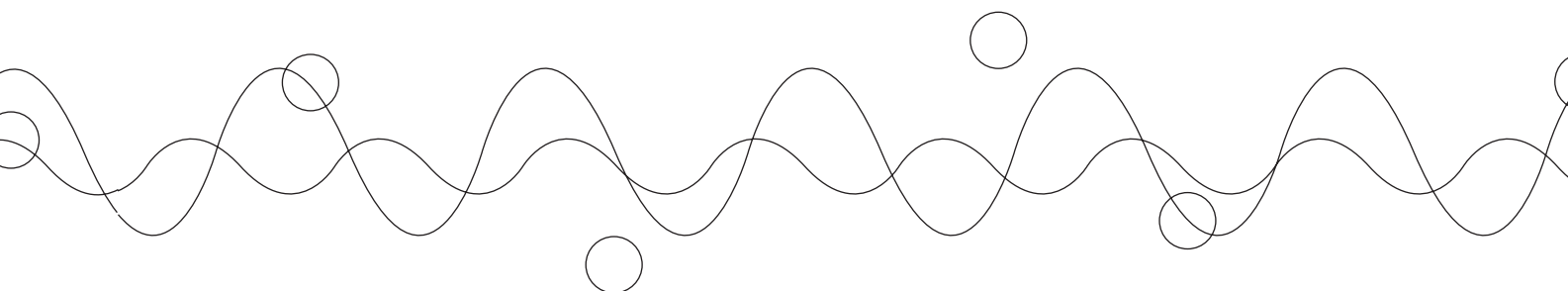


科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ 「生体における細胞機能の特異性決定機構」 報告書



平成19年3月1日



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
江口グループ

Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

本ワークショップの目的

研究開発戦略センター江口グループが行ったライフサイエンス分野の俯瞰作業の結果¹⁾、重要研究領域の一つとして「生体における細胞機能の特異性決定機構」が抽出された。「生体における細胞機能の特異性決定機構」は、生物学的微小環境（Nicheと呼ぶ）にある幹細胞が増殖、分化し、分化した細胞が老化、そして細胞死に至る過程において、細胞機能の発現と、これの破綻・異常による疾患発症の機構を統合的に解明する研究領域である。

細胞生物学を主軸においた本研究領域は、近年、再生医療などに代表されるように、人々の健康に対する貢献が大いに期待されている研究分野である。一方、現在、わが国は、すでに高度高齢化社会へ突入しており、人口スペクトラムにあわせた医療対応、また労働力の維持が課題となりつつある。本ワークショップでは、このような社会情勢をふまえつつ、有識者による討議を通じて、疾患制御を目指す本研究領域の具体的な推進内容、関連技術の進展予測、および推進上の課題点を明らかにし、研究開発戦略の立案に資することを目的として開催した。

実施概要

平成18年12月27日（水）に、科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ「生体における細胞機能の特異性決定機構」を開催した。「幹細胞とNicheの相互作用」、「細胞の老化、および染色体の動態」、「ゲノムとエピゲノムによる遺伝子発現制御」の3セッションを設定し、2名のコーディネーター（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センターディレクター 西川 伸一氏、東京大学大学院医学系研究科 教授 宮園 浩平氏）の元、第一級の研究者より選出された13名の当該分野の有識者によって討議を行った。

討議内容の概要

各有識者から、疾患制御を最終目標として15年程度以内の研究開発プロセスを提案してもらい、討議を行った内容を整理した。「生体における細胞機能の特異性決定機構」領域を推進する上での論点として、「幹細胞の定義の必要性」、「国外の幹細胞研究について」、「我が国の幹細胞関連研究のレベル」、「再生医療の安全性を確保するための取り組み」、「今後の幹細胞研究のあり方」、「癌幹細胞」、「細胞老化の概念」、「細胞周期に関わる分子」、「環境と老化」、「老化研究の今後のアプローチ」、「老化研究の意義」、「エピジェネティクス推進で期待される効果」、「エピジェネティクスの意義」、「エピジェネティクスの進展状況」、「国外におけるエピジェネティクス関連の動向」、「エピジェネティクスと低分子化合物」、および「エピジェネティクスの振興」といった項目が挙げられた。さらに、研究を推進する上での制度整備など総括的な論点として、「Ethics, Social, Legal Issues (ESLI)」、「トップダウン研究のアクションプラン」、「ケミカルライブラリーの利用性」、および「今後の生命観とライフサイエンス」が挙げられた。

まとめ

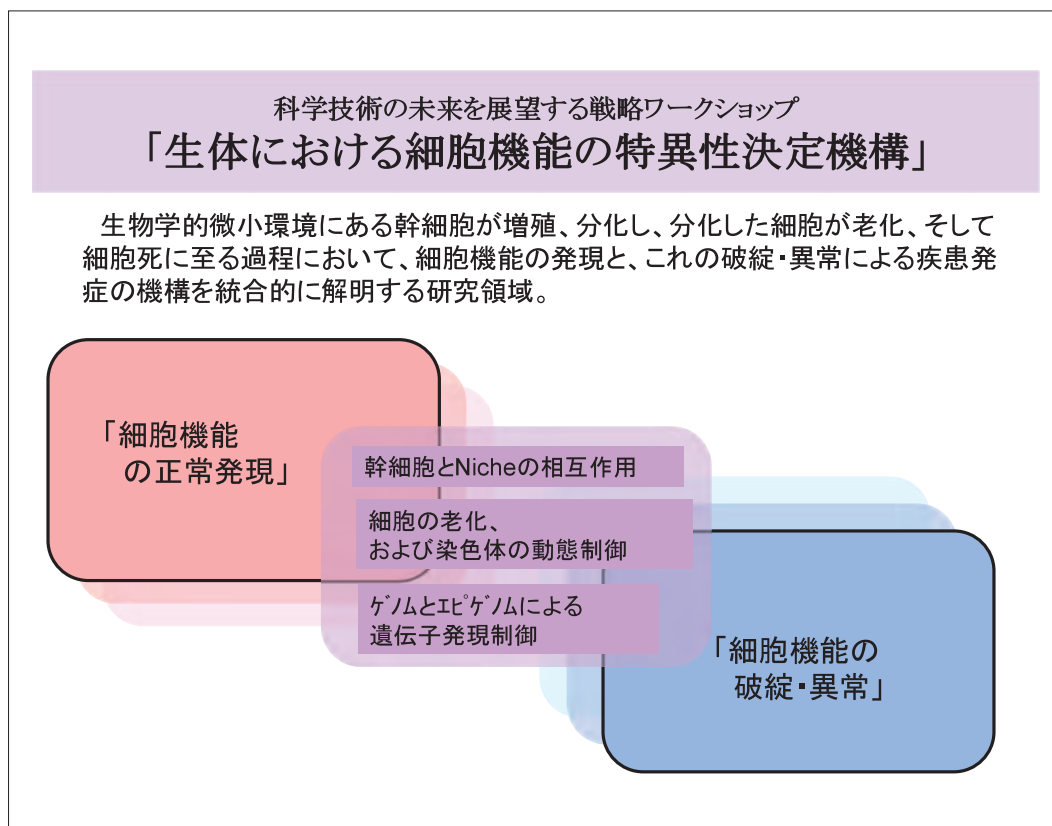
本ワークショップの討議の結果、疾患制御に向けた15年程度以内の「生体における細胞機能の特異性決定機構」領域において、特に5～7年の基礎研究フェーズの推進戦略の構成要件として、①幹細胞の自己複製能、②ゲノム安定性と細胞周期チェックポイント、および③細胞老化が確認された。これらを包含する細胞生物学の進展を加速させるための研究アプローチとして④エピジェネティクスの重要性が再確認された。

また、基礎研究フェーズから前臨床試験へのシームレスな移行には、基礎研究推進過程において、個々の細胞の状態、機能が生体における組織・器官における機能をどのように発現させるのか、また、個々の細胞が幹細胞を頂点とする細胞階層の恒常性維持機構においてどこに位置づけられるのか、といった観点が重要である。この研究領域の展開によって、個体発生や生体恒常性維持の理解のみならず、再生医療の早期実現化、癌の再発防止策の創出、新規創薬試験系の提供、加齢に伴う疾患発症リスクの軽減策、体細胞リプログラミングによる新規細胞制御基盤技術の創出などがもたらされると期待される。

本ワークショップでは、研究領域「生体における細胞機能の特異性決定機構」の基礎研究フェーズの上記4構成項目を確認すると共に、その後の先進医療の実現にむけた課題点を抽出した。今後、研究開発戦略センターにおいて、“生体内における細胞恒常性の維持”を主軸に国外調査等をへて、具体的な研究開発戦略として、ふさわしい名称も含めて検討を進めていく。

引用文献

- 1) 2006年8月実施 科学技術振興機構 研究開発戦略センター 俯瞰ワークショップ（ライフサイエンスの基礎的な研究分野）報告書 印刷中



目 次

1. はじめに	1
2. ワークショップ概要	2
3. 各討議者からの研究領域の提案	4
3.1. 「幹細胞とNicheの相互作用」	5
提案1-1: 「幹細胞と個体」	5
提案1-2: 「組織自己修復能力活性化と幹細胞移植による臓器再生」	7
提案1-3: 「統合幹細胞」	9
提案1-4: 「幹細胞制御法の開発と疾患治療への応用」	12
提案1-5: 「幹細胞生物学研究のボトムアップ」	14
提案1-6: 「人工万能幹細胞の医療応用」	16
3.2. 「細胞の老化、および染色体の動態」	18
提案2-1: 「ゲノム・環境相互作用」	18
提案2-2: 「細胞運命を決定する遺伝子発現の生体内イメージング」	20
提案2-3: 「組織恒常性維持機構の解明」	22
提案2-4: 「ゲノムを守る」	24
3.3. 「ゲノムとエピゲノムによる遺伝子発現制御」	26
提案3-1: 「細胞機能制御体系の理解から21世紀医療の実現へ向けて」	26
提案3-2: 「環境エピゲノム相互作用」	28
提案3-3: 「エピジェネティクス制御とエピジェノム解析に関する研究」	30
提案3-4: 「細胞記憶の確立、維持と破綻の分子機構」	32
4. 討議内容	34
4.1. 「幹細胞とNicheの相互作用」	34
4.2. 「細胞の老化、および染色体の動態」	35
4.3. 「ゲノムとエピゲノムによる遺伝子発現制御」	36
4.4. 「総合討議」	37
5. まとめ	39

1. はじめに

重要研究領域「生体における細胞機能の特異性決定機構」は、生物学的微小環境（以下、Nicheと呼ぶ）にある幹細胞が増殖、分化し、分化した細胞が老化、そして細胞死に至る過程において、細胞機能の発現と、これの破綻・異常による疾患発症の機構を統合的に解明することを目指す研究領域である。細胞生物学の基礎研究を主軸においた本研究領域は、近年、再生医療などに代表されるように、人々の健康に対する貢献が大いに期待されている。

本報告書は、重要研究領域「生体における細胞機能の特異性決定機構」の研究開発戦略策定に資するために平成18年12月に開催された「科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ」の内容をとりまとめたものである。ワークショップでは、「幹細胞とNicheの相互作用」、「細胞の老化、および染色体の動態」、「ゲノムとエピゲノムによる遺伝子発現制御」を討議の3本柱として、2名のコーディネーターのファシリテートの元、第一級の研究者より選出された13名の当該分野の有識者によって討議を行った。本書では、事前に討議者に作成依頼をした「研究領域提案シート」をベースに、ワークショップ当日の議論を反映させて、今後の当該研究領域の研究推進において重要と考えられる技術的課題、具体的な推進方策を整理している。

なお、本報告書におけるワークショップでの引用については、元の発言、図表を十分尊重したうえで、江口グループの判断において適宜、追加、削除、改訂などを行ったものである。

2. ワークショップ概要

研究領域「生体における細胞機能の特異性決定機構」の推進戦略策定の一環として、本ワークショップでは、わが国がトップダウンで進めるべき研究として、現在の研究の到達点の技術的到達点と将来の展望、研究開発の推進方法、本研究開発の投資意義（疾患制御への貢献の可能性）に関して討議を行った。ワークショップに先立ち、討議者には本研究領域のコンセプトに合致する具体的な研究領域を、提案シートに基づいて作成することを依頼した。ワークショップ当日は所属セッションで発表してもらい、全討議者で研究開発戦略を検討した。

【日時と会場】

平成18年12月27日（水）9時30分～19時

科学技術振興機構 研究開発戦略センター（東京都千代田区麹町）

【コーディネーター】

西川 伸一（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター ディレクター）

宮園 浩平（東京大学大学院医学系研究科 教授）

【討議者】

岡野 栄之	慶応義塾大学	医学部 教授
須田 年生	慶応義塾大学	医学部 教授
中内 啓光	東京大学	医科学研究所 教授
丹羽 仁史	理化学研究所	発生・再生科学総合研究センター チームリーダー
山中 伸弥	京都大学	再生医科学研究所 教授
石川 冬木	京都大学	大学院生命科学研究科 教授
原 英二	徳島大学	ゲノム機能研究センター 教授
平尾 敦	金沢大学	がん研究所 教授
正井 久雄	東京都臨床医学総合研究所	分子動態研究分野 参事研究員
石野 史敏	東京医科歯科大学	難治疾患研究所 教授
牛島 俊和	国立がんセンター	発がん研究部 部長
塩田 邦郎	東京大学	大学院農学生命科学研究科 教授
眞貝 洋一	京都大学	ウイルス研究所 教授

【オブザーバー】

松尾 泰樹（文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課 課長）

【スケジュール】

- 9:30～10:00 進行説明、挨拶、自己紹介、趣旨説明
- 10:00～12:00 セッション1「幹細胞とNicheの相互作用」
- 12:00～12:45 昼食、休憩
- 12:45～14:15 セッション2「細胞の老化、および染色体の動態」
- 14:15～14:30 休憩
- 14:30～16:00 セッション3「ゲノムとエピゲノムによる遺伝子発現制御」
- 16:00～17:00 総合討論とまとめ
- 17:00～19:00 意見交換会、解散

*所属、役職はワークショップ開催当時のもの、敬称略

3. 各討議者からの研究領域の提案

ワークショップに先立ち、各討議者には、各々の視点から研究領域の具体的な内容について、以下の点をふまえて研究領域提案シートを作成依頼した。ここでは、ワークショップ当日、3セッションで発表された提案の概要を示す。

(提案シート作成における留意事項)

- ・ 我が国が国費を投資するトップダウン型の研究を行う意義を記述する
- ・ 細胞の機能、状態の制御機構の理解から疾患制御（診断、治療、予見、予防）に向けた貢献を明確にする
- ・ 研究シーズから疾患制御へ直接的に貢献する提案が理想だが、トランスレーショナルリサーチを支援するなど、間接的な貢献も対象とする
- ・ 疾患制御への貢献が顕在化する時期としては、研究開始後15年程度以内とする
- ・ 投資意義はScienceにとどまらない、疾患制御への貢献、社会ビジョンの実現などについて触れる
- ・ 研究領域と研究課題の関係は、研究プログラムと個人研究者の研究テーマと同義である

表1 各討議者からの研究領域提案

セッション	提案研究領域名
セッション1 「幹細胞とNicheの相互作用」	1. 幹細胞と個体
	2. 組織自己修復能力活性化と幹細胞移植による臓器再生
	3. 統合幹細胞
	4. 幹細胞制御法の開発と疾患治療への応用
	5. 幹細胞生物学研究のボトムアップ
	6. 人工万能幹細胞の医療応用
セッション2 「細胞の老化、および染色体の動態」	1. ゲノム・環境相互作用
	2. 細胞運命を決定する遺伝子発現の生体内イメージング
	3. 組織恒常性維持機構の解明
	4. ゲノムを守る
セッション3 「ゲノムとエピゲノムによる遺伝子発現制御」	1. 細胞機能制御体系の理解から21世紀医療の実現へ向けて
	2. 環境エピゲノム相互作用
	3. エピジェネティクス制御とエピジェノム解析に関する研究
	4. 細胞記憶の確立、維持と破綻の分子機構

3.1 「幹細胞とNicheの相互作用」

セッション「幹細胞とNicheの相互作用」において、討議者から提案のあった研究領域を以下に示す。

提案1-1：「幹細胞と個体」

概要

幹細胞研究は、これまでも血液学を中心に医学生物学の重要な領域として研究が続いてきているが、ヒトES細胞樹立、クローン動物の誕生を契機として、その注目度は近年、格段に高まっている。例えば、国際幹細胞研究会議の成功、Cell PressがCell Stem Cellを刊行するなどの動きにつながっている。また、ガンについても幹細胞の概念を適用することで、これまで見落としてきた問題が認識され、再発を未然に防ぐ新しい治療法の開発へつながる期待を生んでいる。このように、多様な広がりを見せる幹細胞研究を、従来のようにそれぞれの幹細胞についての個別の学問として進めるのではなく、広い範囲の研究者が興味を共有し、情報を交換する体制を取ることが今求められている。実際、EU FP6プロジェクト、European Consortium for Stem Cell Researchをはじめ、海外で広くこのような方向での新体制がスタートしている。一方、我が国では、精子幹細胞からES様細胞、体細胞からES様細胞へのそれぞれリプログラミングの成功と言う画期的な研究成果をはじめとして、この分野のレベルは極めて高い。従って、今回の提案では幹細胞と個体の関係を研究することで、この分野を更に進展させ、様々な疾患の克服に繋がりたいと考えている。

本領域において具体的な研究内容としては

- 1) プログラムとリプログラム
- 2) 幹細胞とガン幹細胞
- 3) 幹細胞と個体

を中心に推進するが、結果として、それぞれ

- 1) 様々な変性性疾患の細胞治療法の開発
 - 2) ガンの幹細胞治療
 - 3) ヒトES細胞を用いた新しい疾患モデルの開発と創薬支援システムの完成
- などの成果が予想される。

本領域を推進する意義

幹細胞研究の裾野は広く、新しい細胞治療の開発にとどまらず、疾患原因の同定、ガンの幹細胞の同定など疾患制御への貢献は大きい。

現在、世界中でStem cell instituteが林立する状況であるにも関わらず、日本は再生医学にあまりにもこの研究領域を固定しており、ここで新しく本来の幹細胞研究へと解放することは重要である。現状では、我が国には、ガンの幹細胞に関してはほとんど研究者がいないと思われるが、それ以外は様々な分野で多くの優れた研究が進んでおり、前臨床段階までに限って言えば、基礎から応用研究まで層が厚い。

我が国が特に強い分野を挙げると、

- 1) リプログラミング
- 2) 中枢神経系の疾患に対する細胞治療に関する前臨床研究
- 3) ES細胞の維持と分化に関する研究
- 4) 組織幹細胞の同定と分離に関する研究
- 5) 幹細胞ニッチに関する研究

がある。

がある。

日本の幹細胞研究は現在のところ、そのレベルは極めて高い。また、既に様々な他分野の研究分野で別々に研究されているが、このままでは、幹細胞という視点が弱化し、この分野の活性低下が危惧される。従って、幹細胞研究というイニシアチブが必要ではないかと考える。なお、国外では、カリフォルニア州で300億円が投資された幹細胞研究所、ケンブリッジ幹細胞研究所、韓国Cha幹細胞研究所など、今年だけでもこの分野の研究所が林立するという状況で、多くの研究費が投下されている。

研究推進方法

最も重要なのは、ネットワークを形成して、様々な交流を図ることである。特にアジア全域を視野に入れた若手研究者の定期的教育、国際協力などもこのネットワーク範囲とすることが重要である。また、既にスタートしているリーディングプロジェクト研究なども統合することが望ましい。その上で、先にあげた3分野について、大型の個人研究について提案を公募する。

具体的な研究課題例

- 1) 幹細胞の制御
- 2) リプログラミング
- 3) 個別ガンの幹細胞の同定
- 4) 幹細胞と個体（ニッチも含む）

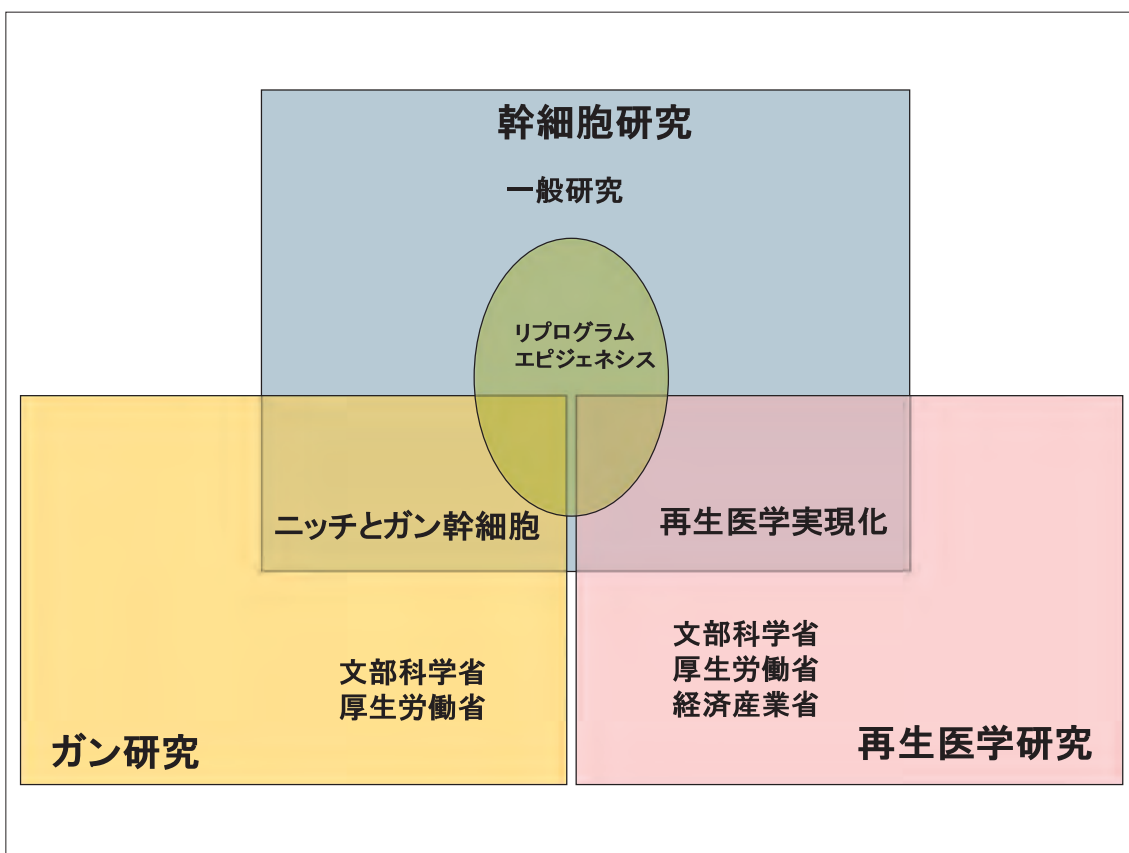


図1 提案「幹細胞と個体」説明図

提案1-2：「組織自己修復能力活性化と幹細胞移植による臓器再生」

概要

損傷した中枢神経系をモデルとして、二つの再生医療戦略の達成にむけた研究領域について提唱する。

① 組織自己修復過程の活性化：

Phase 1：5年（中枢神経系の場合）

- 組織自己修復の素過程の理解とその制御のシグナルメカニズムの解明
- 上記の知見に基づく創薬の標的分子の探索と同定

Phase 2：10年

- 上記で想定された標的分子の構造情報等に基づいた創薬（5年）
- 上記で開発された薬剤による前臨床研究

② 幹細胞移植：

Phase 1：5～10年；幹細胞移植に用いる細胞ソースの開発

- ヒト体性細胞由来多能性細胞、臨床グレードのヒES細胞、クローン胚由来ES細胞の開発
- 上記細胞の特定細胞への分化方法と制御メカニズムの解明

Phase 2：5～10年；Phase 1と併行して進める。Phase 1で開発された細胞及び既存の細胞を用いた前臨床研究（各々の疾患（モデル動物）に対して移植すべき細胞ソースと調整法の検討、移植時期・方法の検討、機能回復のメカニズムの解明、移植された細胞の生体内分布のin vivoイメージング方法の開発とそれを用いた検討、組織工学的手法および薬剤と細胞移植の併用、発生工学的手法を用いた霊長類疾患モデルの開発、腫瘍原性・炎症及び免疫拒絶惹起等を含めた安全性の検討）

Phase 3：後半10年Phase 2までをクリアした疾患・細胞の組み合わせにつき、臨床研究を行う

本領域を推進する意義

- ・ 疾患制御への貢献：成人中枢神経系のような再生能力の低い臓器においても、幹細胞が存在することが示されている。また、中枢神経系に損傷を加えることにより幹細胞の増殖が誘導され、部分的ながらニューロン新生がおきることも明らかになっている。この過程は、内在的な組織修復過程であり、正常発生過程を模倣するプロセスである。それ故、幹細胞移植に加えて、内在性幹細胞の活性化を含む組織自己修復能力活性化が中枢神経系の重要な再生戦略となる。これは、他の固形臓器の再生戦略を考える上でも優れたモデルシステムになるものと確信する。
- ・ 我が国が行う必然性：我が国では、基礎研究が優れているものの、応用面に弱いという一般的な傾向の反省から、国策的なトップダウンプロジェクトが極端に応用研究にシフトし、基礎研究の国際的競争力の低下の危機を招いている。今後はこの両方をサポートすることが必須であり、基礎から応用に繋がる幅広い視野に立った研究の長期的なサポートが必要である。
- ・ 国外の情勢：アジア諸国（シンガポール、韓国、台湾、中国、タイなど）では国策として再生医学・幹細胞研究が推進されている。アジア諸国では、基礎研究よりも臨床への応用面に力を入れている傾向があるが、今後無視できないパワーを発揮するものと考えられる。米国では、基礎研究に強い国際的な競争力を有しているのみならず、ヒト胎児由来神経幹細胞を用いた臨床研究がFDAで承認され実施がスタートされている。ヒトES細胞を用いた脊髄損傷を標的とした臨床研究も2007年中に承認される見込みである。米国のヒトES細胞研究は新規の細胞樹立等は連邦政府予算を使うことが認められていないが、

Howard Hughes Medical Institute 等の Private fund や California 州 を 特 区 と し た Proposition 71 により莫大な研究資金が提供されている。

研究推進方法

幹細胞移植に用いる細胞ソースの開発や臨床研究については、公共性をより明確なものとするためにトップダウン型のグループ研究とすべきである。また、トップダウン型の研究にも公募等のボトムアップ的な仕組みを組織自己修復の素過程の理解とその制御のシグナルメカニズムの解明などの研究は、個人研究ベースでもよいが、情報の共有等のコンソーシアムの形成が望まれる。

具体的な研究課題例

- ・ 小型霊長類を用いた発生工学的手法による疾患モデルの開発
- ・ 内在性幹細胞活性化による臓器再生
- ・ ヒトES細胞、多能性細胞の開発とこれを用いた再生医学研究

損傷脳における内在性幹細胞の活性化と神経再生

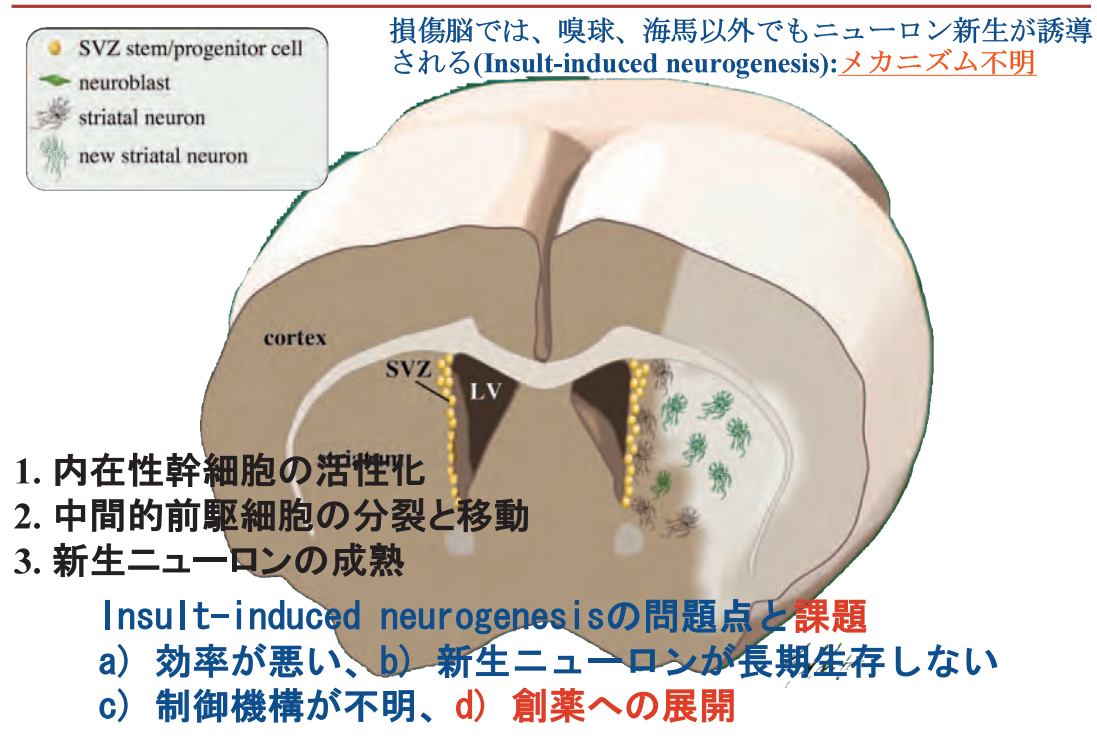


図2 提案「組織自己修復能力活性化と幹細胞移植による臓器再生」 内在性神経幹細胞についての説明図

提案1-3：「統合幹細胞」

概要

1) 「統合幹細胞」というのは以下の分野を包含する研究分野で、科研費特定領域の「統合がん」や「統合脳」のように大きな括りをする必要がある。現在、文部科学省のLeading Project (LP) や厚生労働省の再生医療研究が進行しているがその位置づけをも明確にする。

Embryonic stem cells
Pluripotency
Germline stem cells
Tissue-specific stem cells
Stem cell differentiation
Epigenetics
Genome reprogramming
Cancer stem cells
Stem cell niches
Nuclear transfer technology
Therapeutic applications
Stem cell research policies
Ethical issues
Technical or resource-based innovations

2) 各幹細胞研究を、基礎、前臨床、臨床研究と区分し、5年毎に各項目で目標を設定し直す。

Phase 1 (5年)：多くの研究に研究費を投下し、研究基盤を形成する

Phase 2 (5年)：世界水準から見て十分な競争力のある研究を選択する

Phase 3 (5年)：優れた研究を重点的にサポートする

3) therapeutic applicationsとしては下記 (i)-(iii) のような項目が対象となるが、特定領域が基礎研究、文部科学省LPや厚生労働省の再生医療研究が応用研究という位置づけを明確にすることが重要である。

i) 再生医療：造血、血管研究のような比較的应用が早い領域と肝臓、腎臓のように応用が遠い領域を区別する。ES研究のサポートが必要である。

ii) 癌治療：がん幹細胞の概念が治療法を変えうるかどうか、この5年のうちに集中的に検討する必要がある。

iii) 遺伝性疾患：現在、直面している遺伝子治療研究の問題点を整理し、breakthroughを図る。

本領域を推進する意義

我が国におけるES研究、組織幹細胞研究のレベルは高く、世界をリードしうる実力をもつ。国外でも、100に近いStem Cell Instituteが創設され、活動が開始している状況から、ここ1-2年のうちに「統合幹細胞」研究スタートさせる必要がある。Top-downで限られた研究室に大型研究費を投じるよりも、競争的公募研究を基盤にする。一方、トータル15年くらいかけて、新しい研究を創出する。疾患制御を最終目的としながら、基盤研究を強くする。ユニークで真に強いシーズをつくる必要がある。幹細胞治療は、目下治療法がない疾患に対する究極の手段であることは異論がない。器官再生あるいは器官形成は、最終目標ではあるが、これを短期間の研究達成目標としない。

具体的には以下のことが考えられる。

- 1) 幹細胞を含む細胞移植による血液疾患、表皮欠損、糖尿病、一部の神経筋疾患（パーキンソン、筋ジストロフィーなど）などの治療開発
- 2) 肝硬変、肺繊維症などFibrosisの抑制と正常組織の回復促進
- 3) がんに対する免疫療法
免疫細胞移植に置いてもin vitroにおける幹細胞操作が前提となる。
- 4) がんに対する新しい治療戦略
Total cell killからがん幹細胞を標的とする治療への変更を検討する。
分化誘導療法を再検討する。
- 5) 血管新生制御
血管抑制によるがん、炎症の制御を検討する。
血管新生促進による虚血性疾患の治療法の創出をめざす。
- 6) 遺伝子異常疾患に対する遺伝子治療の開発
- 7) ヒトES細胞から誘導したヒト細胞株を用いた創薬
ことに、患者核移植ES細胞由来の細胞の解析は、病態の理解に有用である。
ここでもES細胞による組織形成を近距離の目標におかない。
- 8) 社会ビジョン：ひとのもつ再生能力に関する洞察を深化させる。
単に器官の置換を目標とするのではなく、「代償」や「精神的再生」というコンセプトを導入し、生活の質（アメニティ）を重視した生命観を検討する。

研究推進方法

- 1) 国際幹細胞学会（ISSCR）やCell Stem Cellを通して、国際連携を深める。
- 2) 外国人研究者を積極的に招聘する。
- 3) 理研CDBは、発生生物学の領域で、すでに国際的に高い評価を受けているが、幹細胞研究をより強化するため、大学との連携を深め、若手研究者を育成する。

具体的な研究課題例

- 1) 「統合幹細胞」総括班（シンクタンク）
統合幹細胞の各研究、LP、他省庁の再生医学研究、民間の研究を評価し、橋渡しをはかるworking groupをつくる。
- 2) 幹細胞倫理検討プロジェクト
幹細胞技術開発／適正化プロジェクト

「統合幹細胞」構想

科学と技術をいったん区別したのち融合させる。

＜科学＞

総括班：評価と橋渡し

幹細胞

生殖細胞

遺伝子情報デコード

細胞外環境

Epigenetics



(幹細胞研究シンクタンク)

＜技術＞

文部科学省・再生医療の実現化プロジェクト(LP)

幹細胞技術開発(適正化)プロジェクト

幹細胞倫理検討プロジェクト

厚労省科研費など

前臨床研究 (Clinical Research Center)

図3 提案「統合幹細胞」説明図

提案1-4：「幹細胞制御法の開発と疾患治療への応用」

概要

Phase 1： 5年 幹細胞の分化と自己複製を制御する外的・内的因子の解明

初期化機構の解明と体細胞から幹細胞を作出する技術開発

幹細胞の分離同定法の開発

幹細胞の増殖と自己複製を制御するニッチ因子の解明

幹細胞のコミットメントの機構解明

幹細胞から特定機能細胞の分化誘導法の開発

臓器レベルでの再生技術の確立

がん幹細胞の同定と病態の解析

Phase 2： 5年 幹細胞の分化と自己複製の制御機構の理解に基づく各種疾患の病態解析ならびに治療法の開発

幹細胞の分化・増殖制御法の開発

幹細胞あるいはニッチに問題があると考えられる疾患の病態理解と治療モデルの開発

GMP基準の幹細胞の準備とセルプロセッシング技術の開発

がん幹細胞を標的とした分子療法の開発

Phase 3： 5年 臨床へのトランスレーション

各種前臨床試験

臨床試験

本領域を推進する意義

- ・細胞を対象とした研究が主体であるため研究成果が臨床応用に直結する可能性が高い領域である
- ・臓器不全症、老化、がん、変性疾患等、幅広い疾患に対する根本的治療法を提供する
- ・高齢者のQOLの向上と人的資源の確保
- ・我が国は世界有数の高齢者社会である
- ・トランスレーショナルリサーチ（TR）体制を補強する良いチャンスを提供しうる
- ・我が国の研究レベルが世界のトップレベルにある分野である
- ・幹細胞研究に対しては世界的に巨額の投資がなされていて、現状では知的所有権で大幅な遅れをとる可能性大である

研究推進方法

各種幹細胞に共通な機構の解明が必須である。したがって、拠点を形成して横のつながりを強化することが重要となる。動物施設、FACS施設などに加えTR病院などが整っている方が効率的に研究を進められる。ある特定の領域を対象にしてTRまで対応可能な拠点を築くことは、モデルケースを提供すると言う意味でも重要である。

具体的な研究課題例

- ・幹細胞創出法の開発
- ・幹細胞制御法の開発
- ・幹細胞治療法の開発

再生医療の実現に向けて重要な研究課題

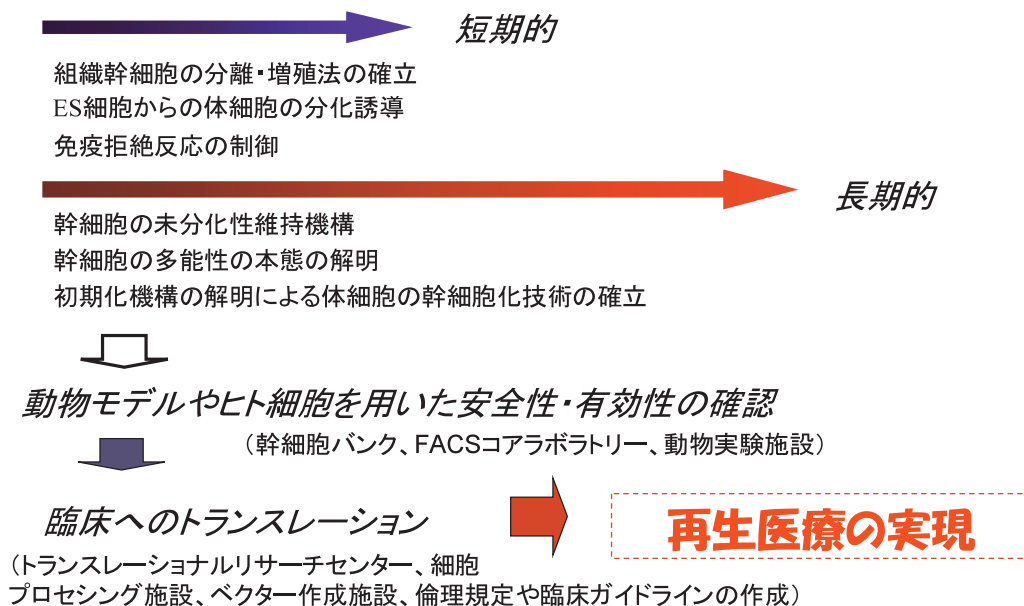


図4 提案「幹細胞制御法の開発と疾患治療への応用」説明図

提案1-5：「幹細胞生物学研究のボトムアップ」

概要

幹細胞研究が、細胞移植治療、成体内再生誘導による疾患治療、癌制御、さらにはヒト成熟分化細胞のソースとして薬剤開発を支援するという間接的貢献を含め、様々な疾患制御に貢献することは疑いない。現在、胚性幹細胞ならびに成体幹細胞研究が、それぞれが目標とする疾患制御に向けて行われている。しかし、それぞれの研究が目に見える形で疾患の診断、治療、予防に貢献する必要はないと考える。そのような研究だけを促進して、本当に目標は達成出来ない。そもそも、ES細胞研究は、その発端から「再生医学」を目指したものではなかったが、その研究の成熟とともに、このような目標設定が可能となった。マウスES細胞研究は応用研究ではなく、ヒトES細胞研究だけが応用研究である、というような狭隘な発想からは、未踏分野に乗り出し、その地を制圧するようなパワーは生まれないであろう。これから15年という長期計画を果しあるものとする為には、少なくとも最初の8年は、既に十分な目的指向性が確立されている幹細胞研究（例えばパーキンソン病や糖尿病の細胞移植治療）への投資に限らず、できるだけ裾野の広い幹細胞生物学の推進を図り、そこから生まれ得た成果から、その後の7年に新たに目的志向型プロジェクトを設定することが望ましいと考える。

本領域を推進する意義

現在日本の幹細胞研究は、基礎研究においては様々なレベルの高い研究が進められている。世界的に臨床応用に直結する研究が加熱する中、このような基礎研究の推進は、寧ろ日本の独自性として今後も維持されてよいと考える。一方で、将来的には当然臨床応用に直結する研究にも積極的に乗り出すことが必要であり、その為のプラットフォーム作り（制度・施設）を計画的に進める必要はある。

研究推進方法

既に十分な目的指向性が確立されている幹細胞研究（例えばパーキンソン病や糖尿病の細胞移植治療）については拠点型、裾野の広い幹細胞生物学研究推進には個人型が望ましい。また、個人研究から臨床応用研究への移行に備え、これを可能とする研究拠点を複数箇所に計画的に設置する。

具体的な研究課題例

- ・ 代表的疾患についての細胞移植治療の実現に向けた研究
- ・ 成体幹細胞の同定と解析
- ・ 多能性幹細胞の作成・維持・操作

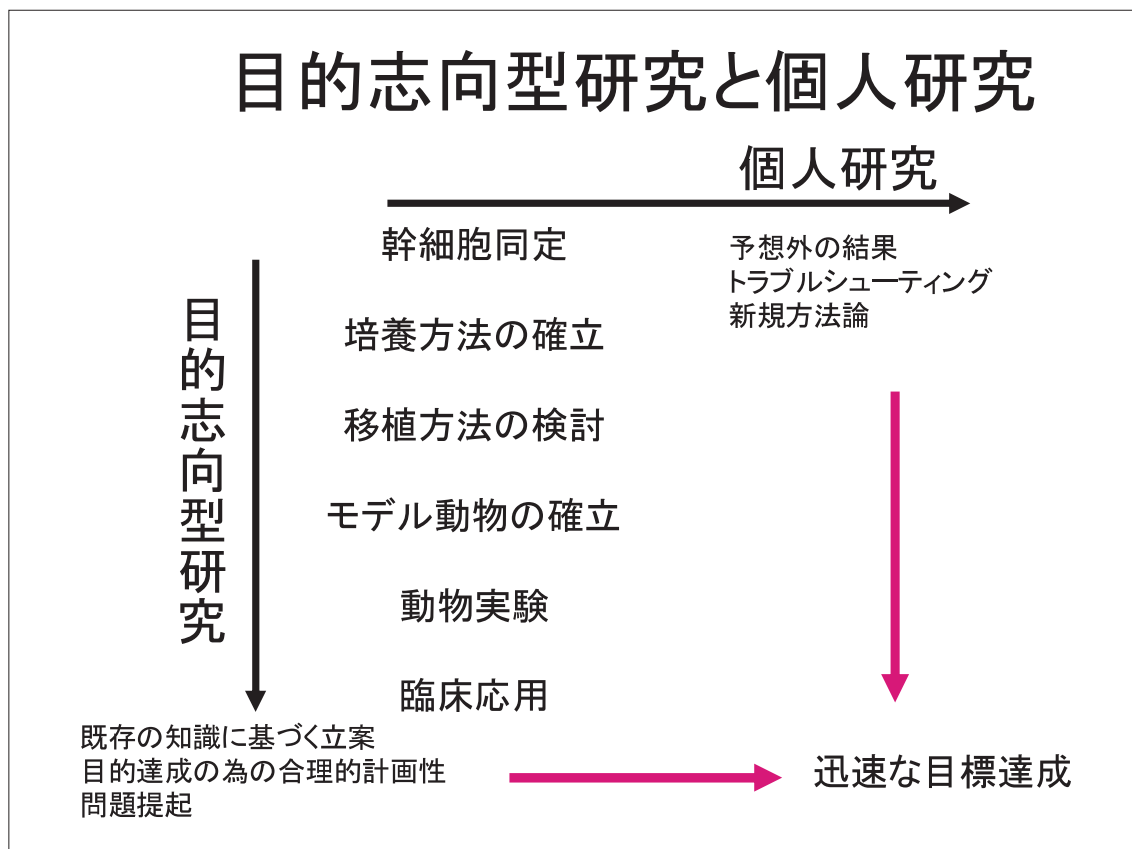


図5 提案「幹細胞生物学研究のボトムアップ」説明図

提案1-6：「人工万能幹細胞の医療応用」

概要

Phase 1 5年

「疾患モデル動物からの万能幹（iPS）細胞樹立と創薬応用」

「ヒト体細胞からのiPS細胞樹立」

糖尿病や神経疾患などのモデル動物（ラットやマウス）からiPS細胞を経て各種細胞を作り、薬効や毒性のスクリーニングに利用する。ヒト体細胞からiPS細胞を誘導する技術を確認する。

Phase 2 5年

「ヒトiPS細胞の創薬応用」

「ヒトiPS細胞の安全性向上」

様々な遺伝的、疾患的背景を持ったヒト体細胞からiPS細胞を経て各種細胞を作り、薬効や毒性のスクリーニングに利用する。レトロウイルスや原癌遺伝子を用いないiPS細胞樹立技術を確認する。

Phase 3 5年

「ヒトiPS細胞の再生医学応用」

脊髄損傷、若年性糖尿病などの患者自身の体細胞からiPS細胞を樹立し、細胞移植療法に利用する。

本領域を推進する意義

- ・本研究が完成すれば、各患者に対応した薬物治療や細胞移植療法（オーダーメイド医療）の実現に貢献できる。
- ・iPS細胞は我が国発の技術であり、知財面からも我が国が優位である。
- ・体細胞から万能細胞を樹立する技術としては核移植やES細胞との融合があるが、iPS細胞は卵子や胚が不要という点で、先行技術より優位である。
- ・iPS細胞のヒトへの応用は欧米との熾烈な競争になっており、知財面での優位を保つため集中的に研究を行う必要がある。

研究推進方法

ヒトiPS細胞の樹立や安全性の確保は個人研究として行い、分化誘導や創薬、再生医学への応用は複数のグループが共同して行う形態が望まれる。

具体的な研究課題例

- ・iPS細胞誘導を促進する低分子化合物の探索
- ・ヒトiPS細胞由来肝細胞を用いた薬物毒性検定
- ・ヒトiPS細胞由来神経細胞の脊髄損傷治療への応用

4因子による多能性誘導

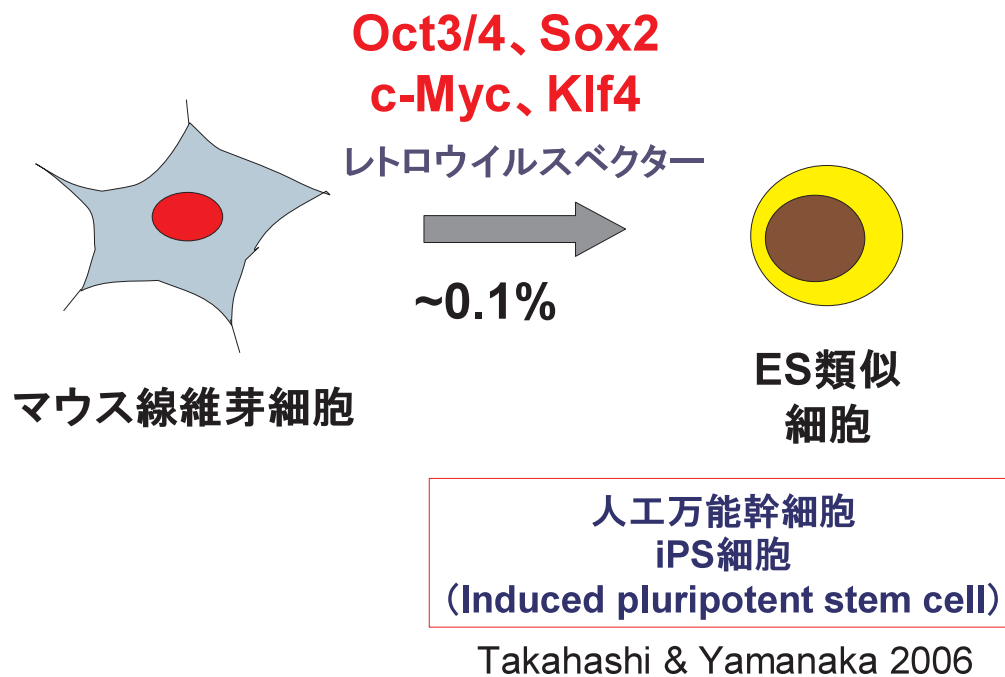


図6 提案「人工万能幹細胞の医療応用」におけるiPSの説明図

3.2 「細胞の老化、および染色体の動態」

セッション「細胞の老化、および染色体の動態」において、討議者から提案のあった研究領域を以下に示す。

提案2-1：「ゲノム・環境相互作用」

概要

ゲノム情報が、DNA→RNA→蛋白質、すなわち、セントラルドグマによって情報変換され細胞や個体などの機能を具現化すること、そして、その総体としての個体が環境に作用することは周知の事実である。本研究領域では、ゲノムと環境の関係がそのような一方向性のものではなく、環境の変動（以下、ストレスと呼ぶ）がゲノムに作用することで、ゲノムのあり方を変える双方向性のものであることを検証する。そのようなゲノム・環境相互作用の存在から予想される生物学的帰結は、環境変化によるゲノム改変であり、それは、がん細胞の突然変異やエピジェネティックスを介した悪性化機構、個体内外のストレスによる老化機構、再生過程におけるエンドポイント設計、の解明・発展につながる。

Phase 1. 7年：さまざまな生物学的現象における逆行性ゲノム・環境相互作用の現象論と機構論の研究

想定される研究対象として、再生組織における幹細胞老化、悪性腫瘍の自律的悪性化機構、環境・ゲノム相互作用のシミュレーション、ミトコンドリア・核ゲノム相互作用、ゲノムに影響を与える環境因子（細胞存在環境中の酸素濃度、炭素源、窒素源、温度など）

Phase2. 5年：Phase 1で研究された特に注目される研究領域における標的分子をもとにした応用展開研究

本研究領域では、分子生物学、細胞生物学などの一般的なゲノム科学の他に、栄養学、代謝学、コンピューターシミュレーション、いわゆるシステム生物学、分子進化学などの多様な領域の支援・共同研究が不可欠である。

本領域を推進する意義

今後数十年のあいだに、1 遺伝子、1 蛋白質の機能異常ではなく、多数の分子からなるシステムがいかに自律的に機能を変化させるか、そして、それを阻止あるいは誘導するためにはどのような方法があるのかを明らかにすることに研究の焦点は移るものと思われる。幸い、我が国には、優れた生理学の伝統があり、また、大規模計算機などのハードを含めたシミュレーションに必要な研究環境が整っている。逆に、現時点においてこれらの優位性を利用して、あらたな研究領域の統合を行わないと諸外国に著しくおくれをとるものと危惧される。

研究推進方法

個人研究を基盤とするものの、異分野の交流・研究分野の新規合成が容易となるシステムを整えることが重要である。

具体的な研究課題例

- ・環境栄養源とその利用がいかにがん細胞の悪性化に関わるか
- ・細胞の老化の原因となる「酸化ストレス」の実態
- ・中立的突然変異集団構造の進化における役割

さまざまなストレスにより細胞老化が誘導される

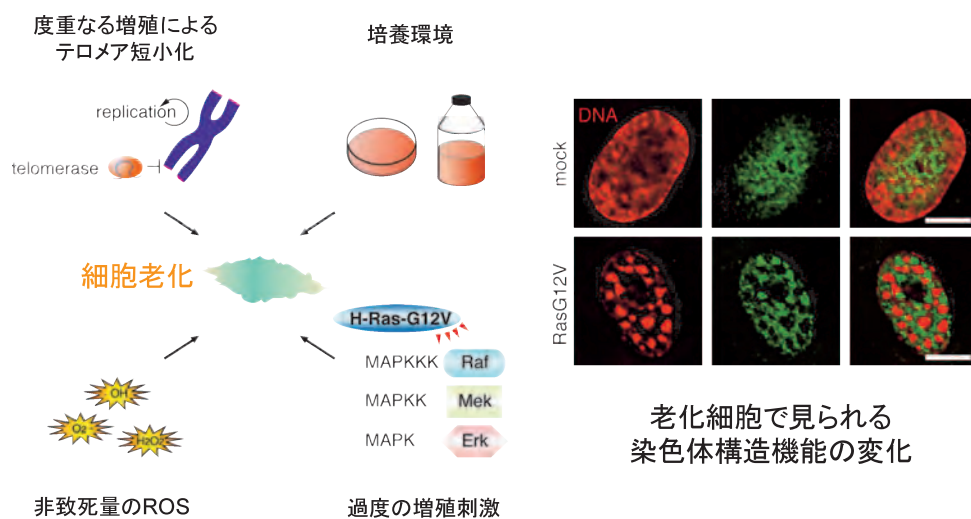


図7 提案「ゲノム・環境相互作用」における細胞老化の説明図

提案2-2：「細胞運命を決定する遺伝子発現の生体内イメージング」

概要

Phase 1（7年）

細胞運命（幹細胞性の維持、細胞分化、細胞老化、細胞死）に係わる遺伝子群の発現をマウスの生体内においてリアルタイムにイメージングすることを目的とした遺伝子改変マウス（可視化マウス）を作成する。作成した可視化マウスを用いて、細胞運命の決定が哺乳動物の一生（個体発生、成長および老化）の過程でどのように決定されるのかを解明する。更に、作成した可視化マウスを様々な疾患モデルマウス（遺伝子改変マウス等）と交配させることで、疾患と細胞運命の関係を明らかにし、疾患制御のためのストラテジーの構築を目指す。

Phase 2（3年）

マウスモデルで得られた結果がヒトにおいても同様に起こっているかどうかを明らかにするために、可能な限り多くのヒトの臨床サンプルを用いて細胞運命に係わる遺伝子発現と疾患との関係を検討する。

Phase 3（5年）

細胞運命の決定異常を癌や老化の診断指標に用いる可能性について検討する。更に、可視化マウスを用いて細胞運命の異常を修復する薬剤のスクリーニングを行い、癌や老化関連疾患などの予防や治療法の確立を目指すことで高齢化社会を迎える我が国の国民の健康維持に貢献する。

本研究領域を推進する意義

これまで培養細胞を用いた研究から細胞運命の決定に係わるシグナル伝達や遺伝子の存在が明らかにされてきた。しかし、それら細胞運命の決定に係わる重要な出来事が生体内において、いつ？どこで？どの程度？起こっているのかについては殆ど明らかにされていない。このため、哺乳動物であるマウスをモデルにして、細胞運命を生体内でリアルタイムにイメージングすることは生命現象の統合的理解のみならず疾患発症の原因究明ならびに疾患制御の実現に必須と考えられる。このような研究は国内外を通して殆ど報告が無く我が国において早急に行う必要があると考えられる。

研究推進方法

（グループ研究かつネットワーク形成型）

対象となる遺伝子が多岐にわたるため、個人研究には向かない。グループ研究とし、かつ、全ての研究グループの研究結果を共有して研究の効率化を図るためのネットワーク形成が不可欠と思われる。

具体的な研究課題例

- ・ 幹細胞特異的遺伝子群の生体内発現動態の解明と疾患制御への応用
- ・ 細胞老化関連遺伝子群の生体内発現動態の解明と疾患制御への応用
- ・ アポトーシス関連遺伝子群の生体内発現動態の解明と疾患制御への応用

細胞運命を決定する遺伝子発現の生体内イメージング

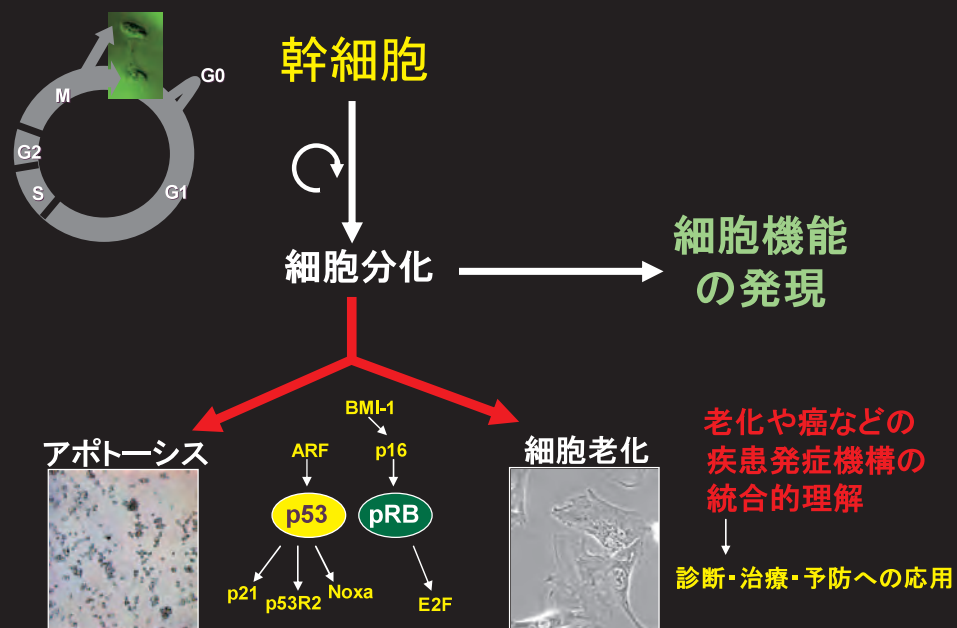


図8 提案「細胞運命を決定する遺伝子発現の生体内イメージング」説明図

提案2-3：「組織恒常性維持機構の解明」

概要

生体内の組織は、幹細胞を頂点とした階層構造により成り立っている。幹細胞から新しい細胞の供給を受けることによって、細胞の置き換えが起こり、組織としての機能を維持することができる。幹細胞が個体の生涯にわたって、新しい細胞を供給し続けるためには、この恒常性を維持する機構が必要であり、その破綻が、組織の機能障害や加齢に伴う機能不全、いわゆる老化につながる可能性がある。一方、無秩序に増殖し、個体を死に至らしめるがん組織においても、その源である“がん幹細胞”の存在が証明されてきた。このことは、がん組織でさえも、階層構造が存在し、ある種の恒常性の維持機構が存在することを示唆する。以上のことから、正常組織においてもがん組織においても、その恒常性維持機構を解明することは、高次の生体機能を理解する上で重要である。正常組織においては、この恒常性維持機構を、いかに質を保ちながら長く保つことができるか、一方がん組織においては、いかに恒常性を断ち切るかという技術を構築することが、疾患の治療、あるいは予防に大きく貢献する。本研究領域の目的に必要な期間として、正常幹細胞システムの維持のための標的分子の探索・効果確認を含む基礎研究のために5-10年、その後の標的分子活性薬剤の探索・臨床応用のため5-10年を目安とする。また、がん幹細胞の基礎研究として5-10年、その後のがんの診断、治療法の開発に5-10年を見込む。

本研究領域を推進する意義

本領域での成果として、第一に、内在性の幹細胞の賦活化あるいは機能維持に寄与する。それは個体としての抗老化というより、組織幹細胞賦活化による各組織の機能低下の防止である。本研究が花開いた暁には、高齢化社会において、人が快適に生活できることに貢献し、社会の生産性向上に寄与できると考える。一方、がん幹細胞に関する知見は、医学的側面から、診断、治療に期待度の高い領域であることは議論するまでもない。トップダウンによる施策により、研究の推進が必要であると考えられる。

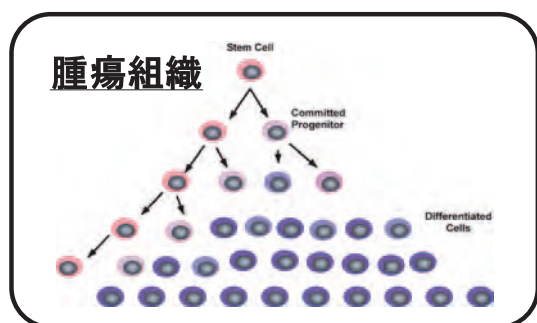
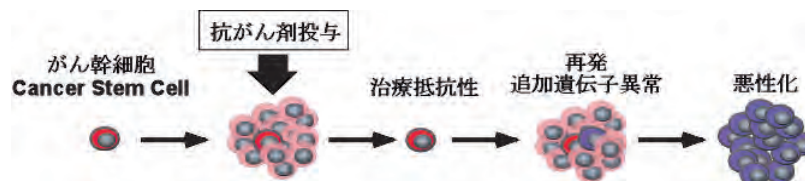
研究推進方法

本研究領域は、基礎分野の蓄積であるため、基本的には個人研究、あるいはグループ研究が適当である。しかし、研究の成果により、その臨床応用が必要となれば、多くの施設を含むネットワーク研究が必要だと思われる。

具体的な研究課題例

- ・ 幹細胞自己複製機構
- ・ 細胞老化
- ・ がん幹細胞

がん幹細胞の概念



がんの発生



がんの起源と正常幹細胞

・多段階遺伝子変異

がんの階層構造

がんにも正常と同じような階層構造は本当に存在するのか

・遺伝子変異は同じ ➡ エピジェネティック

・遺伝子変異が追加する可能性??

図9 提案「組織恒常性維持機構の解明」における、がん幹細胞説明図

提案2-4：「ゲノムを守る」

概要

ゲノムを安定に維持し、次世代に誤りなく伝搬することは、細胞および個体の安定な遺伝的継承に必須である。老化の過程で著しくその頻度が上昇するがん細胞においては、この過程に欠損が生じ、一般的にゲノムの不安定性が著しく増加している。ゲノムの安定維持には、複製、組換え、修復による、ゲノムの恒常性維持、忠実な増幅、そして正確な分配がその基盤となる。本領域では、幹細胞、体細胞、生殖細胞などの種々の細胞系列における複製、組換え、修復、分配の連係によるゲノム安定性維持、すなわち「どのようにしてゲノムを守っているか」の分子機構を解析し、その共通性と特異性を解明する。さらに、老化の過程とこのシステムの変動がどのように関連しているのか、あるいは老化病ともいえるがん細胞におけるゲノム安定性維持機構の破綻と異常の分子基盤を明らかにし、これを利用し、ゲノム安定性の異常を簡便にモニターするマーカーの開発、ゲノム安定性維持の破綻を利用したがん細胞を特異的に除去するための分子標的を同定する。創薬探索のために、ゲノム安定性維持に関与する因子の、酵素活性、他の因子との相互作用などに基づいた簡便な活性測定系を開発する。これを用いて、標的因子の活性を阻害あるいは活性化する低分子化合物、ペプチド、アプタマーRNAなどの包括的なスクリーニングを行う。最終的には、同定された化合物の、新規制がん剤として可能性を、細胞レベル、個体レベルで検定し、臨床試験に供する。

Phase 1（7年）種々の細胞系列におけるがん細胞におけるゲノム安定性維持の分子機構の解明

Phase 2（4年）ゲノム安定性をもたらす因子を標的とした制がん剤の開発（1）：

化合物のスクリーニングと構造的基盤の解明

Phase 3（4年）ゲノム安定性をもたらす因子を標的とした制がん剤の開発（2）：

化合物の最適化、生物学的効果の検討

本研究領域を推進する意義

老化は生物には避けられない現象である。種々の病気に対する治療法が発達した結果、日本人の寿命は伸びた。一方、がんの発症は、年令とともに指数関数的に増加し、いわば老人病であるとも言える。老化にともない、細胞のゲノムの「傷」が蓄積し、その結果がん細胞が生じることを考えれば、老人社会の日本にとってがんは最後の疾患となると予想される。したがって、がんは、現在我が国における主要な死亡原因であり、早期発見、早期治療により、今後さらに多くの国民が健康で幸せな老後の生活をおくることが可能になる。がん細胞の代表的特徴は遺伝的不安定性の増加であり、この分子基盤の全貌を明らかにし、種々のがんの特異的な遺伝的不安定性の要因を迅速に診断し、特異的な分子を標的とした新規制がん剤の開発を行うことは、新しいがん治療法の開発のアプローチとして重要である。遺伝的安定性維持は、染色体複製、組換え、修復、分配などの連係による細胞周期制御がその分子基盤となる。我が国では、歴史的にこれらの分野では世界をリードする研究が行われており、今後も重点的な支援により、そのリードを継続するという意味でも投資の意義がある。既存研究では、染色体制御、クロマチン制御による細胞周期制御機構の一般像を解明することを目標としているが、本提案では、種々の細胞系列、老化細胞あるいはがん細胞におけるゲノム安定性維持の機構を比較し、さらにそれをもとにして新規癌診断、制がん技術の開発を行うことを目標とすることが異なっている。基礎研究の成果から疾患の制御への応用を迅速にすすめるために、国外ではすでに、基礎研究者が、新規創薬のリード化合物の探索を行うことができるようなシステム作りがすすめられており、我が国でもそのような体制をとることが急務であると考えられる。

研究推進方法

本領域の研究推進のためには、複製、組換え、修復、分配、さらにクロマチン制御など広い研究分野の研究者の参画が必要である。したがって、本領域は、選ばれた特に優れた個人研究と、特定領域研究タイプのグループ研究の二本立てで推進する。Phase 2の研究の推進のためには、化合物ライブラリー、スクリーニングシステムなどの重点的整備が必要であり、そのような拠点を設定してそこを中心に推進する。また、Phase 3にむけて、標的分子の構造的基盤の解明のサポートシステムを構築する。Phase 3の化合物の最適化、制がん効果の検証においても、構造/化学チームと生物学的アッセイチームが連係して研究を効率よくすすめられるような拠点を設定して遂行する。

具体的な研究課題例

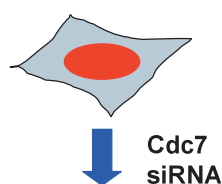
- 1 複製フォーク因子によるゲノム安定性制御の分子機構の解明
- 2 ゲノム安定性維持制御因子の正常細胞とがん細胞における機能の網羅的解析
- 3 ゲノム安定性維持制御因子の酵素活性を指標とした活性測定システムの構築

染色体制御因子は、新規制がん剤の標的となりうる： 複製フォーク制御キナーゼCdc7を例にして

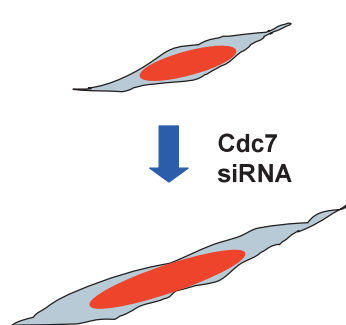
がん細胞 (HeLa, U2OS)

正常二倍体繊維芽細胞

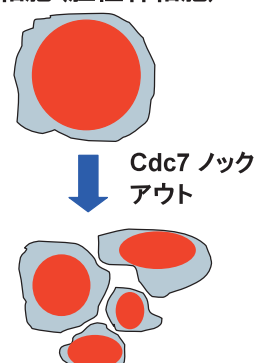
ES細胞 (胚性幹細胞)



Postmitotic cell death
(+mitotic catastrophe)



細胞死は起こらない



p53依存性細胞死

- 重要なチェックポイントメダイエーターキナーゼChk1の発現抑制によっても同様の差別的効果が観察される。
- 他の複製フォーク因子の抑制によってもがん細胞の効率よい細胞死が観察される。

「生体における細胞機能の特異性決定機構」

正井久雄(東京都臨床研)

図10 提案「ゲノムを守る」における制がん剤の標的としての染色体制御因子に関する説明図

3.3 「ゲノムとエピゲノムによる遺伝子発現制御」

セッション「ゲノムとエピゲノムによる遺伝子発現制御」において、討議者から提案のあった研究領域を以下に示す。

提案3-1：「細胞機能制御体系の理解から21世紀医療の実現へ向けて」

概要

Phase 1. 1-10年 細胞機能のエピジェネティック制御体系の理解

- ・細胞機能の理解には生命活動には、未知の部分の多い重要なエピジェネティック変化を同定しその分子的基盤の解析を進めることに重点をおいた研究の推進が必要である。
- ・全ゲノムにおけるゲノム機能単位同定のためのパイロット研究
インスレータ、バウンダリや新規のゲノム機能単位の同定（既存のゲノムプロジェクトと重ならない機能単位に目標を定める）
- ・最先端医療の実現に向けたエピジェネティック制御法の開発
遺伝子治療における新規ベクターと安全な挿入位置の同定・再生医療の実現に必須のエピジェネティック情報の安定した細胞培養法の開発
- ・ヒト生殖医療におけるエピジェネティックな観点からの安全性の確認（疫学調査を含む）とモデル動物での解析
- ・生活習慣病等の多因子病におけるエピジェネティック制御の関与
- ・ゲノムインプリンティング病の網羅的診断法の確立

Phase 2. 5-15年 ヒトおよびモデル生物におけるゲノム機能マップの作成と最先端医療への応用

Phase 1の成果をすみやかにゲノム機能単位のゲノムワイド解析や、最先端医療への応用へ結びつける研究をスタートする。既存の他のゲノムプロジェクトとの共同作業でのハイスループット化を想定している。

本研究領域を推進する意義

- ・21世紀の医療にはジェネティクスとエピジェネティクスを総合した視点が重要となる。最先端医療である安全に効率的な遺伝子治療、再生医療、生殖医療の実現には、エピジェネティック制御が必須であり、また多因子病といわれている生活習慣病の解明にもエピジェネティック制御の関与という観点から新しい展開が予想される。
- ・上記の医療の実現のためには、基礎となるヒトの生物学の発展が必須である。哺乳類に特異的なエピジェネティクス、生物全体に共通するエピジェネティクスの両面における基礎研究の推進を合わせた施策は、日本が21世紀の医療で世界をリードするための鍵であると考えている。
- ・医療応用という明確な出口を設定したプロジェクト研究という枠組みで既存研究とは差別化が可能。
- ・米国ではENCODE計画に、新規のゲノム機能単位の探索は含まれている。

研究領域の推進方法

新しいエピジェネティック現象やゲノム機能単位の同定には個人の発想を生かした基礎研究が有効である。領域は、これらの研究がネットワークとして機能するように構成し、その成果を有効かつ速やかにPhase 2のヒトゲノム機能の全貌を解明する（ゲノム機能マップ作成）巨大プロジェクトや医療応用実現につなげる役目を負う。さきかけ研究のような自由な究と、明確な研究目的を掲げるCREST研究を同時に走らせるのが有効と考えている。また、他のゲノムプロジェクトとのリンクも非常に重要である。

具体的な研究課題

- ・ゲノム機能単位の同定とその分子機構の解明（基礎）
- ・ヒトおよびモデル動物におけるゲノム機能地図の作成（発展）
- ・生物におけるエピジェネティック制御の重要性（基礎）
- ・ヒト疾患におけるエピジェネティック制御の重要性（基礎・発展）
- ・エピジェネティック制御を応用した最先端医療の実現（基礎・発展）

ヒトゲノムの構造と機能の全貌の解明から**Genetics**

- ・ゲノム(遺伝子)のDNA一次配列と表現型の因果関係
- ・遺伝子の機能解明(タンパク質・RNAとして)
- ・遺伝子地図(ゲノム配列の決定)

Epigenetics

- ・DNAの修飾や染色体構造変化等による遺伝子発現制御とその分子機構
- ・ゲノム機能地図の作製(遺伝子以外の部分の機能も明らかにする)

ヒトゲノム機能の理解に基づく医療へ

図11 提案「細胞機能制御体系の理解から21世紀医療の実現へ向けて」説明図

提案3-2：「環境エピゲノム相互作用」

概要

ヒト疾患の多くは、細胞機能の非可逆的な変化により発症する。その原因として、極めて安定であるエピゲノムの変化が重要な部分を占めることが明らかになりつつある。

エピゲノムの変化には、(1)生殖・発生時のプログラムされた変化、(2)環境因子による生理的变化（免疫系の応答など）、(3)環境因子等による病的変化がある。本研究領域では、これらの変化とその誘発要因を統合的に解明する。疾患に関連するエピゲノムの変化の同定は、疾患発症リスク診断、早期診断、病態診断を可能とし、誘発要因の除去は疾患予防に直結する。さらには、エピゲノムの変化の潜在的な可逆性を利用した「ゲノム若返り」も視野に入る。

Phase 1 3年

- ・技術開発ほぼ完了。

Phase 2 2年（当初から開始し5年）

- ・生理的变化のカタログ化。
- ・各種疾患（変性神経細胞、機能低下臓器細胞等）でのエピジェネティック変化のカタログ化、意義付け。
- ・誘発要因の解明。活性物質探索開始。

Phase 3 5年（当初から開始し10年目まで）

- ・がんでは診断的応用の実用化、他の疾患では診断的応用に有用な標的の同定・絞り込み。誘発要因の除去による疾患予防。

Phase 4 5年（11-15年目）

- ・治療的、機能性食品としての応用。がん以外の疾患でも診断実用化。

本研究領域を推進する意義

- ・後天性のエピジェネティックな異常は、発がんの原因として関与する。がん以外の疾患にも存在することが明らかとなり、原因としての可能性も強く示唆されている。従って、本研究領域は細胞の非可逆的な機能変化を伴う疾患の診断にはほぼ確実に貢献し、治療にも貢献しうる。
- ・我が国にはモデル生物から疾患応用まで幅広い層のエピジェネティクス研究者がいる。特に、ゲノム網羅的なDNAメチル化解析では世界をリードしてきた。
- ・既存の研究領域とは重複しない。
- ・米国癌学会の主導で、国際ヒトエピゲノム計画が提唱されている。また、日本・韓国・中国・シンガポールでのアジアエピゲノムネットワークの形成も始まった。

研究領域推進方法

- 以下の目標をもった個別の明確な責任をもった拠点形成
- | | |
|---------|----------------------------|
| 技術開発 | ●真に有用な網羅的エピジェネティック変化解析技法開発 |
| | ●検体中の一部の細胞での変化も正確に同定 |
| 活性物質の探索 | ●治療薬、機能性食品、環境中有害物質の同定 |
| 個別変化の解明 | ●生理的变化のプログラム |
| | ●環境因子暴露、前発病状態、発病状態のカタログ解析 |

具体的な研究課題例

- ・生活習慣病におけるエピジェネティックな変化の同定とその意義の解明
- ・エピジェネティックな活性物質の探索システムの構築と探索
- ・生物学的意義が想定されるエピジェネティックな変化の網羅的探索技術開発

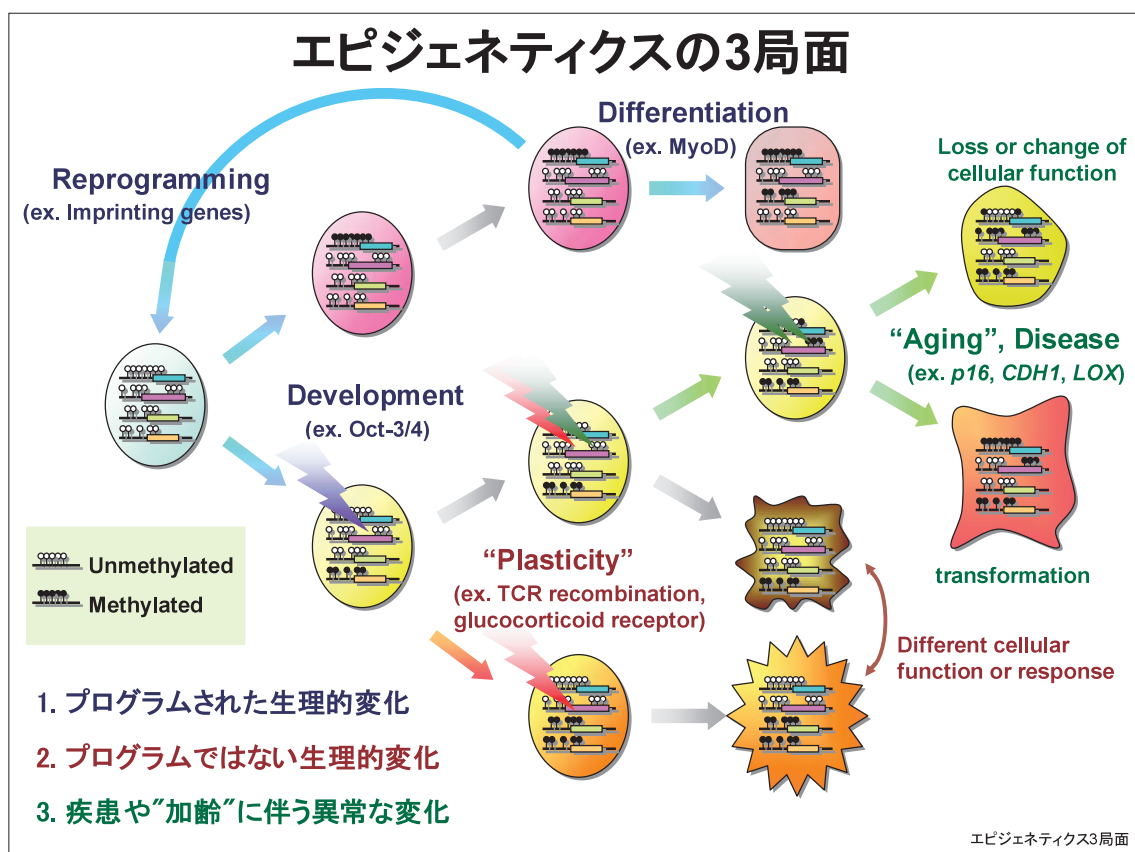


図12 提案「環境エピゲノム相互作用」におけるエピジェネティクス3局面説明図

提案3-3：「エピジェネティクス制御とエピジェノム解析に関する研究」

概要

エピジェネティクス系はゲノム利用の記憶装置である。ゲノム上にはメチル化され得る膨大な数の領域（T-DMR）が存在する。T-DMRのメチル化模様（DNAメチル化プロフィール）は、細胞の種類に特有である。分化の過程でDNAメチル化とヒストン修飾は変化し、安定なゲノム利用記憶が形成される。このエピジェネティクス機構は非コードRNA、ヒストン・サブタイプ等とも相互に依存しており、いずれの過程が乱されてもエピジェネティクス異常の原因となり、発生異常、がんは勿論のこと、様々な慢性疾患の原因となる。

【Phase 1（7年）】

- ① 基本エピジェノム解析：重要な細胞と疾患を選定し、ヒト、モデル生物（マウス、ラット、イヌ）のゲノム全域のエピジェネティクス基本情報（DNAメチル化プロフィール、DNAメチル化詳細解析、ヒストン修飾（アセチル化、メチル化など）を解析
- ② エピジェネティクス制御メカニズム解析：ヒトとモデル生物（酵母無脊椎動物、植物を含む）のエピジェネティクス系の研究
- ③ 解析技術開発：迅速・正確を目指した方法の確立。
- ④ エピジェネティクス制御：阻害剤、制御技術の開発。

【Phase 2（5年）】

- ① 展開エピジェノム解析：Phase 1の拡張とさらなる展開
- ② トランスレーショナル研究：再生医療、慢性疾患の診断、治療、予見、予防を目指

【Phase 3（3年）】

Phase 2成果を基に医療・創薬を含む生命科学産業への応用を加速。

本研究領域を推進する意義

- ・ 遺伝子配列は変化せず不可逆的に遺伝子機能が変化する現象の研究は再生医療・慢性疾患研究に重要で、疾患制御に大きく貢献する。
- ・ エピジェネティクスは生命科学の新たなパラダイムで、我が国は避けることはできない。
- ・ ゲノム配列が明かになった現在、効率よく研究できる。ゲノム情報は個人の違いを明らかにするが、エピジェネティクス情報は細胞の違いを明らかにする。トランスクリプトーム情報より安定で、既存研究では知り得なかった情報。
- ・ 大規模プロジェクトはEUで先行、中国、韓国などでも開始。米国ワシントンにてヒト・エピジェノムWS（2005）から4回開催。東大・国際シンポジウムで（2005）共同宣言。

研究領域推進方法

- ① エピジェノム解析：拠点形成あるいはグループ研究が必要であろう。技術開発を伴う個人研究も奨励すべき。いずれも、ネットワーク研究は不可欠。
- ② エピジェネティクス制御因子の探索とメカニズム解析：個人研究およびグループ研究。
- ③ 解析技術開発：個人研究およびグループ研究。
- ④ エピジェネティクス制御：個人研究およびグループ研究

具体的な研究課題例

- DNAメチル化を中心に、細胞・組織（正常と異常）のゲノムワイド解析研究。
- ・ ゲノム領域特異的エピジェネティクス制御機構の解明
- ・ 正常・モデル生物（マウス、ラット、イヌ）のDNAメチル化プロフィール解析
- ・ ヒト特定細胞（幹細胞を含む）と特定疾患のDNAメチル化プロフィール解析

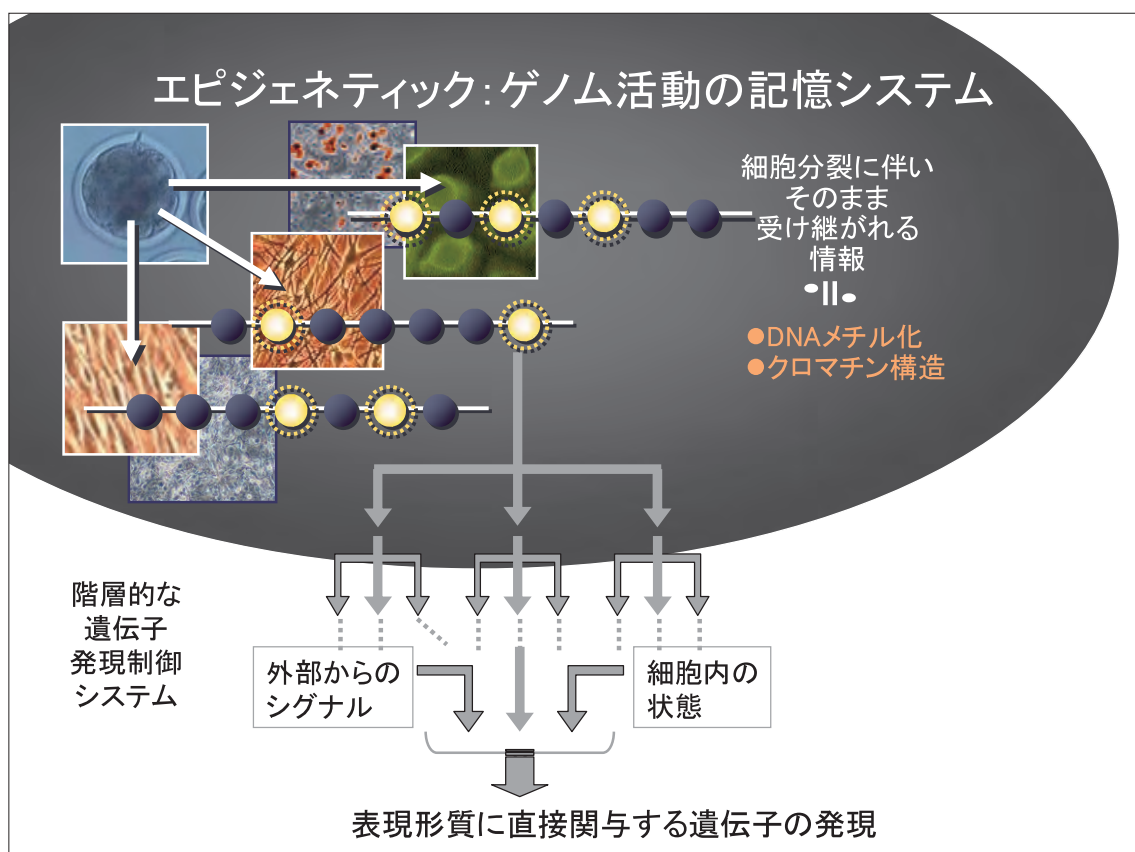


図13 提案「エピジェネティクス制御とエピジェノム解析に関する研究」説明図

提案3-4：「細胞記憶の確立、維持と破綻の分子機構」

概要

Phase 1 5年 細胞記憶の確立、維持と破綻の分子機構の解明

モデル系：酵母、植物から哺乳類まで

目標：1) 細胞記憶の確立、維持の分子機構の解明 2) 分化誘導や外界からの刺激によって細胞記憶の分子機構ならびにエピゲノム情報がどのように変動するか、ヒトの正常及び疾患でこれらの情報・システムがどのように変動しているのかをゲノムワイドで解明する。

Phase 2 5年 疾患モデル動物の作成と標的分子の生体内での遺伝学的評価

モデル系：哺乳類（マウス、ラットなど）

目標：Phase 1で得られた知見をもとに、細胞記憶の維持・確立機構の破綻がどのような生命機能或いは疾患と関連しているのかを、モデル動物を作成して検討する。遺伝学的に、細胞記憶の確立・維持の分子機構が疾患の治療・予防の標的となりうるかを検証する。

Phase 3 5年 治療、予防を目指した調節・阻害剤の開発

目標：Phase 1, 2で得られた知見をもとに、疾患の治療・予防の標的となりうる細胞記憶の制御分子（特に酵素）の調節・阻害剤の開発とモデル動物を用いた評価

本領域を推進する意義

1. がんや免疫、神経系の疾患発症と細胞記憶の確立・維持の破綻との関連が様々な例で示されていることから、調節・阻害剤の開発は疾患制御に大いに貢献すると予想する。
2. これからの研究領域であり、社会的な様々な観点から大きなメリットがある。
3. 現行の特定領域研究（がん、デコード、生殖、幹細胞、核構造など）、ゲノムネットワークプロジェクト等々に関連。しかし、細胞記憶の分子機構に特化したものはない。
4. EUのEpigenome projectでは若手の育成と連携を推進、エンコード計画（米国）、個別研究は様々なモデル系で精力的に展開されている。

研究領域推進方法

細胞記憶の確立、維持の分子機構の解明に関しては、個別研究で充分推進を期待できるが、疾患との関連に関しては臨床との連携が必要、阻害剤の開発にはケミスト或いは企業との連携が必要、ゲノムワイドでのエピゲノム情報の解析はゲノムネットワークプロジェクト（横軸研究）との連携

具体的な研究課題例

- ・ エピジェネティックな遺伝子発現制御の分子機構の解明
- ・ 細胞記憶の分子基盤から生命機能や疾患を理解する
- ・ エピジェネティックな遺伝子発現制御系の調節分子の開発

細胞記憶制御の不全と疾患との関連

1. がん化との関連

- がん抑制遺伝子のプロモータへのDNAメチル化
- 白血病の治療薬としてのヒストン脱メチル化酵素阻害剤
- ヒストンメチル化酵素は、白血病の原因遺伝子或いはがん関連遺伝子
- ポリコーム複合体による*p16*の発現抑制

2. 発達性障害

- Rett症候群: MeCP2(メチル化DNA結合因子)の遺伝子欠損
- ICF症候群: DNMT3B(DNAメチル化酵素)の不全
- ソトス症候群(脳性巨人症): NSD1(ヒストンメチル化酵素)の遺伝子欠損
- 9q34欠損・知的障害: GLP(ヒストンメチル化酵素)が原因遺伝子?
- Angelman/Prader-Willi症候群: インプリンティング遺伝子の異常?

3. 免疫不全とTh1, Th2バランス

4. 自閉症、精神疾患

- Tranylcypromine (monoamine oxidase inhibitor)(抗うつ薬)は
脱メチル化酵素の阻害剤
- HDACとうつ病との関連

図14 提案「細胞記憶の確立、維持と破綻の分子機構」 細胞記憶制御と疾患との関連の説明

4. 提案を元にした討議の内容

4.1. セッション「幹細胞とNicheの相互作用」

●細胞の定義

ES細胞など的人為的に作製した細胞、あるいは、その多能性などのスペックについて、それらの細胞を産業的に生産し、医療利用へ展開する上で、既存の細胞表面マーカーなどにとどまらない、明確な定義が必要となるであろう。

●幹細胞研究について

現在、国外では、Stem Cell Initiativeなど、Regenerative Medicine（再生医療）という言葉ではなく、“幹細胞”を標榜する施策が顕著である。また、アメリカ、欧州のみならず、オーストラリア、アジアにおいてStem Cell Research Instituteが林立している状況である。これらの施策ならびに研究所の多くは、出口として再生医療のみならず、疾患発症機構の解明、創薬ツールとしての幹細胞利用なども視野に入れて研究を推進している。

●我が国の幹細胞関連研究のレベル

国際的にも極めて高いとされ、幹細胞とNicheの相互作用、多能性細胞に特有な転写因子の同定、分化した細胞を多能な状態に戻す“リプログラミング”など世界を先導する研究者を我が国は有する。後者はヒト細胞での実用性が確認されれば、ヒトES細胞樹立に関わる倫理問題を技術で回避することが可能となることが期待される。出口を再生医療として文部科学省および経済産業省において推進している状況である。

●再生医療の安全性を確保するための取り組み

ES細胞を生体に移植した際、癌化してしまう課題については、まず移植細胞の癌化を判定する指標が必要である。それにはゲノム不安定性の多角的評価によるものが最低限求められ、また、エピジェネティックスがさらに進展すれば、エピゲノムの観点で癌化の詳細な判定が可能となることが期待される。移植細胞の免疫原性についても解決しなければならない課題である。上記のような移植細胞の安全性を確保する取り組みが再生医療を実現していく上で必要である。また、ES細胞のみならず組織性幹細胞も含めて更なる幹細胞生物学の進展が再生医療を実現する上で重要である。

●今後の幹細胞研究のあり方

国外における幹細胞研究の広い波及効果を指向する推進事例を鑑み、我が国における幹細胞研究の視野を、疾患発症機構の解明、創薬ツールとしての幹細胞利用などを含めるように拡大すべきである。そのためには、我が国においても幹細胞関連の研究については個

別の研究者を束ねるフレームが必要であり、トップダウン型のファンディング、幹細胞研究センターの設置などを進めるべきである。

●癌幹細胞について

癌幹細胞は、癌の細胞ヒエラルキーにおいて癌の源となるものである。増殖能のみならず、生体における動態、未分化性などの点で、癌幹細胞は正常な幹細胞と類似点がある。癌幹細胞研究は、国外の幹細胞研究において疾患発症機構の解明として重要な位置にある。癌の発症、再発機構を解明に資する癌幹細胞研究は、癌を再発させない医療へ貢献するものと期待される。

4.2. セッション「細胞の老化、および染色体の動態」

●細胞老化という概念

細胞老化は、従来、染色体のテロメアの縮小に表される細胞分裂回数の限界に近づく過程をさしてきた。しかし、その概念は拡張しつつあり、細胞分裂が顕著な再生系組織にとどまることなく、非再生系組織にある神経細胞の変性なども包含する概念となってきた。また、幹細胞を頂点とする細胞階層に基づく生体恒常性を理解する上でも細胞老化は重要な視点である。

●ゲノム安定性や細胞周期に関わる分子

細胞周期、細胞分裂におけるゲノムの安定的維持や細胞老化、がん化に関わる重要な分子が近年同定されてきた。また、これらには幹細胞の自己複製や分化の動態を考える上でも重要な因子が含まれる。またこれらの分子の構造、活性異常などは、老化にともなって著しくその発生率が上昇するがんの主要な原因となるとともに、早期老化症などの先天性疾患の原因となっていることも数多く明らかとなった。

●環境と老化

近年の老化研究は、環境と細胞内にあるゲノムの関係性に言及するものとなっている。すなわち、カロリー制限やストレス応答は、細胞内部における染色体構造や、エピジェネティックな変化、そして活性酸素の蓄積などによる細胞老化を誘起することが知られている。加齢にともない細胞老化は増加し、それは組織・器官の機能低下の要因となり、ひいては個体の寿命に影響を与えるものと考えられている。

●老化研究の今後のアプローチ

老化の本質が環境と個体、そしてゲノムへの関係性にあることを考えると、今後の老化研究は、システム生物学のアプローチを用いた細胞周期チェックポイントや代謝系の統合的理解や、生きた個体における老化イベントのイメージングが方向性として考えられる。

●老化研究の意義

細胞レベルの老化研究は個体老化の統合的理解に貢献し、抗老化技術の創出の可能性を秘めている。これによって、臓器機能の低下予防策が創出され、高齢化社会における労働力維持に貢献することが期待される。一方で、環境がゲノム安定性などに与える影響を考えると、老化は癌とも密接に関係し、老化と癌発症頻度に対する有益な視座を提供することが考えられる。

4.3. セッション「ゲノムとエピゲノムによる遺伝子発現制御」

●エピジェネティクス推進の効果

SNP（一塩基多型）などのジェネティクスは個体の違いを識別できるが、メチル化、アセチル化などのゲノム後生修飾をみるエピジェネティクスでは、個々の細胞の違いの背景を明らかにすることを目指している。エピジェネティクスは遺伝子発現のオン、オフを規定するスイッチ機能をもつため、時系列的に遺伝子発現調節の変化を追うことが可能である。また、生殖細胞を経て、親から子へ世代を超えた形質の伝承機構を明らかにできる。

●エピジェネティクスの意義

エピジェネティクスは幹細胞の不均等分裂や、癌細胞の階層性、細胞の老化などの生命現象の更なる解明に貢献し、また、発達障害など複雑な疾患発症機構に対して深い洞察が可能となるであろう。実際、細胞プログラムの初期化はエピジェネティクスについての理解なくして不可能である。

●エピジェネティクスの進展状況

生殖細胞におけるインプリンティング機構や、エピジェネティック異常と癌の因果関係の解明などの意義深い成果がある。ただし、数多く存在するとされる修飾酵素の同定やダイナミクスについては現在のところ、未知な点が多く、また、メチル化プロファイルなどのハイスループット解析を可能とする技術開発が今後必要である。

●国外における関連の動向

アメリカにおいて癌学会やNational Cancer Institute主催でヒトエピゲノムワークショップが開催されている。また、エンコード計画にゲノム機能単位の解析が収載されている。EU FP6においてEpigenome Network of Excellenceで若手研究者における研究振興を中心に展開されている。エピジェネティクスに対する本格的なファンディングは世界的にはこれからとみられる。

●エピジェネティクスと低分子化合物

メチル化、アセチル化などの修飾をする酵素をターゲットにした低分子インヒビターは

既に一部の疾患治療に用いられている。このように、低分子化合物によるエピジェネティクス制御は、創薬、機能性食品開発などの出口に近い位置にあり、また、日本発の先駆的な業績がある部分でもある。

●エピジェネティクスの振興

仮にライフサイエンスを編み物とすると、幹細胞研究分野や癌研究分野は縦糸、ジェネティクスやエピジェネティクスは横糸になる。エピジェネティクスの振興には、まず各研究分野において現象や、相関関係の解明より意義深い実績、すなわち機能解明などを達成していくことから始めるのも一つの選択である。

4.4. 3セッションを通じて

●Ethics, Social, Legal Issues (ESLI)

ヒトES細胞の樹立、臨床試験への使用などに関連するESLIについて整理、議論、ガイドライン策定を効果的に推進する体制が再生医療の実現には必要である。また、国民における幹細胞という言葉の周知、ES細胞と組織性幹細胞の違いの理解を得るなど、再生医療の更なる国民理解が重要である。

●トップダウン研究のアクションプラン

セッション1で詳細な討議があった、我が国の研究者によって先導的に成し遂げられた"リプログラム（細胞プログラムの初期化）"は、関係者の想定以上に早く達成された事例であり、"科学の予見不可能性"という言葉을想起させた出来事であった。しかし、科学に予見不可能性はあるにせよ、国として再生医療を推進していくにあたり、アクションプランの立案は必要であり、それは研究開発の進展にともない適宜の見直しを行わなければならないものである。

●ケミカルライブラリーの利用性

細胞生物学の基礎研究から生まれた医療シーズの、トランスレーショナルリサーチ（TR）における展開は簡単ではない。しかし、シーズが低分子化合物であるならば、TRにおける展開は速いであろう。その意味で、研究コミュニティにおけるケミカルライブラリー利用性については、国が利用性整備にどの程度関わるべきか、など討議するに値する。この件については、JST/CRDSとして別のワークショップなどで詳細に検討していく予定である。

●今後の生命観とライフサイエンス

高度高齢化社会において、今後の医療は生死を問題とした時代から、生涯をどのように生きるか、Amenityが重要となる。その観点で、ライフサイエンスにおいては、加齢に

ともなう罹患率増加や、生体機能低下をいかに防ぐか、という課題への回答を提供すると期待される老化研究がクローズアップされるであろうし、また、少子化社会でもある近未来では、エピジェネティクスは次世代への形質伝承を考える上でも意義があるものと考えられる。

5. まとめ

本ワークショップの討議の結果、疾患制御に向けた15年程度以内の「生体における細胞機能の特異性決定機構」領域において、特に最初の5～7年間の基礎研究フェーズの推進戦略の構成要件として、①幹細胞の自己複製能、②ゲノム安定性と細胞周期チェックポイント、および③細胞老化が確認された。これらを包含する細胞生物学の進展を加速させるための研究アプローチとして④エピジェネティクスの重要性が再確認された。基礎研究フェーズから前臨床試験へのシームレスな移行には、基礎研究推進過程において、視野を細胞の階層にとどめるのではなく、個体との関係性にまで広げておくべきである。すなわち、具体的には、個々の細胞の状態、機能が生体における組織・器官における機能をどのように発現させるのか、また、個々の細胞が幹細胞を頂点とする細胞階層の恒常性維持機構においてどこに位置づけられるのか、といった観点が挙げられる。なぜならば、細胞治療のアプローチが体外で調製した細胞を体内に移植する場合でも、体内の幹細胞を賦活させる場合でも、また体内の異常細胞を抑制、正常化させるような場合でも、標的とする細胞の生体内の状態、発現機能というミクロな視点とあわせて、生体内恒常性というマクロな視点をもつことは、疾患という恒常性破綻状態を正常状態に再復帰させる効率的なアプローチをもたらし、先進的医療を実現させるものと考えられるからである。また、少子高齢化社会の到来に伴い、これらの機構が環境、加齢によりどのような影響を受けるかという点についても重要である。この研究領域の展開によって、個体発生や生体恒常性維持の理解のみならず、再生医療の早期実現化、癌の再発防止策の創出、新規創薬試験系の提供、加齢に伴う疾患発症リスクの軽減策、体細胞リプログラミングによる新規細胞制御基盤技術の創出などがもたらされると期待される。

本ワークショップでは、研究領域「生体における細胞機能の特異性決定機構」の、特に基礎研究フェーズの上記4構成項目を確認すると共に、その後の先進医療の実現にむけた課題点を抽出した。今後、研究開発戦略センターにおいて、“生体内における細胞恒常性の維持”を主軸に国外調査等をへて、具体的な研究開発戦略として、ふさわしい名称も含めて検討を進めていく。

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ
「生体における細胞機能の特異性決定機構」
報告書

平成19年3月1日

独立行政法人科学技術振興機構

研究開発戦略センター

江口グループ

Copyright 2007 by CRDS/JST
無断での転載・複写を禁じます。
