域会議には、同じ戦略目標の下に平成 21 年度に発足した、さきがけ「エピジェネティクスの制御と生命機能」研究領域からも研究者が参加できる仕組みを作り、相互に領域会議に出席して交流を図った。

### ② 研究成果報告会(公開シンポジウム)の開催

各研究者の終了年度末に、研究成果発信の場として一般公開の研究成果報告会を開催した。3 回の研究成果報告会のうち、平成 26 年 1 月に開催した第 3 回目は、CREST 研究領域「人工多能性幹細胞(iPS 細胞)作製・制御等の医療基盤技術」の平成 20 年度採択者も研究終了することから、同研究領域との合同シンポジウムとして、「iPS 細胞研究の今」と題して開催した。なお同研究領域とは、さきがけ研究者の 30 名全員が出揃った平成 23 年 1 月にも合同シンポジウムを開催している。さきがけ研究成果報告会や CREST との合同シンポジウムでは、関係分野の一般の研究者も多数参加し盛会となった。

### ③ さきがけ研究者交流会(非公開シンポジウム)の開催

さきがけでは 20 を超える研究領域が活動を行っており、本領域を含むライフイノベーション関連領域の他に、グリーンイノベーション関連領域、ナノテクノロジー材料関連領域、情報通信技術関連領域、に大別される。これら異分野のさきがけ研究者との交流は、研究者の研究推進を加速したり、研究伸展を促す上で、有意義と考えられる。そこで本領域が中心となって平成 23 年度に「さきがけ研究者交流会」を立ち上げ、年一回の交流会を開催している。参加者は毎回 30-40 名ほどであるが、すでに交流会で知り合った研究者同士で共同研究が生まれ論文発表に至った例もある。またそこまで発展しなくとも、ただ単に研究者ネットワークを領域外に拡げること自体が将来的に役立つと考えられ、今後とも JST 本部が中心となって研究者と研究者を繋ぐ「さきがけ研究者交流会」が継続されることを期待する(添付資料 6. その他の添付資料)。

### ④ 広報活動の支援

主要ジャーナルに掲載されたインパクト性の大きい研究成果については、領域から JST 広報に連絡し、所属機関や JST からプレス発表を行うなど広報活動を支援した。具体的には、Nature 誌や米国アカデミー紀要(PNAS)誌等に論文掲載された研究成果について、所属機関や JST からプレス発表された(添付資料 5. その他の重要事項)。なお、これらの研究成果は、さきがけホームページや本領域のホームページにおいても紹介し研究成果の発信を支援した。

### ⑤ ライフイベントへの対応

本領域では、3 期に亘って合計 5 名の女性研究者が採択された。このうち 3 期採択者の下島研究者が研究期間中に出産を経験し、ライフイベント制度を活用した。下島研究者は結局、育児休暇も含めて約半年の研究中断があったが、技術・事務両参事および本部担当がきめ細かくフォローし、スムーズに研究復帰できており、約半年の研究期間延長も認められている。

## 7. 研究領域のねらいに対する成果の達成状況

### (1) 領域として特筆すべき研究成果

特筆すべき 7 件の論文成果について記載する。これらは何れも前述の「3. 研究総括のねらい」のもと、本領域内外の情報交換・意見交換を通じて達成された研究成果である。なおこの他にも、さきがけ採択前には 1 つの論文しか発表出来ていなかった永松研究者(慶應義塾大学)が、研究期間中に 5 つの論文を発表しえたこと等は注目に値する。

#### ① 鈴木研究者(九州大学)

マウスの皮膚細胞に遺伝子導入と適切な培養環境を提供することで、皮膚細胞から機能

的な肝細胞を直接作製することに成功した。本成果は、ヒト皮膚細胞からの肝細胞作製とその臨床応用や創薬研究への展開に繋がる成果と考えられる (Sekiya S, and Suzuki A. “Direct conversion of mouse fibroblasts to hepatocyte-like cells by defined factors.” Nature, 475, 390-393, 2011)。

② 荒木研究者(放射線医学総合研究所)

高品質の iPS 細胞および ES 細胞を同系マウスより多数樹立し、iPS 細胞・ES 細胞由来の皮膚および骨髄細胞を用いて同系移植実験を行い、両細胞群ともに免疫反応は殆ど誘導されないことを示した。本結果から、完全に分化した細胞を用いる場合には、拒絶反応を考慮する必要がないことが分かり、iPS 細胞の臨床応用を加速するものと考えられる (Araki R, Uda M, Hoki Y, Sunayama M, Nakamura M, Ando S, Sugiura M, Ideno H, Shimada A, Nifuji A & Abe M. “Negligible immunogenicity of terminally differentiated cells derived from induced pluripotent or embryonic stem cells” Nature, 494, 100-104, 2013)。

③ 堀江研究者(大阪大学-奈良県立医科大学)

様々な遺伝子の機能解析を加速化するために、ES 細胞において多数の遺伝子を迅速に破壊する方法を開発した。ES 細胞は、様々な種類の細胞に分化する万能細胞であるため、種々の遺伝子機能を調べるための格好のモデルである。また ES 細胞の万能性を調べる上でも、この遺伝子破壊法は有用であり、ES 細胞の医療応用を目指した基礎的研究を推進する技術としても期待できると考えられる (Horie K, Kokubu C, Yoshida J, Akagi K, Isotani A, Oshitani A, Yusa K, Ikeda R, Huang Y, Bradley A, and Takeda J. “A homozygous mutant embryonic stem cell bank applicable for phenotype-driven genetic screening.” Nat. Methods, 8, 1071-1077, 2011)。

④ 長船研究者(京都大学)

ヒト iPS/ES 細胞のゲノム DNA に効率よく蛍光タンパク質の遺伝子を導入する技術を確立した。本技術を利用して、ヒト iPS/ES 細胞から腎臓の元となる中間中胚葉へと高効率に分化させる方法を確立し、さらにこの中間中胚葉から腎尿細管の構造を再現することに成功した。本成果は腎臓の再生医療に向けた第一歩を示したものである (Mae S, Shono A, Shiota F, Yasuno T, Kajiwara M, Gotoda-Nishimura N, Arai S, Sato-Otubo A, Toyoda T, Takahashi K, Nakayama N, Cowan CA, Aoi T, Ogawa S, McMahon AP, Yamanaka S, Osafune K. “Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells.” Nat. Commun., 4, 1367, 2013)。

⑤ 升井研究者(国立国際医療研究センター-京都大学)

細胞リプログラミング過程における遺伝子の働きを評価する iPS 干渉法を開発した。本法を用いて、iPS 細胞への初期化を阻害する因子が分化誘導に重要な因子であることを明らかにするとともに、分化細胞が初期化されるメカニズムの一端を解明した

(Hikichi T, Matoba R, Ikeda T, Watanabe A, Yamamoto T, Yoshitake S, Tamura-Nakano M, Kimura T, Kamon M, Shimura M, Kawakami K, Okuda A, Okochi H, Inoue T, Suzuki A, and Masui S. “Transcription factors interfering with dedifferentiation induce cell type-specific transcriptional profiles.” Proc Natl Acad Sci U S A., 110, 6412-6417, 2013)。

⑥ 佐藤研究者(岡山大学)

ウーパールーパーなどの有尾両生類の四肢再生を、タンパク質3因子によって人為的に誘導した。本成果は、四肢再生の開始メカニズムの一端を解明したもので、今後はより高等な脊椎動物において、有尾両生類との差異を明らかにし、四肢などの器官再生研究の進展への寄与が期待できる(Makanae A, Hirata A, Honjo Y, Mitogawa K, and Satoh A. “Nerve independent limb induction in axolotls” Develop. Biol., 381, 213-26, 2013)。

⑦ 山田研究者(岐阜大学-京都大学)

生体内で体細胞を初期化できるシステムを構築し、細胞初期化過程とがん化プロセスとの関連性を調べた。その結果、不完全な生体内初期化を誘導すると小児芽腫に類似したがんを形成し、さらにそのがん細胞を完全に初期化すれば非腫瘍性の細胞に変化することを示した。従って、一部のがんはエピゲノム制御機構の変化により発生することが示唆された(Ohnishi K, Semi K, Yamamoto T, Shimizu M, Tanaka A, Mitsunaga K, Okita K, Osafune K, Arioka Y, Maeda T, Soejima H, Moriwaki H, Yamanaka S, Woltjen K, Yamada Y. “Premature termination of reprogramming *in vivo* leads to cancer development through altered epigenetic regulation.” Cell, 156, 663-677, 2014)。

## (2) キャリアアップ状況

さきがけ本領域の選考時には、研究機関の教授職や部長職からの応募が数多くあったが、結果的には誰一人として採択されなかった。これは、「iPS に啓発された新しい発想の提案を支援したい」という総括の狙いのもと、経験は乏しくとも新しい発想を持つ研究者という観点で選考を行ったことも多分に影響していると考えられる。しかしながら、本領域で採択された研究者 30 名のうち、さきがけ研究期間中に 8 名が教授職に、1 名が部長職にキャリアアップした(1. (4) 採択課題・研究費の項)。また 1 名がさきがけ研究終了後に教授職に昇任した。本領域ネットワーク活動の好影響もあり、このように研究者の 3 分の 1 が教授職・部長職にキャリアアップしたことは注目に値する。

また、さきがけ制度の特色である JST 雇用の「さきがけ専任研究者」については、1 期生 1 名、2 期生 4 名、3 期生 3 名、が経験している。そのうち 2 期生 2 名と 3 期生 1 名は 5 年型で研究実施中であり、1 期生・長船研究者と 2 期生・本多研究者は研究期間中に大学の研究職を得ている。残りの 3 期生・高島研究者は海外での研究ポストを獲

得予定で、2期生・片岡研究者は終了後に臨床医として勤務、3期生・武藤研究者は研究期間中に企業の研究職に就いた。この中で、1期生・長船研究者は採択時にはラボも持たないたった一人の研究者からスタートしたが、終了時には20名ものラボメンバーを束ねる准教授にキャリアアップしたことは特筆すべきである。

## 8. 総合所見

山中伸弥博士が2012年度ノーベル医学・生理学賞を受賞されてから、1年あまりが経過した。山中博士らによるマウスiPS細胞樹立の報告が2006年8月、ヒトiPS細胞樹立の報告が2007年11月、その僅か数年後にノーベル賞受賞と考えると、如何に山中博士の業績がインパクト性が強く画期的であったことが分かる。科学技術振興機構では、2007年の報告直後から戦略的創造研究推進事業として山中iPS細胞特別プロジェクト(総括：山中伸弥・京都大iPS細胞研究所 教授)およびCREST研究領域「人工多能性幹細胞(iPS細胞)作製・制御等の医療基盤技術」(総括：須田年生・慶應義塾大学医学部 教授)とともに、さきがけ「iPS細胞と生命機能」研究領域を設定した。結果的に見て本研究領域の設定により、異分野から多くの若手研究者がiPS細胞研究に参画し、また本領域で研鑽を積んだ若手研究者が様々な分野に活躍の場を広げることに繋がった。また西川研究総括の幅広い見識・理念は、緊密なマネジメントを通じて若手研究者が世界に伍する研究を推進することを支え、一線級の研究者へと成長することに大いに貢献した。

「iPS細胞と生命機能」研究領域は「さきがけ」という主に若手研究者による個人型研究システムであるので、選考に当たっては、十分なオリジナリティーを持った研究提案であること、およびテーマ遂行に十分な実力・可能性を持った研究者であること、を特に重視した。その結果、平成20年度、平成21年度、平成22年度、3回に亘る選考において、合計298件の応募者から30件の「さきがけ研究者」を選んだ。「iPSに啓発された新しい発想の提案を支援したい」という総括の狙いのもと、経験は乏しくとも新しい発想を持つ研究者という観点で選考を行ったこともあり、多種多様の研究者がお互いに切磋琢磨する研究領域が形成できたと考えられる。

さきがけという研究費が有る程度制限された個人型研究は、世界的に競争の激しいiPS細胞に関わる研究とは一般的に相いれないと考えられる。しかしながら、さきがけ期間中に間に合わなくても何らかの研究成果を残すことが望まれるし、少なくとも将来の研究者人生を描いて有意義に研究に没頭させたいとの思いのもと、領域運営がなされた。そうは言っても、当初想定していた構想通りに進捗しなかったり、またiPS研究に関する本領域は世界的に競争が激しい分野であるため、先を越されたりして、狙いを修正せざるを得ない場合が起こりえた。その場合は、研究者と総括がタイムリーに面談を行い、基本構想を生かしつつ課題転換をスムーズに行った。また逆に研究が著しく進捗して、新しい研究の展望が開ける場合もあり得る。その場合は、研究者

の頑張りは勿論であるが、研究総括、領域アドバイザーの助言や研究費増額を通じて領域一丸となった取り組みを行った。

さらに研究者の支援活動に関しては、領域会議(非公開シンポジウム)、研究成果報告会(公開シンポジウム)、さきがけ研究者交流会(非公開シンポジウム)等を開催し、領域内は勿論のこと、CREST 研究領域「人工多能性幹細胞(iPS 細胞)作製・制御等の医療基盤技術」や、さきがけ「エピジェネティクスの制御と生命機能」研究領域等との交流を通じて領域外へのネットワークも広げられるよう工夫を行った。また研究成果報告会(公開シンポジウム)の開催、および広報活動も積極的に行い、アウトリーチ活動にも取り組んだ、さらには、出産・育児などのライフイベントを経験した女性研究者にも十分に対応し、支援を行った。その中では、本領域が中心となって平成 23 年度に開始した「さきがけ研究者交流会」は平成 25 年度に第 3 回目を迎え、軌道に乗りつつある。さきがけ研究の推進と伸展を目的に企画されたこの「さきがけ研究者交流会」は、アンケート結果からも参加研究者に極めて好評であり、さきがけ全体に与えた好影響は特筆すべきものと考えられる。

さきがけ研究領域「iPS 細胞と生命機能」も開始から 5 年半が過ぎ、5 年型の 2 期生 3 名と 3 期生 2 名の 5 名を残して、殆どの「さきがけ研究者」の研究期間は終了した。ただその大多数は終了後も、さきがけ研究の継続や延長線上での研究を、さきがけ研究期間中に得られた種々のネットワークを活用して実施している。今後はその研究成果を通して彼らが一線級の研究者という地位を確立するとともに、若手の研究者の育成にも指導的役割を果たしてほしいと願っている。

iPS 細胞に関わる本領域に期待されるのは、その臨床応用であろう。科学技術振興機構においても本年度より、国際競争が激化している iPS 細胞等を使った再生医療について、「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」を開始したところである。ただこれには豊富な研究費に裏打ちされた組織・体制が不可欠であり、さきがけ研究者には技術的サポートを提供することは出来ても中心的な役割は担えないと考えられる。その意味では、本さきがけで何名かの現役の医師が取り組んだ研究「疾患 iPS を利用した疾患メカニズムの解明とそれに基づく創薬」が最も、さきがけには相応しいと考える。必ずや彼らから近い将来、臨床応用に直結する大きな研究成果が生まれることを願ってやまない。

以上