

さきがけ「iPS細胞と生命機能」 研究領域事後評価報告書

総合所見

本さきがけ研究領域「iPS細胞と生命機能」は、2007年(平成19年)11月京都大学の山中伸弥教授らによるヒトiPS細胞樹立を受けてただちに構想され、翌2008年度より開始されるという、誠に時宜を得たものであった。ヒトiPS細胞が報告された直後の時点ではiPS細胞技術がどの方向にどれくらいの速度で発展していくのか定かではなかった。この状態での「iPS細胞に啓発された新しい発想の提案を支援したい」という西川研究総括のねらいは極めて妥当であり先見性に優れていたと言えよう。結果として、本研究領域は若くて優秀な研究者にiPS細胞の研究で活躍する「場」を与えたこととなり、きわめてタイムリーに、新しい研究の流れの受け皿としての役目を果たしたと言える。

そして、iPS細胞のもつ新しい概念をさらに発展させる多面的かつ独創的な研究の創出を目標として、研究総括の強力なリーダーシップのもと、多方面にわたるベテランの領域アドバイザー達により支えられて、研究課題の選考や運営・指導が行われ、いくつかの独創的成果、先駆的成果あるいは萌芽的成果を生み出す事に成功した。世界トップレベルの成果を含め、数多くの論文発表、学会発表が行われ、全体としてきわめて活発な研究活動が行われたことは、高い評価に値する。具体的には、本研究領域の成果や運営、人材育成に関して、次のように評価した。

- 1) ヒトでの基底状態(ナイーブ型)となる多能性幹細胞の作製、リプログラミングに関する新知見や新規技術開発、iPS細胞を用いた疾患病態の解明や卵細胞、ES細胞、iPS細胞などの比較から得られた知識など、数多くの優れた成果が得られたものと評価できる。臨床応用についても研究課題として取り上げられたが、実際に疾患特異的iPS細胞研究において優れた成果や萌芽的成果が得られた。このように本研究領域は、これまで必ずしも多くなかった幹細胞研究者を発掘し、成長させることにより、我が国がiPS細胞研究において世界をリードする基盤を築いたことで、極めて高く評価される。現在、iPS細胞に対しては、細胞治療としての臨床応用、疾患特異的iPS細胞を用いた病態解明あるいは新たなスクリーニング法の提供等による創薬への応用等、幅広い期待が寄せられている。これらの優れた基盤研究から、実用化に向けて更に研究が進展することを期待する。
- 2) 研究総括は各研究者に対するアドバイスや指導が綿密であり、熱意が感じられる。特に競争の激しい分野にありながら細かい配慮により先駆的で独創的な研究・人材を育てようとする強い意思が感じられ、本研究領域の推進に多大な貢献をもたらしたことは、高く評価される。また優れた若手研究者のネットワークが形成されたことも、将来の研究進展に大きく寄与することと期待される。
- 3) 30名の採択者のうち8名が教授、1名が部長職に昇任する等の研究チームを率いる研

究者への成長や世界の第一線の研究者としてのステップアップなど、人材育成に関しても本研究領域は大きな成果をもたらした。研究室の主宰者になったさきがけ研究者たちが、今後、革新的研究に携わる若手研究者の育成に関与することが期待される。さらに、さきがけ研究者たちは iPS 細胞研究分野のみにとどまらず、iPS 細胞技術をもとに発生研究やがん研究さらには医療の分野にまで研究を発展させていく先導的な役割を担うことが期待されることから、日本の生命科学全体にとって大変有益であると考えられる。

本研究領域は、独創性、独自の視点を重要視する姿勢を重視し、達成困難と思われる挑戦的な研究課題や、計測技術や純然たる発生学など全く異分野の研究課題を取り入れて、領域全体を小さくまとめなかったことにより、幅広い領域で独創性の高い優れた研究成果を挙げ、キャリアアップにもつなげた。他方、いくつかの研究では、質の高い研究成果をあげることが出来なかったことは残念である。キャリアアップや「さきがけ」後の研究費獲得を必要とする若手研究者にとっては、まずは焦点を絞った手堅い研究を行うことによって成果をあげ、そこから大胆な着想に基づいた研究へと発展させたいと考えるのは当然なのかもしれない。

研究総括が期待した「イノベーションジレンマを破壊できるような研究」とまでは言えないものもあったものの、総体として、手堅くも今後の飛躍がおおいに期待されるような独創性の高い研究成果が数多く挙げられたことは、きわめて高く評価されるものである。

また、そのような研究を通して、多くの研究者が今後の幹細胞研究を牽引する存在として、あるいは研究室の主宰者としてステップアップできたことも本領域の大きな成果である。

以上を総括し、本研究領域は総合的に優れていると評価できる。

1. 研究領域としての成果について

(1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

① 研究課題の選考方針、領域アドバイザーの構成

研究課題の選考方針として、オリジナリティ、実力・可能性に加え、特にさきがけにふさわしく独自の視点から推進される研究課題が重視された。そして、領域アドバイザーには iPS 細胞を実際に用いる異なる領域の研究者に加え、エピジェネティクス、発生学、創薬等の各分野で活躍されている専門家が加わり、多彩な側面からのきめ細かい助言が可能な体制がとられた。これらは高く評価できる。

② 採択課題と運営、研究進捗状況の把握と評価

本プロジェクトが始まった 2008 年には iPS 細胞技術を用いた研究がどの方向へどれくらいのスピードで発展するのかが未知数であった。このような状況のもと、体細胞核移植、卵子の *in vitro* 増幅、順遺伝学手法、計測技術開発、腫瘍発生研究など、幅広い研究内容

の研究者を採択し、「イノベーションジレンマ」を破壊するような独創的な研究を行うよう、進捗状況に合わせて叱咤激励し、独創的な iPS 細胞関連研究の成果を促してきたことは、高く評価できる。また、結果的に多くの有能な若い研究者を iPS 細胞研究に引き寄せる「場」を提供できたことも、iPS 細胞にとっても広く生命科学分野にとっても良いことであると思われる。

研究領域の運営方針は総括の「研究者を育成する」との意思が明確に表れており、素晴らしいものであった。研究総括による進捗状況把握、指導やアドバイスは適切であり、特に研究者の自由な発想を尊重しながらも、論文として成果が結実することをめざし、研究の方向性や成否に関わるような建設的な指導を行ったことは、本研究領域の運営にあたって、特筆に値するものであった。

ただ、いくつかの研究において、質の高い（必ずしも雑誌のインパクトファクターなどによらない、独創性・先駆性と言う点での質）研究成果を挙げるができなかったこと、特に「5 年型」であまり芳しい研究の進展が見られなかったことは、やや気になる所である。昨今は、若手研究者に限らず、高額プロジェクトにおいて、その額に見合わない凡庸な研究成果しかあげることが出来ていない研究者が多々見受けられる。さきがけの若手研究者たちが、常に核心に据えるべき初心を見失わず、焦点を絞った研究ができるようにするには、目標設定や体制・環境整備などについてもさらに踏み込んだ領域運営が必要であったかもしれない。

課題間連携については、アドバイザーの介入、領域会議、合同会議、卒業生の参加、交流会など、ほかのさきがけ研究領域が行っているものと同様の体制により推進されてきた。課題間の連携の推進は、「さきがけ」が個人型研究システムであることから、むずかしさもある。ただ、研究課題によってはより積極的な連携促進が必要と思われるものもあり、その点で物足りなさが残った。この領域を担う若手研究者たちが本研究領域に集い研究成果をより密に交換する機会をもつことにより、今後の連携に期待したい。

①および②により、本研究領域の研究マネジメントは優れていたと評価できる。

③研究費の配分上の工夫、その他の課題

一方で、個別研究として実施した方が効率的な課題と、チームとして実施したほうが効率的に進められた可能性のある課題があったかもしれない。研究領域のスタート時点で、この峻別をしっかりと行う事が必要と感じる。1 億円でやる実験は 1000 万円でやる実験の 10 個分ではなく、その目指すべき目標や必要とされる体制・環境は自ずと違ってくる。この「さきがけ」が支援する若手研究者の個人型研究に適したサイズはどれ位かということも今後の課題だと思われる。研究費は研究成果と連動させることはなく、ほぼ一律であるが、もっとフレキシブルに設定する工夫の必要性も感じられた。また、さきがけ研究者の研究室の指導教官の役割が大きい研究課題をどうするかなど、真の独自性についての判断についても、今後の課題と考える。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

基本的に個人の研究の集合である「さきがけ」において、30 のプロジェクトから 351 本(うち国内 95 本)の論文発表と 47 件(うち国内 27 件)の特許出願があり、しかも Nature や Cell など超一流誌での発表が多数みられることは特筆に値する。30 名の研究者の 3~5 年の研究期間としては、素晴らしい成果と判断できる。

具体的には、細胞のもつリプログラミングや可塑性に関しては、分化細胞の「iPS 干渉」の概念とその検証、2 つの転写因子による直接的な肝細胞誘導や基底状態の多能性幹細胞への誘導、がん発生機序の解明に関する研究など、ユニークで世界に先駆けたすぐれた研究成果がもたらされた。iPS 細胞を用いた疾患モデルの構築に関しても、iPS 細胞からの腎尿細管構造の再現と多発性嚢胞腎症患者由来の iPS 細胞の樹立、ダウン症候群における白血病の発症機序解明の研究など、未だ萌芽的ではあるがそれらを用いた新しい疾患メカニズムの研究がおこなわれた。脳発達障害の患者由来 iPS 細胞を用いた研究では、大脳皮質形成障害の病態が明らかにされた。さらには、iPS 細胞からの分化誘導効率を飛躍的に向上させ将来の再生医療に繋がる成果もある。これらはいずれも、本研究領域の独創的・先駆的成果あるいは萌芽的成果として、高く評価される。また、3 つのタンパク質による両生類における四肢再生などの臓器再生研究、卵子の試験管内増殖や、ブタにおける多能性細胞培養条件の確立及びマウス ES/iPS 細胞からの成熟卵子作製、疾患特異的 iPS 細胞を利用したネマリンミオパチーの病態解明など、独創的あるいは実現すれば画期的な研究となるものも多く、期待されるべきものである。

以上により、本研究領域としての戦略目標の達成状況は高い水準にあると評価できる。

・関連コメント

一流誌への論文の発表も極めて多いが、先駆的な仕事では研究の完成までに 3~5 年を要することも少なくないことを鑑みると、早期に達成された成果は先行研究の完成による場合が多い。個人研究が主体となる「さきがけ」研究において、独創的研究を目指しつつ、しかしながら 3 年で成果をあげることは、困難な挑戦となるため、人的支援を含めた支援体制の見直しが必要かもしれない。

また、知的財産権の評価に関しては、本来は実用化されて初めて判断されるものである。評価するならば、出願数ではなく出願内容を評価すべきであるが、それは専門性の面から非常に困難なものである。従って、基礎研究を中心とした「さきがけ」には、必ずしも適切な評価指標であるとは考えにくいかも知れない。

(3) その他

① 研究領域としての人材の輩出・成長の状況

「iPS 細胞に啓発された新しい発想の提案を支援したい」という研究総括のねらいのもと、敢えて教授職や部長職の研究者は採用されなかった。しかし、本研究領域で採択された研

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 名が部長職に就いている。さらに 3 名が研究終了後に教授職に昇任した。このことは、本研究領域が若く優秀な研究者のキャリアアップに大きく貢献したことを物語っている。

一方、本研究領域で選考された研究者たちの多くは、もともと優れた実績を有する若手あるいは中堅の研究者であるので、選考した時点で既に人材輩出の目的を達成したのか、さきがけ研究を通じてどれだけ成長させたかについては興味のあるところであり、議論の余地がある。しかし、それらの研究者が「さきがけ」といういわばバーチャルな研究機関の一つ屋根の下で研究を行い、切磋琢磨することによる成長は、計り知れないのではないだろうか。そのことは、多くの研究者の研究報告書の自己評価欄に、研究総括や領域アドバイザーの適切な助言に対する感謝のコメント、他のさきがけ研究者とのネットワーク構築による刺激等が記載されていることから伺える。

独創的な研究を志向する若手研究者の育成を図ろうとする「さきがけ」の目指すところから言えば、個々の課題評価書面中の「研究総括の見解」は優れている。世界の研究進展の中でのそれらの研究の位置づけや進捗状況を極めて客観的に捉えるとともに、個々の研究者の状況に応じて、独創性を求めた暖かい叱咤激励の言葉は、本研究領域における人材育成の姿を良く表現している。

総じて本研究領域は、採用されたさきがけ研究者を育み、彼らのコミュニティーの形成に、大きく貢献したと考えられる。

②その他、特記すべき事項

・評価に関連するコメント

領域の目的の 1 つとして、臨床を強く意識した内容が記載されているが、さきがけ研究においては基礎研究を極めることにより、自ずと臨床への道が切り開かれるというようなスタンスで十分かも知れない。また、多くの特許が取得されているが、これに関しては数が大事なのではなく、国際特許の取得を含め、本当に必要な特許の取得とそれを支える態勢が必要である。これらの問題に関しては、今後検討が必要であろう。

また、限られた評価委員会の時間の中で議論はできなかったが、「人材の育成は非常に大事なことではあるが、一定期間の成果を期待する応募型プログラムに於いては、研究成果のみを評価することも、一つの考え方である。本研究領域では、素晴らしい研究総括・領域アドバイザーにより、研究者の成長の目的も達成できたが、関係者の負担が大きくなりすぎないように配慮することも必要と考える。」という意見も出された。

・研究成果の発表に関して

「2014 年 1 月に行われた『iPS 細胞研究支援 3 制度合同シンポジウム 2014』の際、多くのポスター発表で遺伝子 A、B、C や X、Y、Z が出てきて、何を発表しているのかわからない研究も見られた、それを書くぐらいなら書かない方がましで、話せる範囲で丁寧な発表

を心がけ、そこで議論を深めることが肝要ではないか」という意見も出された。本さきがけ研究者たちは、今後の日本の生命科学研究・医学研究を担う人材であることが期待されている。それだからこそ、より本質的な問題に対して果敢に、しかし地道に取り組む事が求められており、研究発表も含め、何より真摯な研究態度／情報発信の姿勢が求められるのである。

2. 研究領域の活動・成果を踏まえた今後の展開等についての提言

(1) 本研究領域の活動や成果を、科学技術の進歩へと展開させるための方策

① 本研究領域の活動や成果の基礎的・基盤的研究へのフィードバックと展開への方策

本研究領域は、iPS 細胞研究の成果を生かし発展させることを目標とし、それをいくつかの顕著な成果として結実させた。

リプログラミングのメカニズムの解明はより効率的かつより遺伝子的に安定した iPS 細胞作製技術に繋がると期待される。また、がん化メカニズムの解明、あるいは分化細胞を分化した状態に保ち続けるメカニズムの解明はがん治療やがん予防に繋がると期待される。

また、今後は、本研究領域の成果をさらに別の形、別の研究領域設定で展開させることも期待したい。例えば、細胞の初期化や可塑性に関する研究が世界的にも発展・定着してきた今、幹細胞に関して、より自由な発想による研究ができるような研究領域を設定し、発展させることができよう。また、疾患特異的 iPS 細胞は、疾患発症機構の解明や治療薬の開発に利用しうるだけでなく、個体発生、臓器発生や代謝などの基礎研究にも新たなストラテジーを提供しうる。このような観点から本研究領域の成果を様々な基礎的・基盤的研究へとフィードバックさせ、新たな科学技術の進歩へと展開させることが重要である。

② 個別研究課題の継続・発展への方策

「さきがけ」研究者が素晴らしい結果を残し研究室の主宰者になった場合、彼らの研究をさらに発展させるプログラムの存在が望まれる(すでに CREST などがあるが)。そもそも、個別研究において 3 年間の基礎研究で多くの論文を創出することは困難である。本研究を通じて成長した研究者が、継続して研究を発展させることにより、自然に科学技術の進歩へと繋がっていくことを考えると、3 年終了後に成果が見込まれる研究への何らかの支援など、それらのフォローアップは重要であろう。

また、グループ指導者の配下ではなく真の個人研究の場合には、多面的な研究、ひいては大きな論文にするための研究を継続することが困難となる場合が多く、人的支援や連携体制の強化など、より積極的な介入が必要になることが予想される。課題の選考に当たり、個人による真に独創的な研究か、グループ指導者のアイデアによる研究かを判別することは、単に今まで筆頭著者になっているかどうかでは判断が困難であり、今後の検討課題であると思われる。

(2) 本研究領域の活動や成果を、社会還元や産業化・実用化に向けて実現させるための方策

iPS細胞の実用化に関しては、現在、国を挙げて取り組まれている。効率的かつ安定したiPS細胞樹立を行うための因子、分化誘導を効率的にする因子、分化細胞をがん化させないための因子、“direct conversion”などは、病気のメカニズム解明や創薬に繋がるものであり、iPS細胞実用化に貢献することが出来たと考える。

一方、社会への還元、特に臨床への還元は重要な課題であるが、これはさきがけ研究を超えた課題かもしれない。病態の解明と治療への応用は、関連しつつも質の異なる研究であり、研究者は独創的な基礎研究を主眼として研究にあたるべきであろう。最も重要なことの一つは医療現場（臨床現場）において、この成果を理解できる“physician-scientist”を増やし、その質を高め、基礎研究者と活発な情報交換を行うことであろう。研究終了後のより広範な広報や、臨床現場や社会・産業のニーズとの接点を模索しフリーディスカッションする機会が増えることを願うものである。

また、特に困難なのは成果の産業への実装であると思われる。さきがけで得られた基礎研究成果を実用化に結びつけるためには、産業界への橋渡しが必要である。そのためには、日本医療研究開発機構（AMED）による実用化の可能性評価、コーディネート活動も考慮する必要がある、大きな検討課題であろう。

(3) その他の提言

① 今後の戦略目標設定について

本プログラムは、何よりも、独創的研究を発掘しそれを先端的な研究として育成し飛躍させることを目標とすべきで、さきがけに限らず、「国の施策」として研究をコントロールしすぎないような研究領域設定・運営が望ましい。

本研究領域では、タイムリーなテーマに焦点を絞った研究課題の選定とその研究成果の創出の有効性が示された。すなわち「iPS細胞と生命機能」という研究領域名のもとで、リプログラミングというより広い視野での切り口を提示したことが成功につながったものと考ええる。

一方、オートファジーやアポトーシス、Green Fluorescent Protein (GFP)など、医学的にも重要であり画期的で独創的な研究の多くは、ボトムアップ型の地道な研究の中で生まれてきたことを思い起こす必要がある。その意味では、「国の施策」として研究、特に若手の研究をコントロールしすぎないようなやや広めの領域設定もあった方が望ましいのではないだろうか。その場合も、研究領域のテーマは奇異をてらうわかりにくいものは避け、むしろわかりやすく、オーソドックスなテーマが望ましいのではないか。例えば「脳と社会」「自然保護と進化」「ホメオスタシス」など、やや大きなテーマを設定して、巨視的・微視的な研究、基礎・応用研究などを取り込み、バーチャルな研究空間を提供しうる研究領域とすることが望まれる。

いずれの場合も、研究総括の役割や視点は極めて重要であり、目利き人材の育成もまた

課題と考える。その点でさきがけやCREST 卒業者からの人材の輩出も期待される。

②新しい領域の形成および人材育成における「さきがけ」の役割

研究規模の拡大や、最新技術の利用などで、若手の個人研究がますます行いにくくなる中、独創的な視点で研究を行う人材育成の観点から、さきがけは極めて重要なプログラムと位置づけられる。挑戦的な研究課題ほどその成功は難しいが、その足跡を何らかの形で報告しておくとともに、そのような研究課題を積極的に支援することにより、新しい領域の開拓につながることを期待される。また研究費の面だけでなく領域アドバイザーの豊かな知識や経験に基づく助言も極めて重要であり、例えば臨床の目を持つ領域アドバイザーの参画によって、直接臨床を見据えていない医学研究に新たな視点がもたらされうる。

また、本研究領域の成果で明らかのように、「さきがけ」プログラムは新しい領域に優秀で若い研究者を呼び込む「場」を作ることができる。若い研究者に研究の機会を与えるだけであれば、研究費を配布し成功した研究者のみを引き上げるだけで事足りるだろうが、このように研究領域を設定するのは、研究者間の情報交換を活発にし、相乗効果を引き出すことにある。

そもそも、「バーチャル・ネットワーク型研究所」のコンセプトに表れている、研究機関・研究者間の協業は、我が国の研究体制の課題解決の重要なポイントであり、今後のさきがけの研究課題設定や、選考時においても強く意識される事を提言する。また、さきがけが、バーチャルな研究機関を形成することにより、情報から取り残されがちな地方の若手研究者が、効率的な情報の収集と発信を行いうることも、さきがけというプログラムの長所と捉えることができるだろう。

本領域進行の最中、関連研究分野において論文の捏造が発覚するなど、昨今研究不正が大きな問題となり、研究プロジェクトの採択や評価の難しさを、あらためて浮き彫りにした。結局のところ、個々の研究の価値やそれらによる研究者の成長は、5年10年経たなければわからない。若手研究者自身が、そのような確信や希望を胸に生き生きと研究できるよう、長期的視点に立った若手研究者支援を行うことが肝要であろう。そのためには、個々の研究費の規模や研究環境の整備、領域の運営、研究評価などについて、さらなる熟慮、英断と実行が必要であると考えられる。