

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

CRDS-FY2010-WR-01

科学技術未来戦略ワークショップ報告書
生命動態システム科学を活用した
多細胞体構築技術

平成22年4月
JST
CRDS



独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

本ワークショップでは、多細胞体構築ならびに移植・生着技術に関する研究開発を戦略的に推進するために必要となる要素技術と基盤技術、またそれらを担う人材の確保やより効果的な研究開発戦略の推進体制の実現に重要と考えられる課題について、関連する研究開発に携わっている有識者7名からの話題提供と討論により、抽出と整頓を行った。

特に、本ワークショップ開催までに、有識者インタビューや各種学術集会を通じた情報収集作業を通してJST-CRDSが作成した「生命動態システム科学の中核を成すと考えられている数理生物学、合成生物学的手法を技術プラットフォームとして活用しながら既存の生物学、工学、医学的アプローチを融合、発展させて多細胞体構築ならびに移植、生着技術に関する研究開発を推進する手法が有効である」という作業仮説の妥当性の検証、それを踏まえた具体的な研究開発課題の抽出、さらに、抽出された研究開発課題の推進方法の素案の作成を、本ワークショップの目的とした。

その結果、招待参加者からの発表と、総合討論を通して以下のような共通見解が得られた。

- ・生命動態システム科学を異分野融合プラットフォームに位置づけた多細胞体構築ならびに移植、生着技術に関する研究開発の展開可能性は大いにある。
- ・ただし、複数分野の知識を融合できる人材育成や、よりスムーズな産業化を支援する仕組み（人材育成、資金配分体制を含む）をきちんと作っていく必要がある。
- ・包含される研究開発領域としては、生体計測技術の進展による1細胞レベル、もしくは細胞社会（細胞群）レベルのダイナミクス（力学動態、分子レベルの免疫反応等）のより正確な理解と制御メカニズムの開発が、重要な鍵を握ると考えられる。

本ワークショップにおいて得られた結論ならびに提起された意見は、さらに広範な有識者、ステークホルダーを交えた議論と、関連する研究領域における有識者インタビューや学術集会、国際技術力の比較等の情報を加え、JST-CRDSがとりまとめ、戦略プロポーザルとして発行予定である。

※「生命動態システム科学」は、第四期科学技術基本計画において、重点的に推進が予定されている、生命科学と数理計算科学等の異分野の融合研究による「生命を動的システムとして理解し、操作するライフサイエンス」の暫定的な名称である（参考：文部科学省ライフサイエンス委員会 新たなライフサイエンス研究の構築と展開－第4期科学技術基本計画におけるライフサイエンス研究の基本的方向－（中間とりまとめ）

http://www.lifescience.mext.go.jp/council/committee007_report.html）。

目 次

Executive Summary

主催者挨拶・趣旨説明	1
セッション1 基盤研究・技術開発からの話題提起	7
1.1 「総論、幹細胞、生命動態システム科学」	7
1.2 「組織再生医療技術のシステム化に不可欠な生体適合性材料」	12
1.3 「計測技術」	17
1.4 「数理生物学」	20
セッション2 臨床研究ならびに産業化技術開発からの話題提起	29
2.1 「移植免疫」	29
2.2 「器官構築、異種移植」	35
2.3 「幹細胞医療について」	41
セッション3 総合討論	45
付録	55
付録1 プログラム	55
付録2 ワークショップ参加者	56

主催者挨拶・趣旨説明

主催者挨拶

浅島 誠 (JST-CRDS)

独立行政法人科学技術振興機構 (JST) 研究開発戦略センター (CRDS) は、日本の科学をどのようにについて研究テーマおよび戦略を提案あるいは検討する場として重要な機能を果たしている。今回、科学技術未来戦略「生命動態システム科学を活用した多細胞体の構築・移植技術」に関するワークショップを開催にあたり、第一に、生命動態システムをどのように考えるか、第二に、多細胞体の構築技術への戦略、それに伴う移植技術への応用について多角的な側面から議論することにより、課題を抽出し、多細胞体の構築技術のプロポーザルとして出していけるかについての意見を集約する場としたい。

開催趣旨説明

福士 珠美 (JST-CRDS)

JST-CRDS は、これまで戦略プログラム『幹細胞ホメオスタシスー再生医療の開発を加速する、幹細胞恒常性の成立機構の基礎研究ー』、戦略提言『緊急提言 ヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞の作成成功を機に、関連の幹細胞研究を急速に促進するための緊急提言』、海外比較調査報告書『幹細胞ホメオスタシス国際技術力比較調査 (幹細胞研究)』ならびに『幹細胞ホメオスタシス国際技術力比較調査 (エピジェネティクス)』等の発表を通して、再生医科学研究の推進に貢献してきた。また、戦略イニシアチブ『生命機能のデザインと構築』を通して合成生物学分野の研究開発の推進を提言した。これらの実績を踏まえ、このたび『ヒト多細胞構造体の再構築技術』を来年度以降の施策化・予算化を目指す「戦略スコープ」テーマとして設定し、2009年の10月に検討チームを結成した。「客観性」ならびに「総合的・俯瞰的な観点」より、技術開発関連の現状を正しく把握し、多様なステークホルダーと意識、課題、目的を共有し、新しい視点からの多細胞体構築技術確立に資するプロポーザルを作成したいと考えている。

JST-CRDS では、吉川弘之センター長の発案により、各戦略スコープに関して、構造化俯瞰図を作成している。図1における赤い矢印にあるような、基礎生物学者・材料工学者・基礎医学者から、企業あるいは応用研究のほうにつながる研究者へ技術開発をつなげて、製薬企業や医療機器産業のほうで多細胞体の構築技術あるいは移植技術を持っていくということが、本ワークショップで考案すべき研究課題の具体的な内容ということになる。

生命動態システム科学を活用した多細胞体の構築・移植技術と、再生医療あるいは材料ということに関しての国内関連施策、および切り分けに配慮が必要な既存の大型ファンドは、図2で示す通りである。

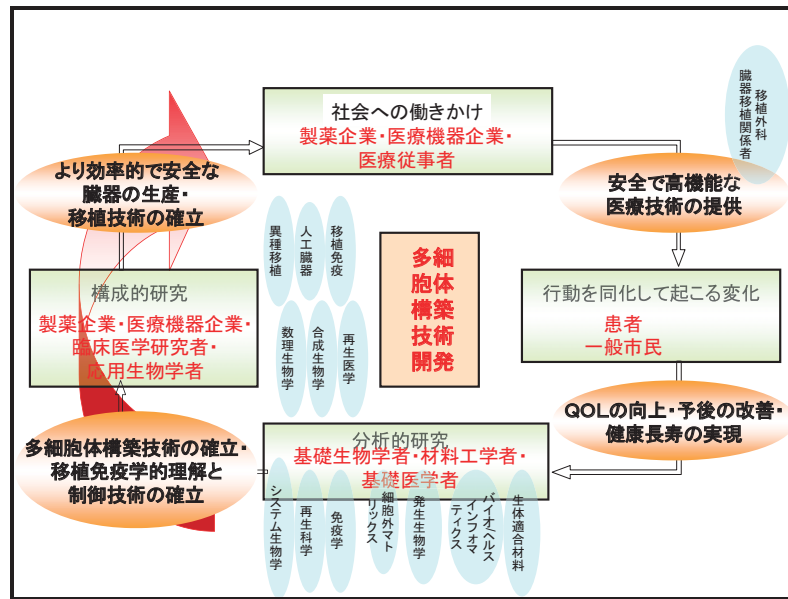


図 1. (JST-CRDS 吉川センター長考案) 構造化俯瞰図における本研究領域の位置付け

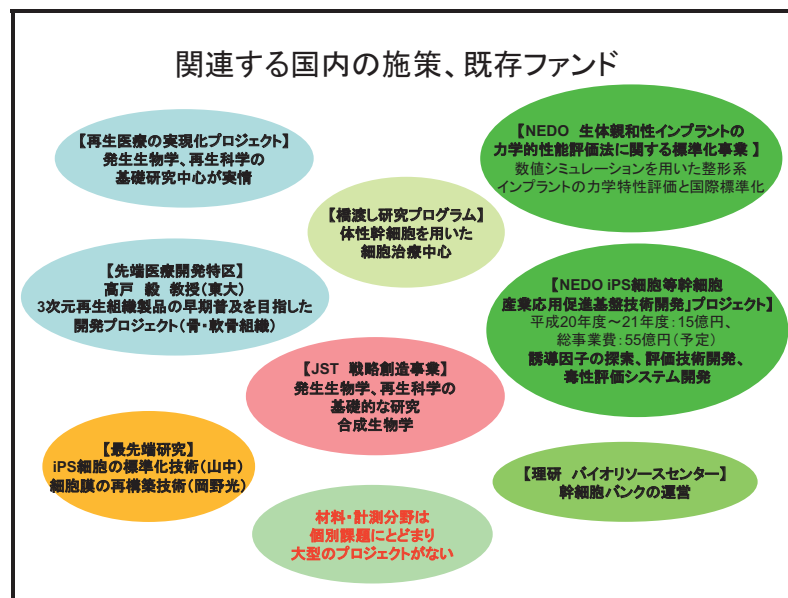


図 2. 既存の関連研究への投資

本研究領域と関連する既存の研究分野を学術的に検討し、生物学的なアプローチ、医学的なアプローチ、工学的なアプローチ、そのほか、これらを巡る周辺領域（生命倫理等）の調査および有識者へのインタビューなどを行い、各研究分野の課題を抽出した。今回のワークショップで議論して頂きたい項目と合わせて紹介する。

まず、材料系分野では、生体適合材料の研究がかなり停滞しているということが明らかになった。その原因として考えられることは、ゼロリスクを要求されるため、ほとんどの材料・デバイスが長年にわたり認可されにくいという制度にあることが推察される。今回のワークショップでは、材料開発の研究者の方に本研究テーマに参画していただく際にはどのようなインセンティブがあるか、臨床研究とのタイアップをどのように実現すべきか、認可制度の改正というのはいかに進めるべきか、について議論して頂きたい。幹細胞研究に関しては、人工臓器開発との融合の兆しがあるものの、今後、幹細胞研究の成果が三次元の器官の構築につながるためには、革新的なパラダイムの導入が必要だろうということが考えられた。その他、幹細胞の品質管理、標準化、バンク作成、細胞培養をどのような戦略に基づいて進めたら良いのかという問題や、生体適合材料あるいは数理生物学等との分野融合ということによって時間軸の操作研究というような革新的なパラダイムの導入をどのように進めるかという課題が示されている。また、臓器シュミレーション分野では、心臓血管系の詳細な三次元のシュミレーションによる実験が可能になりつつあるが、なかなかそれ以外の器官・臓器のシュミレーション技術へ活かされていないという課題がある。器官・臓器のシュミレーション技術を心臓血管系と同じ水準に持つていくためにはどのような工夫が必要か、議論して頂きたい。

数理・合成生物学については、ポスト第3期科学技術推進の枠組みにおいて、当該分野の研究が「生命動態システム科学（仮称）」の範疇でライフサイエンス分野における優先的な重要課題として支援される見込みである。こうした新しい研究領域を進めるに当たって、異分野の研究者が参画を呼び込むインセンティブ、あるいは協力できるような仕組みというものについて提案して頂きたい。そして、多細胞体構築技術の確立において、優先される計測項目・技術について提案して頂きたい。生体計測技術では、既に生体のいろいろな現象がかなり細かいレベルで観察できるようになってきたことを踏まえ、生体計測技術の最先端の技術開発を多細胞体構築技術確立に活かすための連携の仕組みづくりをまず考えて頂きたい。次に、生体内において「いかに細かく」、「いかに広く」、「いかに深く（体内の深部まで）」、「いかに速く」、「いかに長く」という時空間的な課題を同時に解決できるような計測技術について議論して頂きたい。

こうした基礎調査に基づいて、既存の生物学的アプローチ、工学的アプローチ、医学的アプローチといったものを総合的にとらえて多細胞体構築技術について再考したところ、図3に示すように、今までのウェットなライフサイエンス分野の研究とは少し違った方向からアプローチしてきた生命動態システム科学（数理生物学、合成生物学的手法）分野との戦略的な融合が重要なカギになると考えられた。生命動態システム科学を活用し、時間軸を考慮した効率的な体細胞の設計、作成、免疫評価や、予後の予測を可能とする医療技術確立のためのプラットフォームあるいはコンソーシアム型の研究開発戦略立案の可能性についてワークショップの中で討議したい。

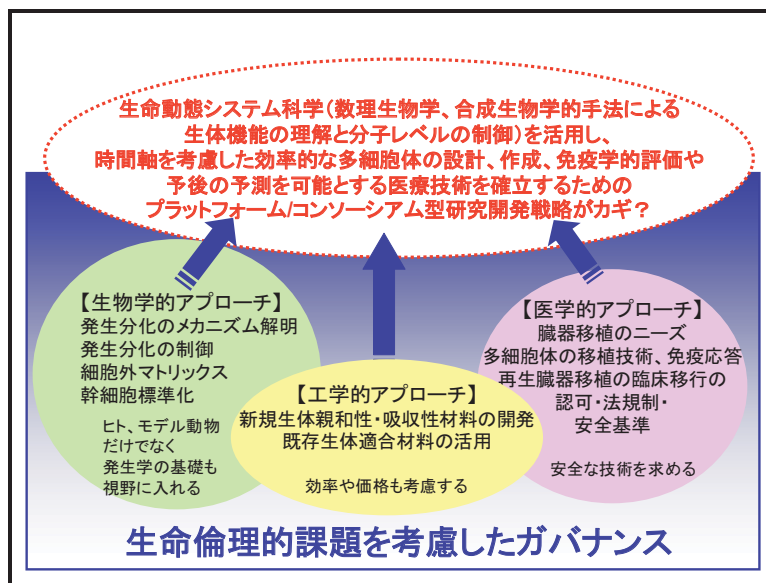


図 3. 基礎調査・インタビューにもとづく作業仮説の概念図

多くのライフサイエンス研究は、どうしても JSPS（日本学術振興会）による科学研究費補助金と JST の戦略創造事業による研究助成体制の中をぐるぐる回るような形で、本当の産業化、あるいは真理・定理の証明につながるようなトップサイエンスやトップインダストリーのほうになかなか移行できずにいることが多い。既存の研究費を当てはめてみても、サイエンスとしての価値、あるいは市場化・実用化に要する時間という軸においても、まだまだ途上ではないかと考えられる。今後作成していくプロポーザルにおいては、図 4 の赤字に示す三角地帯に象徴される、先端科学研究としての価値、産業化に向けた技術開発をとりまく要素をうまく整理整頓し、両者において良好な連携の仕組みをつくっていきたい。そのカギを握るものというのが、技術開発のプラットフォームに相当する生命動態システム科学であり、最先端の計測技術であり、計測したデータ等を保管あるいは皆が活用できるようなインフォマティクスのような基盤ではないかと考えている。本日は、この模式図を参考に先生方にいろいろな議論を展開して頂きたい。本ワークショップの位置づけは、まず、図 3 に示す作業仮説に関する忌憚のない意見を伺い、それを修正し、仮説の改善をはかり、戦略プロポーザルの作成に向けて具体的な研究開発課題の内容を固めていく。また、可能なかぎり「研究開発の推進方法」の検討項目の抽出にもつなげていきたい。

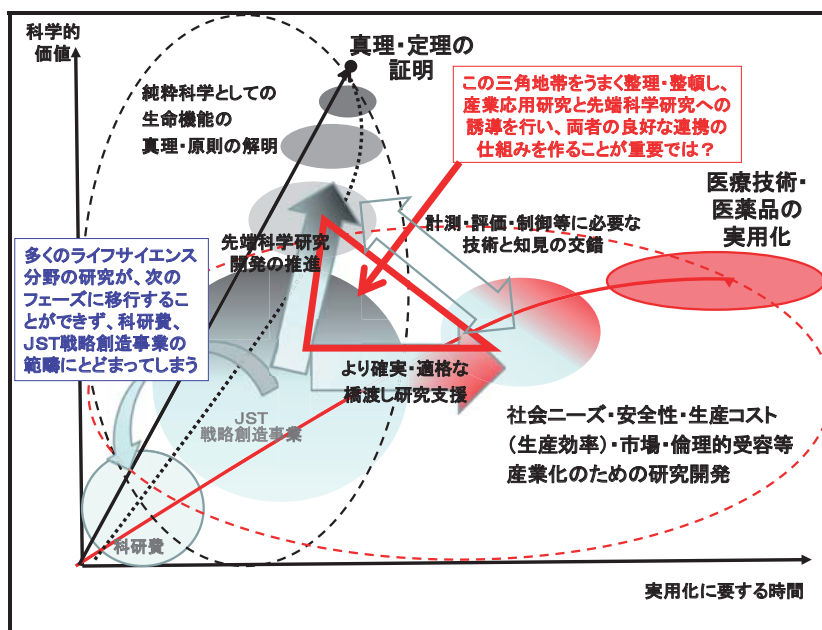


図 4. ライフサイエンス分野における基礎研究と実用化研究の関係性の概念図
小林英司先生（大塚製薬工場・自治医科大学）の原案をもとに JST-CRDS が作成

ワークショップ開催後の活動について説明すると、まず、本ワークショップの成果を JST-CRDS から出版する報告書としてまとめる。その後、平成 22 年 5 月を目途に、研究推進あるいは制度設計にかかわるあらゆるステークホルダー、研究開発に携わる方だけではなく、別の観点をもつ有識者（生命倫理、科学技術社会論などの研究者有識者、科学行政関係者、そのほか移植医療に実際に関与する市民団体、あるいは患者団体など）に参画をよびかけ、総合的に議論をしていきたいと考えている。次回ワークショップの報告書についても早い時期に発行し、並行して、国際ベンチマーク調査（技術開発に関連する海外の研究機関や規制官庁、企業等への訪問調査）報告書を発表していきたいと考えている。

これら 3 段階の報告書を踏まえて、多細胞体構築技術に関する現状と、将来的にどのように推進していくことが望ましいか、その研究開発の内容と推進方法に関する提言を、最終的に戦略プロポーザルという冊子にまとめる。戦略プロポーザルは、JST-CRDS より、文部科学省をはじめとする、関連省庁、さまざまな政府の審議会に関わる方々に配付することにより、戦略創造研究推進事業等の施策や政策決定に働きかけたいと考えている。

セッション1 基盤研究・技術開発からの話題提起

1.1 「総論、幹細胞、生命動態システム科学」

笹井 芳樹 (理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター)

「生命動態システム科学」という言葉は、既存の科学ではなく、バイオ、システム、ダイナミクスの3要素を入れた新たな科学として提唱しているものである。その目標は、生命の動態を理解し、これを操作することである。

ライフサイエンスはこの20年間、ヒトゲノムの全解読に象徴されるように、個々の要素の理解が著しく進んできた。現在は、その個々の成果をもとに、複雑な現象を統合的に理解するという方向へ大きくパラダイムシフトしつつある。これをさらに進めるためには、分子細胞生物学とバイオインフォマティクスとの統合という要素と関係論の理解だけではなく、計測科学や計算科学と融合することにより、動的かつ多元的な理解と再構成や予測を目指すような科学的アプローチが必要である。この考えは基礎研究だけではなく、多細胞体を操作し、利用するという応用研究に関しても重要である。

生命の特徴は、10の8乗オーダーの違いをもつような世界で、異なった階層を超えて互いにリンクしながら機能していくという多体系であり多階層問題を持っていることである。この解明に取り組むポイントとしては、現象を記述する生物学から、新たな現象を予測し設計する生物学へと変えていくことである。その場合、一つには原子粒度の話、すなわち、モレキュラーレベルでの分子動力学シミュレーション、分子から細胞のオルガネラ、あるいはそれ以上の細胞内のことを分子粒度で計算、計測することが必要である。

ライフサイエンスを予測と **Synthesis / Design** につなげるためには、あまりにも単純化したようなモデル系ではなく、リアルな生命現象をきちんと解析・制御し、操作することが重要である。ポイントは3つある。①構成論的に捉えること、②定量性がこれまで以上に必要なこと、③動態は時系列で捉えること。中でも③が一番重要であると思う。今までは、遺伝子のレベルにつなげた話が多く、いわば遺伝子間の相互作用のような因果関係に終始する部分があった。これを時系列あるいは空間情報とリンクさせることによって、モデリングや予測技術へとつなげられると考える。

発生の分野では、時間と空間を解析・制御し、操作することが研究そのものである。本日は特に幹細胞の時系列解析・空間情報に注目し、再生医学にも時空間的なアプローチが重要であり、「自己組織化に見られる創発」の一例として考えていきたい。創発 (Emergence) とは、「部分の総和」では説明できないような現象が「全体」として見られることである。

ヒト ES 細胞から大脳に分化させる方法について紹介する。約 9,000 個のヒト ES 細胞を特殊な 96 穴プレートに入れ、非常に速くアグリゲートさせると細胞の塊ができる。そして、大脳の発生と非常によく似た細胞環境をつくってやると、この塊が 90% 以上神経になり、その 7 割以上が大脳皮質の組織になる。図の左側の写真が 3 日目の塊である。この段階では未分化なマーカーが出ている肉団子の塊であるが、その後、約 1 日半の間に神経分化が起きる。

神経分化が起きると同時に、哺乳類の神経の基である神経板と呼ばれる 1 枚の細胞シー

トになる。そして驚くべきことに、ヒト ES 細胞の場合、6 週間くらい培養を続けると、胎児型の大脳皮質と同様な 4 層の構造を持ち、その順番をもきれいに保持した形の大脳が発生する。すなわち、細胞の集団が大脳に分化するだけではなく、分化し始めた大脳皮質の細胞が相互作用して構造を形成していくのである。

これまで、細胞を用いた創薬スクリーニングが有効とよく言われていたが、今後は組織を細胞から形成した系を用いて創薬および病気の原因を考えていくことが可能となる。将来的には再生医療に利用する時代も到来しつつある。このように、組織化した生体材料を対象とすることで、その生体ネットワークを正確に把握でき、パターン生成の仕組みも理解が進む。

カルシウム顕微鏡で観察すると、ニューロンがパターンに沿って発振していることがわかる。このような自発的な発振を利用して、例えば、この発振を進めるような機序は認知症の軽減薬、あるいは、こういった発振を抑えるような機序は抗てんかん薬の開発などに利用できる。この観察手法は、ばらばらの細胞を一個一個見ているだけでは現れない現象を含む応用技術として有効である。いわば、セミ *in vivo* のような実験系を構築することが可能となる。驚くことに、これらをさらに成熟させると、組織内のネットワークが非常に密になっていく。まさに創発的な現象が起こるのである。ES 細胞からつくった 2mm くらいの大脳皮質の塊のうち、1mm 角分くらいを取り出し、カルシウム顕微鏡で観察すると、内部のニューロンが全部同期して発振する。これは、新生児の大脳皮質で見られるロングレンジのカップリングと同様であり、このような大脳皮質特有な現象も見られる。

このように試験管の中で組織構築を試みると予想外のことがいろいろと起きる。すなわち、非常に *vivo* に近い現象が、細胞集団の中でルール化されて起こる。先ほど示した大脳皮質様の組織は、非常に大脳皮質の形とよく似ている。今後、臓器をただつくるのではなく、細胞の要素から新しい機能的な組織などを設計、構築することも可能になるだろう。

その上で、重要になることは、細胞の動態を理解し、それに基づく設計・操作をすることである。例えば、形の原理の理解というのは非常に重要である。分化についての研究は進んできたものの、形の原理についてはほとんど理解が進んでいない。

例えば、再生医療のティッシュ・エンジニアリングとして非常に有名になったヌードマウスの背中に耳をつくらせる技術を例として挙げる。これは、スキヤフォールド¹をつくり、そこに軟骨の基になるような前駆細胞を入れて固める手法が用いられたのだが、この耳は、実は月単位で崩壊していく。これは、無理やり形をつくり、体の中でどのようなメカニズムでこの形が何十年も一定の形でいるかという細胞の動態を理解せずに作製したためである。今後もこのティッシュ・エンジニアリングという技術は非常に重要ではあるが、永続的に形状を保つような、更に高度な技術が必要である。

その技術開発のためのポイントは、生きた状態で三次元的にリアルタイム計測をすることである。その際、細胞粒度あるいは細胞中の状態も含めて計測する。それを高性能の計算科学とつなげていくことにより、情報を抽出し、ルール化、シミュレーションする。そして、この結果を基にデザイン、検証、再構成を行う。このループを回していくことが非常に重要であり、この過程から細胞状態を操作していくブレークスルーが可能となってくる。

1 細胞の増殖を促して構造を保持するための環境である「足場」のこと。

では、これからの10年を見越して何をしていく必要があるのだろうか。私自身は計測あるいはそれにかかわるような培養技術などが専門であるので、その観点から考える。

先ほど説明した大脳皮質の細胞は、大体2mmくらいの細胞の塊である。これは数千個の細胞があって初めて機能する現象である。このため、個々の細胞の全てについて計測しないと、現れる協同現象は何を起因としているのかわからない。少なくとも0.5mm程度の細胞塊全部を、10の5乗レベルの空間分解能で見ることが必要である。このような光学計をまさに開発中で、なかなか既存の販売品で賄えるものではない。多光子レーザー光学計によって、なんとか分解能も追いついてきて、500焦点面を観察することが可能になった。0.5mm程度の細胞塊における全ての細胞核を染めたもの、つまり10万個の細胞を見ることが可能で、その細胞を全部空間的に見ることが可能である。

先ほどの大脳皮質の4層構造ができる段階で、細胞が表面に行き分裂して中に降りていく現象、いわゆるエレベーター運動と呼ばれる大脳皮質の形成運動が*in vitro*のES細胞の実験系で確認できる。これを全部の細胞について見ることで、その形をつくるポイントを理解することが可能となりつつある。

しかし、細胞をただの塊として見るのは不可能なので、例えば、細胞骨格などをイメージングしてリアルタイムでツボになる制御点を見ている。イメージング技術は、分化やシグナリングに関しては非常に進んだ。しかし、形を制御していく上で力学的なパラメーターのイメージングがなかなか出来ていない。細胞と細胞の接着、あるいは動こうとするときのテンションなどを計測する方法が望まれる。

このように、今までの生物学の範疇であった技術だけではなく、次世代の計算科学、それを支える数理科学、計測をさらに進めるための応用物理などが融合されていく必要がある。生命動態システム科学という言葉の下にどのような連携やリンクができるか、まさにいま議論されている。

ウェット系の研究とドライ系の研究の間にこれまで以上の強力な融合的な研究開発が必要となってくる。融合領域の中で重要となるのは、それを支える若手研究者の育成と支援である。一つの方法は、ウェットとドライの研究が同時にできるようなハブ拠点の整備である。先端的な大学などにおける内部拠点の整備も重要である。また、研究開発法人などを利用した拠点整備も必要となるだろう。もうひとつの方法は、ダブルメジャー型の両方の研究をやるような研究者を育成するためのネットワークの形成と、連携プロジェクトの推進などが非常に重要である。この点でJSTは責務を負うところが非常に大きいだろう。一方、理化学研究所はもともと生命科学に関する様々な大量計測（シークエンサー、X線重電子レーザー、再生医療、脳科学）を行ってきたが、すべての大学の研究者が利用できるかという限定的部分があった。今回、阪大の柳田敏雄先生を中心に、大学や企業などとオープン型の計測ハブ拠点を作ることを進めている。

また、計測技術も非常に重要だが、摂動の技術を同時に進める必要がある。計測から得られた情報からモデルあるいはシミュレーションを行い、それが本当に正しいかどうかを確認するためには、必ずその実験系に摂動をかけ、モデルも同じ変化が現れるかを見ていかなければならない。エンジニアリング分野の研究者との連携も含め、日本独自の体系ができていくと良い。また、大量のデータ処理、画像処理など、その処理インフラをつくっていくことも非常に重要である。

現在、実験科学と数理科学のギャップがある。分子レベルのモレキュラーダイナミクスなどと違い、基礎となる方程式、モデルを構築し、少数の基本方程式ですべてを演繹的に解明することはできない。今後、体系的な整備というのが必要となってくるだろう。モデル駆動型とデータ駆動型の研究を同時に進めていくとよい。また、1個の細胞からすべての細胞の中にあるRNAのプロファイリングを見るというシングルセル・プロファイリングのようなスナップショットデータと、生体分子のライブデータ等とを組み合わせることによって、統合的に見ていくということは新しいチャレンジだろう。力学的な動態と生化学的な動態の相互作用についても期待したい。

- Q. 日本では異分野の交流が重要だと言ってきたが、実際には、融合はなかなかうまくいかないところがあった。今回、それがうまく進む仕組みを考えているのか。
- A. ハブ拠点をいくつか作り、ダブルメジャーの研究を推進することが非常に重要と考えている。すなわち、ウェット研究者が実験データを採取し、それを例えば金子先生の研究室（生命情報科学）の若い優秀な人たちに渡せば何とかしてくれるという妄想を抱いていたが、それは間違いであった。計算科学の人たちと話していると、そこには限界があって、計算や理論をやる人が僕らと一緒に自分でデータからとるからこそ、その先の摂動まで含めた一貫したプロジェクトとして設計できるのである。偉い先生たちが何人か集まって適当にプロジェクトをつくっても、ブレークスルーできるわけではない。実際に手を動かす研究者、それもウェットとドライの両方に精通する研究者が、複数人重なるように推進していくことが非常に重要だと思う。また、個々で研究を行っている”さきがけ”研究者たちに対しても、例えば理化学研究所、東京大学、大阪大学などの拠点をオープンにして、その研究者たちを受け入れていくことが大事だと思う。
- Q. 今までアカデミアでは、より深くより狭くという専門人材を育成してきた。ここでウェットとドライの研究者たちが一つのところで、両方の研究を自分でやる（ダブルメジャー）ことに相当の難しさがあるのではないか。その辺り、教育との関係をどう考えるか。
- A. そこは非常に重要な問題で、二つのレベルがあると思う。第一レベルは、大学の教育として両方を持たせることである。情報生命科学専攻という形で東京大学はダブルメジャー型の人材育成を行っていることは一つの例である。大学院レベルの教育でオーバーラッピングな領域をやるとともに、第二レベルは、例えば幹細胞生物学で学位をとった人が、修了後のOJT（オン・ザ・ジョブ・トレーニング）として金子先生（生命情報科学）のところで理論や計算を勉強する、あるいはその逆をする仕組みをつくることである。そういったポストPhDコースのOJTのためにも、ハブ拠点をつくることは非常に重要と思う。それは理化学研究所などの独立行政法人だけではなく、大学にも融合拠点をオープンでつくるのが大事で、それらを全部ネットワーク化することが大事だと思う。

- Q. ヒト ES 細胞から 4 層構造の脳皮質組織をつくった写真は、スライスして二次元にしてから見ているのか？三次元のまま見ているか？
- A. 丸い組織をフィルターの上に乗せて観察している。やや平たくなった三次元である。少し浮かしたまま見ようと思うと、2 光子顕微鏡でカルシウム・イメージングを行う必要があるため大変である。
- Q. それを三次元で見る方がいいのか、二次元にマイクロームなどで切ってから見る方が現実的なのか？
- A. 例えば創薬系のことを考えると、この一個一個の塊でアッセイができ、そのまま上から見ればいい。カルシウム濃度の上昇、下降がはっきりわかるのであれば、このままがいいと思う。その方がスループットは上がる。

1.2 「組織再生医療技術のシステム化に不可欠な生体適合性材料」

石原 一彦（東京大学大学院 工学系研究科）

現在、人工血管が、医療の面で利用されている。人工血管を生体内に埋めると、秒のオーダーでタンパク質吸着が起き、それを足場として血栓の形成反応が起きる。初期の生体反応としては、マクロファージによる免疫系の反応、貪食が起きる。その後、この血栓形成がさらに表面に積み重なっていき、激しい炎症反応が起き、最後はカプセル化反応が起きて組織が壊死してしまう。現在は、抗凝固剤や抗血小板剤により血栓形成をおさえたり、免疫抑制剤により免疫反応を抑えたりして、人工血管を使用している。

実際に人工臓器として使われている材料としては、非分解性ポリマー、生分解性ポリマー、天然ポリマーの3つに大別できる。非分解性ポリマーとしては、人工心臓やその他の血管周りでポリウレタンなどが使われている。その他、人工血管としてポリエチレンテレフタレート (PET) やポリテトラフルオロエチレン (テフロン)、人工関節では超高分子量ポリエチレン、ソフトコンタクトレンズの材料にはポリ 2-ヒドロキシエチルメタクリレートなどが挙げられる。また、iPS 細胞をつくる際にもポリ 2-ヒドロキシエチルメタクリレートが表面のコーティング剤として使用されている。非分解性ポリマーの問題点は、さまざまな生体反応が必ず起きることである。

生分解性ポリマーとしては、初期の組織工学で使用されていたポリ乳酸、ポリグリコール酸がある。ポリグリコール酸とポリ乳酸共重合体は、縫合糸や、骨固定プレートなどのインプラント用に使われているが、非常に分解速度が小さく、分解産物として酸が出るため、局所的に pH が低下してしまうということが問題になっている。そして、天然ポリマーは、コラーゲン、ゼラチン、ヒアルロン酸が細胞培養で使われているが、抗免疫性や細胞の異常増殖が起きるなどの問題がある。しかしながら、良いものがないので、これらを仕方なく使用しているというのが現状である。これから臨床に使うような細胞体の構築、組織医療を実施するためには、このあたりから見直すことが非常に重要であると考えている。

そのような観点から、生体親和性ポリマーである 2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) ポリマーの設計を行った (図 1.2.1)。MPC ポリマーは、側鎖に細胞膜表面に存在するリン脂質極性基と全く同じ化学構造の官能基 (ホスホリルコリン基) を持つために、ある意味では、人工細胞膜表面構築用のポリマーである。通常、細胞外マトリックスには、糖鎖や膜タンパク質などが存在しているが、そのような生理活性を持っているものとは異なる生体に非不活性なものとして使用している。高分子化学の場合、Xの部分にさまざまな官能基を入れることができるので、いろんなバリエーションを持つ材料をつくることができる。

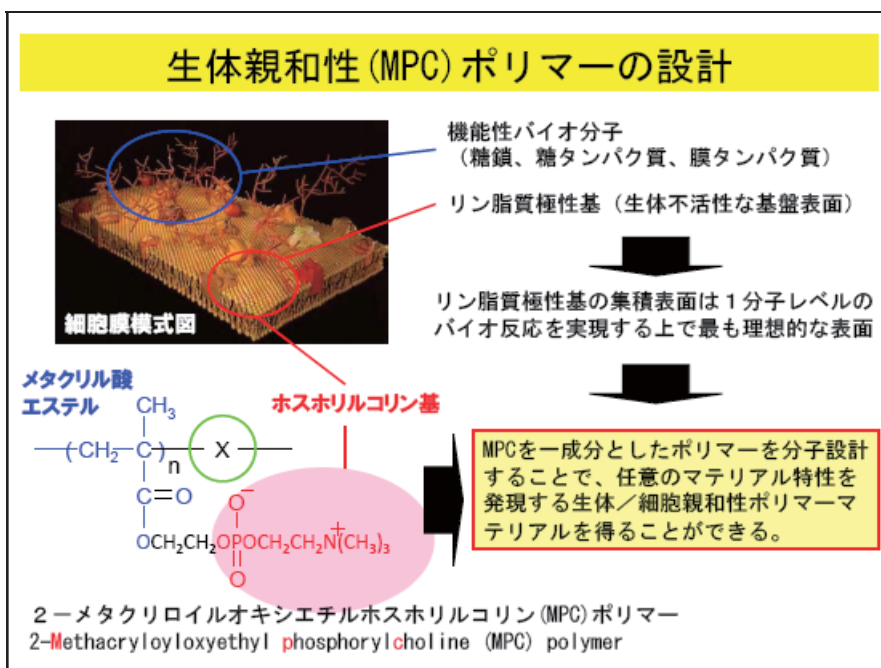


図 1.2.1

1999年にJSTの支援により、MPCポリマーの工業プラントとしての、工業生産がスタートした。すでに、MPCポリマーの医療応用としては、体内埋め込み型人工心臓であるエヴァハートの内面のコーティングが挙げられる。また、人工関節のポリエチレンカップ内面をMPCポリマー処理することにより、潤滑性と生体適合性の両方が得られ、摩擦・摩耗が全くないということで、現在の人工関節の寿命10-15年間を50年間くらいに長くすることが可能である。この二つの医療デバイス開発についても、JSTの支援を得て開発が進んでいる。現在は、臨床治験が終わり、今年から申請に移るという段階である。

現在までの研究で明らかになったMPCポリマーの特徴を紹介する。

一つは、細胞親和性があるということである。多細胞からなる組織を再構築するためには、細胞との接触界面を支配するバイオ材料と細胞との相互作用を小さくし、細胞にストレスを与えないことが重要である。細胞培養を行う際には、生体適合性に優れた材料を利用して、正常に細胞が接着、増殖しなければならないが、これまでに利用されているPET、ポリウレタン、ポリ2-ヒドロキシエチルメタクリレートなどに接着した細胞からは、高頻度に炎症性サイトカイン(IL-1β)が産生されている。MPCポリマーの場合にはサイトカインの発現量が非常に小さくなっていて、かなり細胞に対する刺激が少ない表面であると考えられる。実際に、ポリスチレン粒子をマクロファージに暴露して12時間くらい経過すると完全に異物認識(貪食)が起きるが、MPCポリマーを粒子の表面にコーティングすることによって全く貪食することがなかった。従って、細胞にとって異物として認識できない、いわゆるステルス表面を呈していると言える。一方、特異的なシグナル分子を表面に結合すると、それに合った細胞応答を見ることができ、シグナルだけの効果を確認でき、細胞表面や内部のイメージングツールとしても応用できる。

二番目は、解離可能な水ゲルが簡単に作製できるということである。MPCポリマーを一つの要素とした水溶液(PMBV)と、もう一つのポリマー水溶液(ポリビニルアルコール(PVA))とを混ぜることにより作製した水ゲルの中に細胞を固定すると、

常温・常圧の下で細胞を一週間以上保持させることができる。凍結保存の必要がなく、更に、一旦固定化した細胞をグルコースやフルクトース等の糖で解離し、回収することが可能である。実験を進めるうえで、時間制御・調節が可能になるツールであると考えている。また、癒着防止材として、生体内で MPC ポリマーの液 (PMBV/PVA) を利用してみたところ、他の組織と癒着することなく、うまく臍だけを再建できることが明らかとなっている。

このポリマー系から住友ベークライトの S バイオ事業部と共同でセルクレードル、細胞の揺りかごというものを開発し、細胞工学に使っている。

培養液に溶かしたポリマー 2 溶液の (PMBV、PVA) を混合すると 10 秒間程度で固まり、細胞が固定化される (図 1.2.2)。下側は通常の組織培養用のポリスチレン (TCPS) の上に線維芽細胞をまいた例で、接着、増殖していくというプロセスが見えるが、このセルコンテナーの中に入れておくと、上側の写真のように 3 時間から 6 日間までの間、非常にゆっくりと細胞分裂が進み、増殖する。それと同時に、ゲル内に培養スペースがあるため、細胞塊ができる。この細胞の塊は、必ず一つの細胞由来のもので、遺伝子型も当然同じである。それをさらに培養していくと、全く同じ組織ができるはずだと考えている。組織工学の中で細胞の質を担保するという意味では重要である。

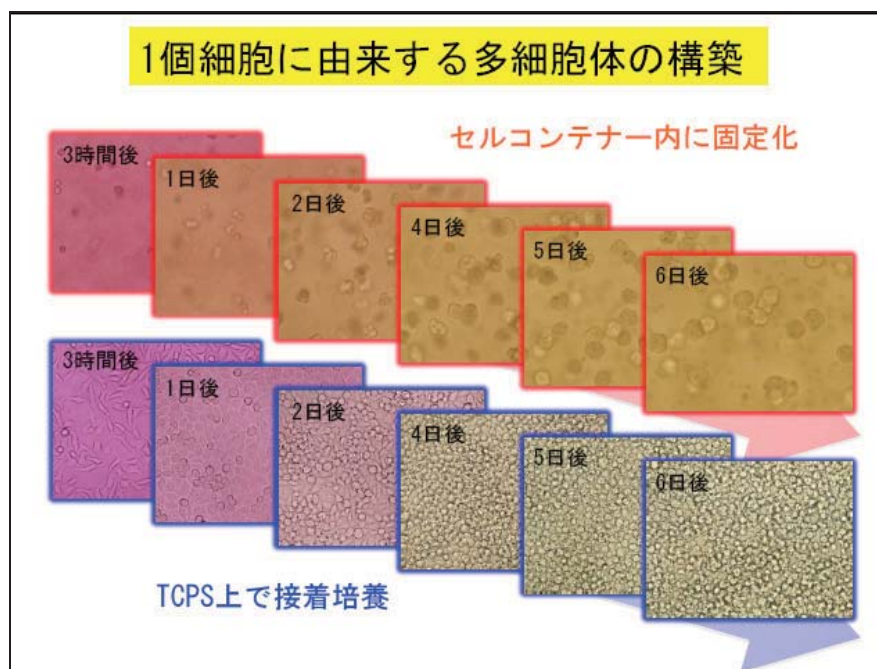


図 1.2.2

この開発は、日立製作所中央研究所の神原秀記フェローのグループと共同で行っている。シングルセル (1 細胞系) の PCR などで、この中にある細胞や遺伝子の状態がどうなっているかということ調べていく予定である。通常の培養で行うと非常にヘテロなものができて、ある塊をとってきても様々な種類の細胞が入っている。それに対し、1 細胞由来で分化をかけられるということは、1 細胞由来の多細胞体構築が可能であるということで、全く次元の違う組織工学が進められると考えている。

実際行った実験手法を以下に示す。セルコンテナーの中に 3 日間マウスの ES 細胞を固定化、保存した後、グルコースを添加して細胞を回収し、次いでフィーダー細胞上で培養

する。この細胞をアルカリホスファターゼで染色すると赤く染まり、未分化な状態を維持できていることが示された。通常の浮遊培養では、分化してしまっている部分もある。この違いは、他の細胞との相互作用があるかないかに由来するのではないかと考えている。もう一つ、通常の培養系との違いは、セルサイクルである。G1/G0 期に非常に高い確率で存在するということがわかっている。このようなことから、通常の培養とは全く違う、三次元空間における 1 細胞由来の培養が可能であると考えている。これを取り出して、さらに展開することもできると思う。

以上、セルコンテナーは、細胞・シグナル分子・足場材料というこれまで別々に語られていた三大要素を一体化したものである。レイヤーバイレイヤー (Layer-by-layer) 法をこのポリマー系に適用すると、生理活性分子の入っている層と細胞の層を順番に積層することも可能である。このようなことから時空間制御をしながら細胞内の状態をコントロールするということにつながれると考えている。このポリマーは、既に医療領域においてインプラント材料として利用できるというところまで来ている。しかし、まだ分子設計をする余地はあると考えている。より安定で、より効率的な細胞系の創成につながる分子合成ができると思っている。

さらに生体親和性 MPC ポリマーは、分子構造を制御すると分子拡散により、積極的に細胞内に取り込ませることができることも見いだした。それに遺伝子を載せて非常に高効率なベクターになるだろうと予想している。また良い細胞群を得る方法として、1 個の良い細胞をつくって分化させる方法と、1 万個つくって、そのうちから良いものを 1000 個だけとる方法がある。その両方の方法において、材料表面と細胞との相互作用がないことが前提であり、その界面にも利用できるだろうと考えている。私が一番強調したいのは、ある一定の性能を持つ細胞を保存し、輸送し、そこで使えるようにするというプロセスが重要になってくるということである。これはサイエンスとは全く関係ないけれども、実際に細胞を使おうとしたら必ずそこが問題になってくる。対象が細胞にかかわらず、こういうことができるようなデバイス（入れ物）をつくるというのが私たちの最初のコンセプトである。さらに、分化誘導因子を添加すると、その部分のみに分化した細胞ができるようになるかもしれない。

これからの課題は、iPS、ES 細胞の効率の良い製造法の確立である。キュベットの底に細胞を集めると、ある一定の面積に細胞が集まるため、局所的に細胞塊ができる。組織培養プレートのうちのいくつかは、MPC ポリマーを既に被覆してある。また、細胞分離、回収、保存技術の開発技術の確立が重要である。それから、細胞の質を評価する方法の開発が重要である。1 細胞の非侵襲分離システム、非侵襲バイオイメーキングシステムなどである。これは実際に測定した細胞をその次の段階でも使えることを前提としており、細胞に対して影響を与えないような界面と材料、分子的な測定方法の共同的作業によるシステムづくりをするべきだと考えている。

また、細胞分化を効果的に誘引するための時空間制御した分化誘導因子の適用技術、シグナルを効果的に発現させるための器材の開発、細胞の分化誘導・組織化の一連のプロセスをすべてシステム化できるような技術などの開発が必要である。さらに、細胞・組織を臨床に適用する際の安全性の担保、認可の獲得なども、問題点として考えておかなければならない。

最後に、我々の生体適合性ポリマーから医療デバイスまでの開発プロセスを時間軸で紹介する。1987年にMPCとそのポリマーの合成技術を開発し、95年から5年間のJSTプロジェクトでプラントをつくり、99年に完成させた。その間の海外での学会発表により、海外メーカーからたくさんのオファーがあり、MPCポリマーはコンタクトレンズ、人工肺、カテーテル、血管ステントなどに90年代後半からされている。コンタクトレンズを例にとると、95年にEU、USで販売が開始されたが、日本では14年後の2009年であった。人工肺に関しても、海外では既の実績が7000件以上あるが、日本は輸入許可をとるだけで4年間かかった。さらに、血管ステントに関しては、2001年にドラッグエリユエティングステント (Drug Eluting Stent) に使われており、1万件以上を超える市場が出来上がっているが、日本では、やっと2009年にアメリカから逆輸入されたという状況である。このような我が国独特の医療機器開発における障壁を打破するために、2000年くらいから東京女子医科大学、東京大学と共同で国内発の埋め込み型医療デバイス、具体的には人工心臓や人工関節の開発を進めているが、ここにはそれぞれのプロジェクトに一貫性がないことが大きな壁になっている。例えば、基礎研究は文部科学省の資金。今回の場合は、開発研究やプラント建設にはJSTからの資金。その先の開発、例えば人工関節の場合では、科学研究費補助金やNEDOの開発費、厚生科学研究費などに頼っており、それぞれがばらばらで一貫性がないのである。いろいろなプロジェクトをひとつずつ積み重ねながらやっていくのは極めて非効率的であり、最初から出口まできちっとつながられるような体制の確立を強く願うものである。

1.3 「計測技術」

宮脇 敦史（理化学研究所 脳科学総合研究センター）

計測技術は、時間と空間の絡み合いをどのように攻略していくかがポイントになる。時間では、ナノ秒、マイクロ秒、秒、1週間、1ヵ月など色々なレベルがある。空間では、ソサエティ、体（個体）、器官、組織、微小ドメインなど色々なレベルがある。グーグルマップの様に、自由自在にズームインとズームアウトをできるようにすることが夢である。

本ワークショップでは、可視光（約 300nm 後半から 700 nm 程度の光）の技術を紹介する。可視光は生体サンプルの中で散乱されやすいという問題があり、いかに深い部位のシグナルを取り出すかが課題である。蛍光タンパクが有する明るさ、揺らぎ、色、エネルギー転スファー、励起状態の時間、偏光などの、色々な特性を活用することにより、様々な計測が可能であることを紹介したい。

FRET 技術により、カルシウムをイメージングすることができる。ゼブラフィッシュの卵割期や胞胚期におけるカルシウムの動態を見ると、おおよそ細胞分裂にリンクする。我々は細胞分裂にリンクしない部分に興味を持っている。また、2光子励起顕微鏡を使うと、約 1.2 ~ 1.3mm くらいのより深い部位まで見ることができる。

体節形成期の Floor plate で観察されるカルシウムの振動は非常に興味深く、我々はこのような現象を、Amplitude-Modulation (AM) よりも Frequency Modulation (FM) に持ち込んで面白いストーリーに仕上げたいと考えている。我々は脊索と神経管間にあるフロアプレートに局限して起こるカルシウムの振動を長時間にわたる約 3 時間続くことの意味を研究している。

同じく FRET を使った Mermaid というプローブは、膜電位を計測するもので、 -80mV が $+20\text{mV}$ まで脱分極すると色が変わる。心臓に Mermaid を発現させたトランスジェニックゼブラフィッシュで、FRET のイメージングを行うと、脱分極した部分が赤くなり、収縮と興奮のカップリングを見ることができる。心臓のイオンチャンネルというのはヒトと魚でかなり共通している。例えば、アステミゾールという、心毒性があるということが判明し生産を中止したヒスタミンのブロッカーの薬をトランスジェニックゼブラフィッシュにかける。そうすると、収縮と興奮のカップリングがうまくいかず、興奮が心房から心室に伝搬しないということがよくわかる。

蛍光タンパクは、オワンクラゲの GFP と同様、 β バレルという最小の構造ユニットから成る。この構造ユニットの一次構造はかなり異なっているが、三次構造は収束している。この β バレルは非常に硬いものと理解されてきたが、部分的に非常に軟らかい部分を有する蛍光蛋白質もある。現在、日本が欧米と比べて非常に後れている分野のひとつに、スーパーレゾリューションマイクロコピーという高解像度顕微鏡がある。光を使ったイメージングにおいて、空間分解能（2点を2点として識別する能力）は、可視光を使う限りどんなに良い対物レンズを使っても大体 200nm 程度となり、それより小さいものは識別できない。

そういう回折限界を越える顕微鏡として STED 顕微鏡とか PALM/STORM がある。我々が開発した、光でオン・オフのスイッチができる蛍光タンパクを使って空間分解能を上げることができ、アクチンのファイバーを一本一本見ることもできるようになった。

FRET、FCCS、BiFC など、タンパクとタンパクの相互作用を見る技術があるが、これらを補完する技術として、例えば二つの色、緑と赤でスーパーレゾリューションを達成することができれば、直接的にタンパクとタンパクの相互作用を評価できるようになると思う。

また、色を変えることで細胞死を見ることが出来るアポトーシスのセンサーや、酸化的ストレスを可逆的に見るセンサー、オートファジー（自食作用）を色の変化で可視化する技術を開発している。より感度を高くして、定量的に見る事ができるセンサーの開発を目指している。

また、細胞増殖を測定するプローブも作製した。細胞周期の G1 にある核を赤で、それ以外の S、G2、M 期の核を緑でラベルするプローブである。HeLa 細胞に導入すると、細胞周期の進行をリアルタイムに見ることができる。HeLa 細胞は悪性だが、良性の細胞で同様の実験をすると、接触阻害といって細胞全部が敷石状に詰まって G0 期に入りストップする現象を見ることが出来る。また、TGF β の存在下で EMT（上皮間葉転換）を見ることが出来る。その後、スクラッチを導入して、TGF β がある状態とない状態で、このスクラッチ部分のギャップがどのように埋まっていくかを見ることが出来る。TGF β が無い状態では細胞増殖が起こりスクラッチ部分が埋まっていくが、TGF β がある状態では全く増殖が起こらずに、一つ一つがひたすら広がることによって埋めていくことがわかった。そのような創傷治癒の過程を比べながら見ることが出来る。

個体レベルの解析では、ヌードマウスの皮下に腫瘍を導入した場合、良性の場合は赤色になり細胞増殖が止まることがわかり、悪性の場合は緑と赤でサイクリングするため黄色のままであることがわかった。非常に発達した腫瘍血管の周りに腫瘍細胞がどのような細胞周期で増えていくか見ることが出来る。

細胞周期プローブを組み込んだトランスジェニックマウスをつくることも出来る。胎生期は増殖と分化が協調的に起こっていると考えられる。増殖を示す緑のシグナルと分化を示す赤のシグナルがバランスよく出現している。大人では、ほとんど赤になる。我々の体は、生後はかなり分化した G0 期の細胞が多い事がわかる。例えば、6～7 週齢のアダルトマウスの海馬における神経幹細胞は自己再生する過程があるため、緑になる。このような方法を用いて、幹細胞を見つけることが出来る。

現在、幹細胞がどこに存在するかを網羅的に調べようとしている。海馬の中で神経幹細胞を探索すると、殆どの場合、血管の近くに存在することがわかった。このことから、神経の新生において血管がニッチェとして働くことが明らかになった。浮遊系の細胞にも応用することができて、いわゆる HSC の分化を見ることが出来る。特殊な培養を 1 カ月間行うことによって、幹細胞から巨核球または赤血球を誘導できる。分化を誘導したとき、巨核球が分化していく間にどんどん核が大きくなっていき、細胞分裂をスキップして DNA を複製させていく過程を緑と赤の色で識別することが出来る。

ゼブラフィッシュでも、このような細胞の増殖と分化を色分けすることが出来る。上から見た場合、脊椎と二つの眼が見える。眼の神経上皮をズームインすると、細胞周期の進行と核の移動が関係しあう現象を見ることが出来る。脊索の部分を見ると、脊索に沿って G1 から S、そして M 期から G1 という、二つの細胞周期移行の波を見ることが出来る。このことから、ある時間 1 点で、脊索の尾部から頭に向かって G1、S、G2 の細胞が並ぶことが明らかになる。

本分野の体制に関して一言。個人レベルである程度学際的になっていく必要があり、自分はこの分野だけだと仕切ってしまうことによって、損をするのではないかと思う。個人レベルで融合を築いていくような体制ができれば良いと思う。

Q. 現在、細胞は何色まで染色できるのか。

A. 一つの励起光で6色、7色、8色できる。更に細かく分けると、10色以上も可能である。

1.4 「数理生物学」

金子 邦彦（東京大学大学院 総合文化研究科）

15年前から複雑系の生物科学を専門としている。その中から特に、発生・分化に関わる研究の話を紹介する。複雑系にも定義がいろいろあるが、基本的にここで複雑系生命科学というのは、階層的なシステムの普遍的な性質を理解するということである。例えば生命でいうと、分子から細胞という階層があり、分子を見ればこの細胞がわかるというように考えがちである。けれども、実は上の性質が下を規定するというような循環が物理の分野において時々ある。特に生物の場合には、各要素が軟らかいシステムであるために上位の性質が下位の要素の性質をかえるということが起こりやすい。上と下の関係のダイナミクスを理解して、そのときにどうやって整合して、システムが存続できるか、増えていけるかということを理解するという形の研究をしている。

理論で重要なのは、モデルやシミュレーションとは違って、何が必然／可能／不可能であるかを理解するということである。例えば熱力学第二法則では、エントロピーは閉じた系では時間的に増え、それを戻すためには何かいろいろ外に熱を捨てたり、色々操作をしたりしなければならない。これは、必然的なことである。重要なことは、個々の分子には依存しない。熱力学は、分子をあまり細かく見る必要はない、細かく見たからといって分かるものではない。そのような個別の分子によらない、生命システムでみたすべき原理を追求している。

発生・分化に関してそういう普遍的な性質を理解するということは、細胞の多様化、分化の必然性や、多能性の喪失の仕組みや、発生過程の安定性を理解していきたいということである。

そのような複雑系科学としての立場は色々ある。数理理論的な立場では統計力学とか大自由度の力学系、(ダイナミカルシステム)。モデル側では、それを計算機に乗せてシミュレーションする立場。実験側では、定量生物学。四方さんと昔から取り組んでいる、生物システムの基本的特性をつくるという構成的な生物学。これらを総動員して要素とシステムの軟らかな相互関係の原理を明らかにすべく研究を行っている。

本ワークショップでは、発生のうち分化の話に焦点をあてて説明する。システムレベルで分化ということを考えようと試みたのは、50年以上前のワディントンにさかのぼる。最初の細胞の状態からだんだん枝分かれしていったって、いくつかの状態に分かれるというプロセスとして細胞分化を理解し、運河がしだいに深くなり枝分かれしていくということで安定性を理解できるというようにおぼろげに考えた。問題は、これがどのように遺伝子と関係するのかということである。2年くらい前に浅島先生のグループのデータを元に実際にワディントンのような地形が実現していることを示した。

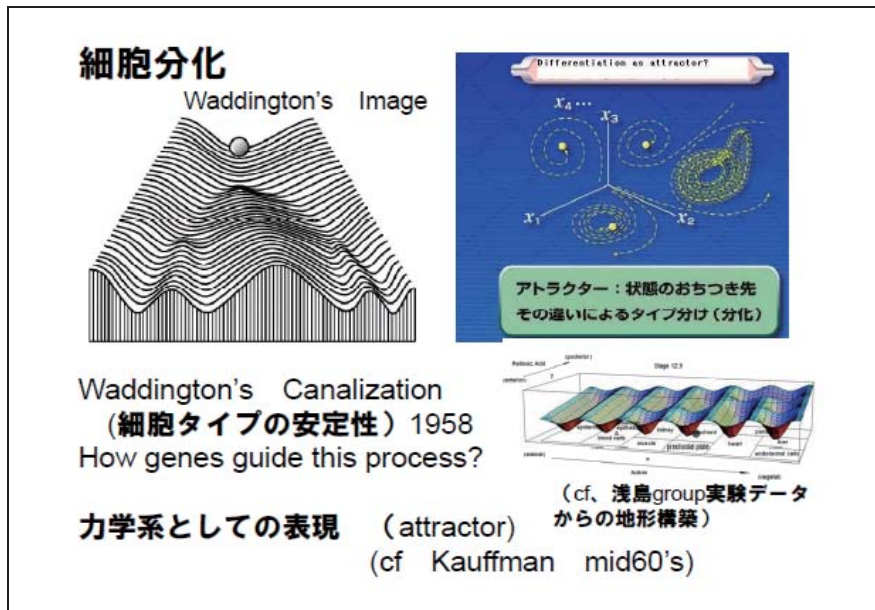


図 1.4.1

こういう構造がどうやって出てくるのかに関しては、力学系のアトラクターという考えで、表現すればよいのではないかと思われる (図 1.4.1)。60 年代にカウフマンがパイオニア的研究をおこなった。例えば、遺伝子発現、あるいはタンパクの量が 3 種類であったと仮定し、それがお互いにどう影響し合って時間発展を決めていくときに、力学系というのは三変数だったら三次元の状態空間の中にどういう方向に行くかという矢印が与えられているということなので、その矢印の結果としてどこかに落ちこちてしまう。そういうものがいくつかあればそれが各タイプの細胞だろうと考える。

もう少し具体的に説明すると、細胞の状態、タンパクの発現量というのがあるときに、このタンパク 1 番、2 番、3 番とかいうのをここの 1 点として考えると、N 次元の 1 点と考えられる。その時間変化を考えるとというのが力学系である。一方で、このタンパクの合成にはお互いに、促進とか、抑制の関係があるから、それを適当な微分方程式で表すとこの空間の中の矢印が決まり、どのように時間変化するかということが決まっていく (図 1.4.2)。

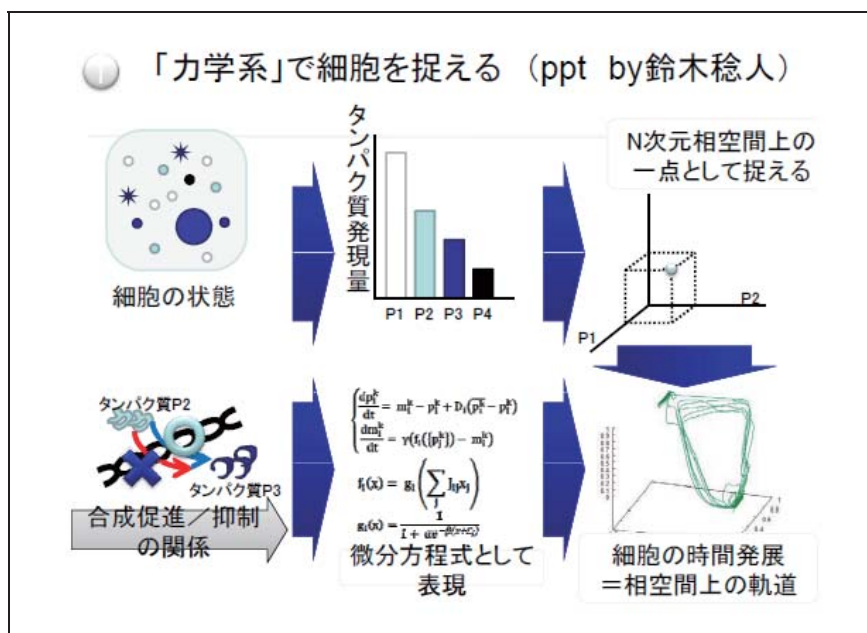


図 1.4.2

このような見方は、ようやく細胞分化等の研究者の間で広まりつつある。スイ・ファンは、基本的に遺伝子発現や幹細胞などを研究している実験家であるが、力学系のこともよく理解しており、最近レビューを書いている（図 1.4.3）。一方で、このネットワークで、どういうふうに遺伝子発現が起こっているかということを調べ、遺伝子発現パターンからどういう状態であるかという指紋みたいなものをつくる。それと、力学系を合わせて考える。例えば二つの遺伝子がお互いに抑制し合ってどういうふうに変化するかを例にとると、それぞれの量を二変数でかけて、そのときにどういう矢印かをモデルからつくる。例えば、三つ安定状態があって、最初にある状態、谷が浅い状態から移動する、これを何か幹細胞的なものが分化していくという見方をする。

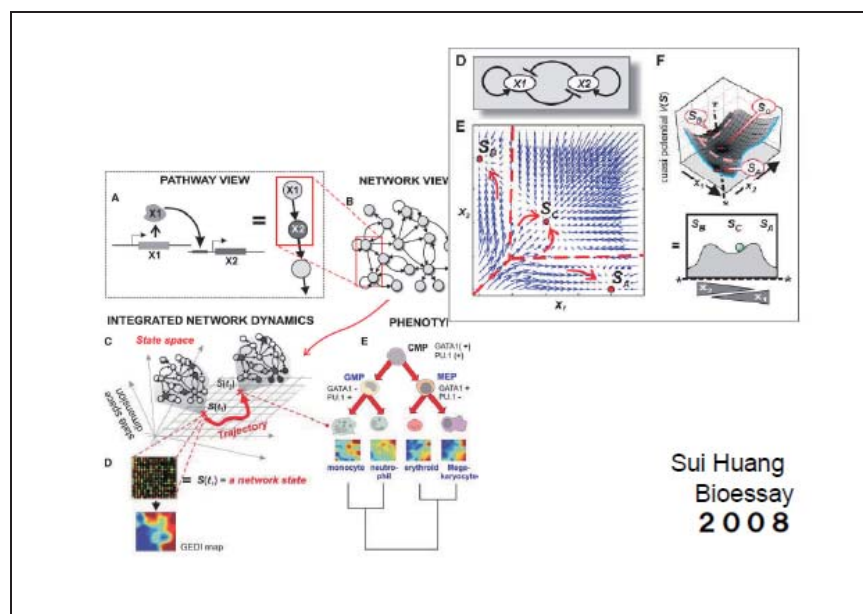


図 1.4.3

ただし、これではまだ細胞分化の理解には不十分である。問題は、これが一つの細胞で多くのアトラクターがあるという造りなので、誰かがある条件を決定しないとイケないということである。しかし、発生の場合は、細胞数の増加、細胞間の相互作用により自発的に決定される。そのようなことを通して分化過程の安定性や不可逆性、そして、細胞集団の安定性が理解できる。そのためには、一個一個の細胞の中に力学系を入れて、それを相互作用させるといふモデルをつくれればよいと考え、阪大の四方哲也さんと最初のモデルをつくった。最初の細胞状態で遺伝子発現レベルが振動しているとしよう。振動というのは、時間的にこのタンパクの量の増減を繰り返すような状態になっているということである。その状態をもった細胞が分裂で増えていくと、その振動の増減の位相が細胞ごとに分かれていき、同期しなくなる。その後、それを経て今度は細胞の平均濃度そのものが異なる細胞があらわれる。つまりタンパク量の組成が異なる細胞ができてきて、細胞分化に至る。そのときに、分化した各細胞グループはお互いに相互作用で安定しているというような仕組みができる。

その後、当時大学院生の古澤力さん（現在、阪大）が、最初の状態で遺伝発現レベルがカオス的振動をすると、それは自己複製もするが分化も示すという意味で幹細胞の性質を持つことを見出した。違う組成を持った状態に、階層的な分化も示していく。図の中のいろいろな色はいろんな種類のタンパクを表しているのだが、ある状態から別々の状態に枝分かれしている。幹細胞から順番に分かれていくというようなことが出てくる。そのときの異なるタイプの細胞数の割合というのがうまく周りの状態を見ることによって安定化している。自動的にそういうふうになっていて、そのために、例えば5種類の細胞の割合がいつもある一定の範囲内にとどまるというような安定性を獲得するというようなことを発見した（図 1.4.4）。

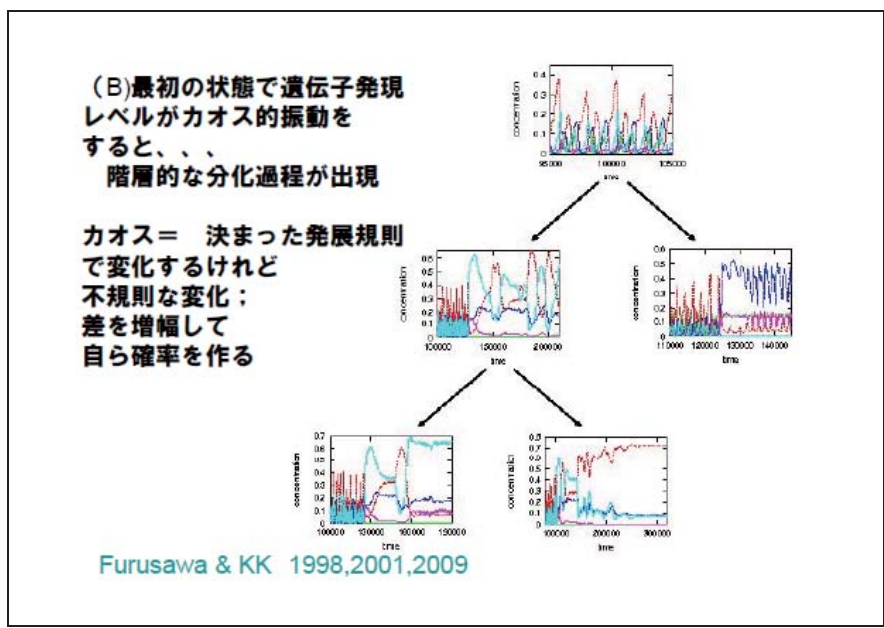


図 1.4.4

このモデルの中では、細胞の分化の全能性ないし多能性の条件というのは、いろいろな遺伝子が発現していること、その濃度が時間とともに変動すること、細胞ごとにヘテロである、という特徴を持っている。発現が時間的に変動するのが最初の状態で、その変動が

減っていくのが分化のプロセスだというようなことを10年以上前に提唱した。幹細胞がヘテロであることは最近では定説になっている。一方で10年くらい前は、細胞の中の遺伝子タンパクの量が振動するとか言っても誰も信じてくれなかったが、去年になって、時間変動に関しては、京大の影山さんのグループと古澤さんの解析により、ES細胞ではタンパク質が変動していることが見出された。まだ、この振動が規則的か、カオスのような不規則かはまだわからないが、この実験でも分化すると、この時間振動は消えているので、その意味では予言通りとも言える。さらに、幹細胞で何かゆっくりした遍歴で状態が変わっていくというようなことは、スイ・フアンさんの『nature』の論文でも確認されている。

では、分化したものを戻すためにはどうしたらいいか、理論的予測をすると、多くのタンパクが絡み合うことで不安定な振動が生じたのが多能性で、それを失ったのが分化なのだから、それを戻せばいいということになる。つまり働いている変数を増やす、言い換えると発現を失った遺伝子を活性化すればよい。これは、iPS細胞で行ったこととある意味一致している(図1.4.5)。

こうした実験に刺激されて、最近もう一回このモデルをより現実の遺伝子発現のダイナミクスを考慮してやり直した。ここで、ある成分は膜を通して拡散する。で、この細胞が分裂して増えて相互作用していくときにどういうことが起こるかということを行った。具体的にはmRNA、タンパク量で適当な方程式で行った。卒研究生の鈴木稔人君が半年で行った仕事である。

10本のパスの中で5遺伝子の可能なネットワーク(約1億)を全部調べてみる。最終的にそれが例えば32個になったときに、分化しているものだけを選ぶ。すると約1万5000くらい残る。これがどういう仕組みで分化しているかを調べる。最初の2つの種類では、一番細胞の状態が分裂すると消えてしまい、そこから分化すると、最初の状態は消えてしまう、その意味で分化だけして複製はしない。自己複製すると分化を両立しているものを見ると、最初に四方さんとやったような最初の振動が不安定化する場合と、次に古澤力さんとやったカオス的な振動を持って不安定化する場合がまさに出てくる。

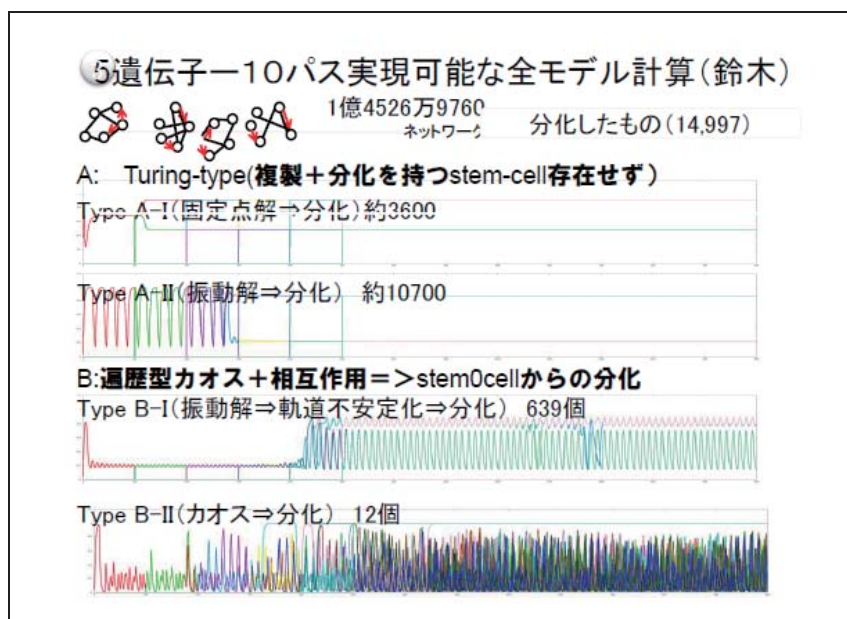


図 1.4.5

これを解析すると、遺伝子がお互いに正のフィードバックがあり、それが数が増えていくと分化しだすかわかる。一個一個の色は違う細胞で、あるタンパクの量を書いていると分化する仕組みがわかってくる。更に、ある程度不安定な振動をつくる軟らかい部分が蝶番として働いていて、それがネットワークでほかのものと繋がり、ほかのものにスイッチするような部分につけるように、繋げればどんなものでも作れる。そのような方法により、幹細胞から 2、3 種類の細胞タイプへの分化を作ることが可能である (図 1.4.6)。

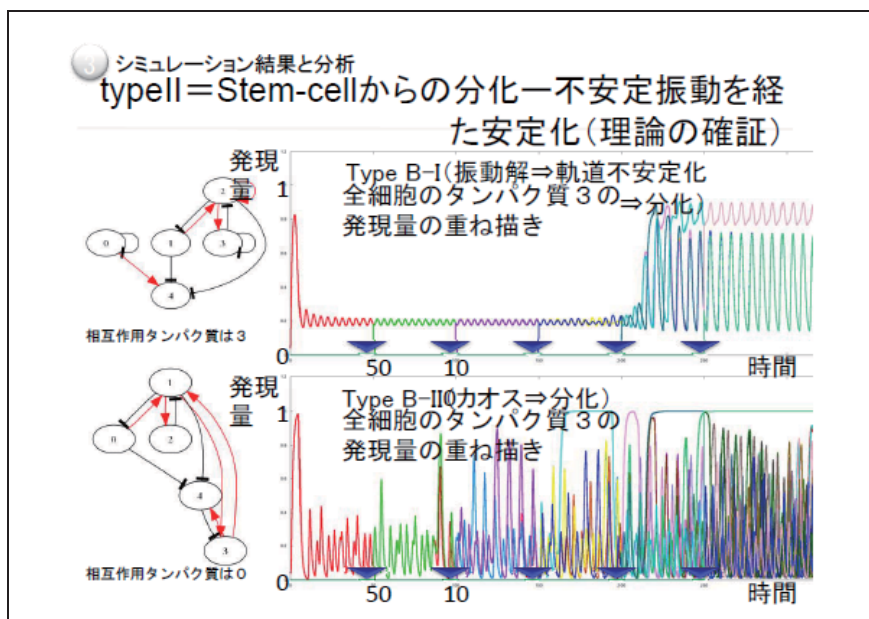


図 1.4.6

たとえば、この動画 (図 1.4.7) では、細胞の遺伝子発現の 5 成分のうち 3 成分を書いている、この 3 次元の中での点の動きが時間的変化である。ここで 1 個の細胞の状態が変化し、分裂して 2 個になる。2 個から 4 個に分裂するがその際に 1 個が違う状態になるのがみてとれる。その後、8 個になり、16 個となるとまた別な状態があらえあれ出す。遺伝子発現のダイナミクスを置いて相互作用しているというだけでこのようなモデルができた。従って、理論では、時間的にいろんな状態を遍歴するような振動状態があると、そこから後は増えていき、何か相互作用でその差が増幅して、それで分化できるということである。もちろん、これは実験的に確認するということは必要である。

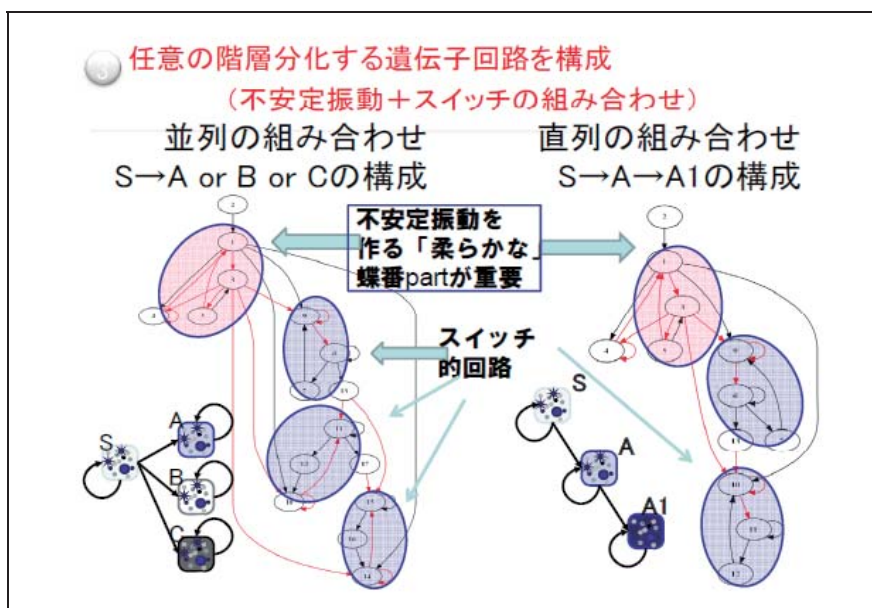


図 1.4.7

いま、駒場の複雑系生命センターでの若い人などが興味を持って、この確証へむけて準備を進めているが、実際に実験で確認するのは容易ではない。細胞間の相互作用を正確に制御して、1細胞を何成分かを光らせてとか、その時間変化を見る。本日のワークショップの話をきいていると、そうした技術を全部導入すれば何かできそうな気がする。理論側でも、更に発展させて、どうしたら多能性を持ち得るか考えていきたい。

今日述べた理論の共同研究者はただ2人だけである、重要なのはその個人が理論、実験の両方ある程度知っているという本質的なことが可能になるということである。そのためには学部、大学院レベルできちんと教育することが重要である。そのためにも大学内できちんと研究組織があって、その研究組織で学生を育てるということが同時進行するということが大事なのではないかと思う。その意味では、大研究所や大きい計算機は必ずしも必要なくて、適当なレベルがあれば十分であろう。後、生物学でも基礎理論が必要である。例えば熱力学のときに、蒸気機関をつくるのにカルノーサイクルや熱力学の知識が必要かという、なくても作れるかもしれない。しかし、カルノーの知識があることで、どこまで可能でどこから不可能かということがわかる訳である。例えば分化を戻す場合も、何でも戻るのか、あるいは戻すためにはどういうことをしなければならないのか、そういう限界がわかる。

理論物理の場合、若いときに出した理論が何年後かに検証されるということが多い。日本は割と自国の理論を検証することに冷淡なので、ゴールをアメリカなどにさらわれてしまう可能性もあると思う。日本発の理論に賭けて、検証を試み、細胞の分化多能性の理解をめざしてもよいのではないだろうか。たとえ、理論が100%正しくなくても、その過程で新しい技術も生まれ、また新しい発生観がうまれていくであろうから。

- Q. 研究の方法として、モデルベースな研究、モデルから発展させて、それに合った系はあるだろうかというのを見つけていく方法と、逆に、現象からスタートするし、データドリブンでそれで理論につなげていくという方法の二つがある。後者のデータドリブンのほうがどちらかという計算量依存的な部分が出てきたりする場合もあると思うが、モデルドリブンのほうというのはどうしても、きれいなモデルに合うようなものを探していくという方向だと思う。その二つをうまく分けたい、複雑な生命現象があって、それを理論と繋げていくというときに、今後どういう形の展開を日本でやっていったらいいのか。
- A. データドリブンというのは、放っておいても進むだろうと思っている。モデルもデータに合わせるモデルは頑張れば何か進むと思う。問題は、理論というものはそれとはまた別な話だということだ。モデルと理論は違って、理論での理解というのは個々のモデルによらない普遍的な性質をとらえることである。極端な話、モデルというのは理論とか真理に到達するためのはしごというか、足場というか、そういうもので、できてしまえば要らなくなる。だから、熱力学ができちゃえば別にカルノーサイクルを一々使わなくても熱力学は理解できるというような、到達するための足場的なものである。その場合に、モデルはそんなにリアリスティックに細部を合わせなくても、理論には到達できる。逆に細部は適当に捨てておいたほうがいいかもしれない。先ほど説明した遺伝子発現の話というのは、あまり詳細にはよらない話である。たとえば分化の仕組みはここでの4パターン、うち幹細胞があるのはこの2パターンしか現れないというのも、網羅的計算のきっかけであるけれど、理屈上多分そう言える話である。そういう理論で理解するというのは、若い時に身につけないと育ちにくい話で、どこでも育つわけではない。
- Q. 東大のように大きい大学なら、両方向をやっている人たちがいるので、その人達が出会うプラットフォームを今後も作れる。情報系がどうしてもデータドリブンだと中心になると思う。理論から上げていくのでも、その理論に合う生命現象や、ある程度元の現象から情報的なことで抽出したこういう現象があるんだということもありうる。例えばアトラクターがあったほうがわかりやすいようなものというのも出てくるとか、そういうのが出会うような場をつくるのが大事じゃないかと思う。その方法論としては、データマイニングである。データドリブンでやっていったときに、先生方の理論から上げていったいくつかのモデルと、それがどの程度フィットするかというのをやって、それで合うところと合わないところというのを抽出して、また戻していくような、行ったり来たりさせるような方法論とか、アルゴリズムとか、メソドロジーというのが僕の頭の中の夢なのか、そういうものというのは今後出てくるのか、先生はどう思われるか。
- A. 僕は割と理論側を強調しているのは、理論というものがどういうものかというのを若いときに知っていた方がよいからである。モデルと理論は違うとか、データドリブンのモデルと、それとは別なタイプの抽象化したモデルが存在するというのを若いときに知っておくのが大事だと思う。データドリブンのモデルというのは、その後でも、実際にそうした人たちが生物学の現場の研究室に行けばさらされるので、いやでも目にすることになるので問題ない。例えば先ほど、うちの出身者が頑張っていると褒め

セッション2 臨床研究ならびに産業化技術開発からの話題提起

2.1 「移植免疫」

坂口 志文（京都大学 再生医科学研究所）

移植技術の課題は、免疫系が移植臓器に反応しないためにはどうしたらいいかということである。そのため一番重要なことは、免疫系の自己寛容のメカニズムの解明である。自己寛容のメカニズムを知ることは、自己免疫疾病のみならず、臓器移植、腫瘍免疫、エイズなどの慢性感染症に対する免疫、アレルギーなどのコントロールにつながる。

本ワークショップでは、免疫系は多細胞体であり、反応しないということがダイナミックなリンパ球の相互作用によって維持されているということを紹介する。

自分の免疫系が自分の組織を壊すという現象、自己免疫病というのは、人口の5%くらいが罹患している。がんはDNAの傷であるが、自己免疫病というのは決して遺伝子に還元できるものではなく、細胞の間の制御の異常、そこには遺伝因子も環境因子も噛むことが重要と考える。

免疫自己寛容の考え方は、3つある。1つ目は、自分に反応するリンパ球（自己反応性T細胞）は、未熟な段階で自己抗原を認識すればアポトーシスに陥り死ぬことにより排除される。これは、バーネットが1950年代に提唱しノーベル賞を受賞したもので、古典的な考え方である。2つ目は、自分を認識するリンパ球は存在するが、単に自己認識するだけでは活性化せずに不活化しているという考え方である。そして、3つ目は、体の中には自分を認識するリンパ球が確かにいるが、それが増えたり活性化したりするのを抑えている別のリンパ球（抑制性T細胞）がいるという考え方である。我々は、3つ目の考え方、すなわち「抑制」による免疫自己寛容の維持機構について研究している。

例えば、他の多細胞生物体、神経系を例に挙げると、小脳のプルキニエ細胞というのは他の神経細胞を抑えるということに特化した神経細胞である。リンパ球というのは動き回る性質があり、神経細胞の様に1つの場所にとどまるわけではないが、免疫系の細胞の中に抑えるということに特化したリンパ球がいるということが重要である。これは、正常なマウスの脾臓から抑制性T細胞だけを除いて、残りの細胞を、T細胞がないヌードマウスに入れるという実験を行うと、自己免疫病が誘導されるという実験で明らかにした(図2.1.1)。

リンパ球の表面には、色々なタンパク質が発現しているので、それをマーカーとして分類することができる。抑制性T細胞とは、CD4陽性T細胞の10%程度存在するCD25陽性細胞のことである。この細胞を除いてヌードマウスに入れると、胃が壊れ自己免疫性の胃炎になったり、甲状腺においてもリンパ球が浸潤して壊れていく。また、膵臓のインシュリンを産生するランゲルハンス島が壊れて糖尿病になる。血清中には自己抗体が出現してくる。

**ヌードマウスへのCD25⁺CD4⁺ T 細胞の移入による
自己免疫病の誘導**

Exp. group	Inoculated cells	Total number of mice	Number of mice with autoimmune disease							
			Gas	Oop	Thyr	Sial	Adr	Ins	GN	Arth
A.	Whole (5x10 ⁷)	18	0	0	0	0	0	0	0	0
B.	CD25⁺ (5x10 ⁷)	22	22 (100)	22 (100)	16 (72.7)	10 (45.1)	7 (31.8)	2 (9.1)	7 (31.8)	2 (9.1)
C.	CD4⁺CD25⁺ (5x10 ⁷)	16	14 (87.5)	13 (81.3)	7 (43.8)	5 (31.3)	2 (12.3)	0	3 (18.8)	0
D.	CD8⁺CD25⁺ (5x10 ⁷)	10	0	0	0	0	0	0	0	0
E.	CD25⁺ + CD25⁺ (5x10 ⁷) (2x10 ⁶)	6	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0

Sakaguchi S, et al. *J. Immunol.* 1995

図 2.1.1

このことから、正常な免疫系の中には自分を攻撃するリンパ球（自己反応性 T 細胞）も作られるが、T 細胞を作る胸腺は同時に抑制能に特化した T 細胞も作っていること、それが自己反応性 T 細胞が増えたり活性化したりしないように抑制していることがわかる。

体内には常時抗原が存在するため、抑制性 T 細胞を除くだけで自己反応性の T 細胞は活性化し、B 細胞に働いて自己抗体を産生させ、マクロファージを活性化し細胞性免疫により、標的臓器を壊すという反応が引き起こされる。つまり、抑制性 T 細胞と自己反応性 T 細胞のバランスが免疫自己寛容の維持には重要である。このバランスを崩す遺伝因子、環境因子が自己免疫病の原因となる（図 2.1.2）。

Immunu dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) 症候群という病気がある。この病気は、X 染色体に原因遺伝子があり、免疫調節異常の結果、様々な内分泌臓器に高頻度に自己免疫病が発症し、重篤な炎症性腸炎、またアレルギーが起きる。IPEX 症候群は、X 染色体上の遺伝子異常なので、女性は XX で、一方の染色体に異常遺伝子が載っていても発症しないが、XY の男性の場合は必ず発症する。2001 年に IPEX と同じ症状を示す Scurfy マウスから原因遺伝子が単離され、転写因子である Foxp3 であることが明らかになった。この病気は、この Foxp3 という一遺伝子の異常で制御性 T 細胞の発生、機能が損なわれ、炎症性腸炎やアレルギー、1 型糖尿病などの様々な病気が引き起こされる。逆にこの Foxp3 遺伝子を導入すると、この病気をレスキューできるのではないかと考えた。実際に、制御性 T 細胞を除いた T 細胞をヌードマウスに導入して自己免疫病を誘導する際に、Foxp3 遺伝子を発現させた T 細胞を導入すると、炎症性腸炎も起きなくなり、自己免疫病も起きなくなることがわかった。つまり、Foxp3 遺伝子を発現させた T 細胞は抑制性 T 細胞として働き、抑制性 T 細胞と自己反応性 T 細胞とのバランスが回復したということである。

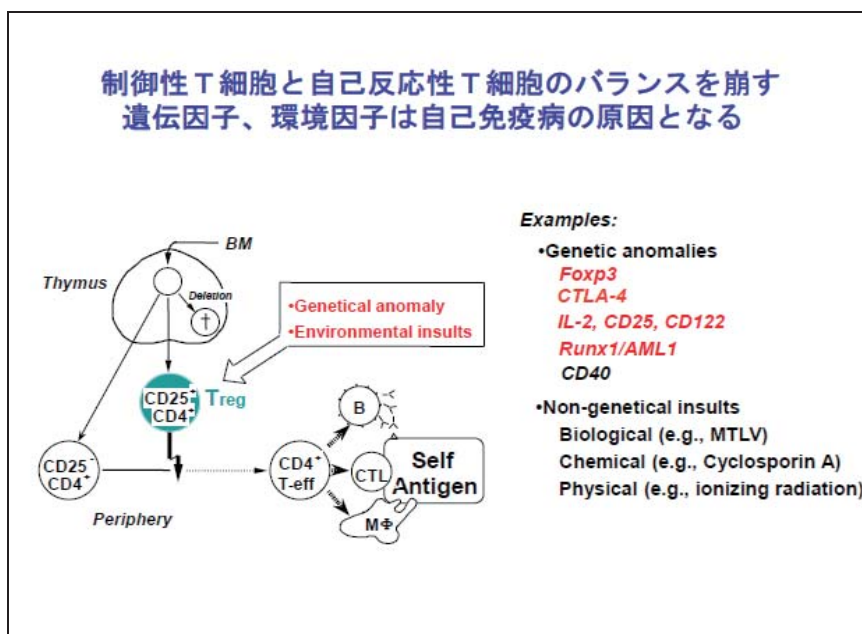


図 2.1.2

以上は、転写因子の異常によって制御性 T 細胞の発生、機能が異常になるという例である。現在は、多くの研究者が *Foxp3* による転写制御について研究を行っており、細胞、分子、遺伝子レベルで制御性細胞を制御することで、免疫系をコントロールできるようになりつつある。これらの研究成果を移植免疫にどう生かすかが次の課題になる。

移植免疫の課題とは、他人からの移植臓器がなぜ拒絶されるのか、どうすれば他人の臓器を自己と認識させることができるか、ということである。T 細胞がないヌードマウスは、別のマウスの黒い皮膚をつけても拒絶反応が起こらないが、正常なリンパ球を入れるとほぼ 1 ヶ月以内にすべて拒絶される。この拒絶反応を、制御性 T 細胞を用いてコントロールすることが可能である。抑制性の T 細胞を最初に導入すると、移植片を認識してその周りで増殖する。その 1 週間後に、普通のリンパ球を入れると拒絶反応が遅れて、30% は移植片が長期に定着する。抑制性の T 細胞の割合をさらに増やすと、70% 近くが長期定着を示すようになる。このことは、移植免疫寛容は免疫抑制剤を使わなくても、生理的に存在する制御性 T 細胞を増やすことにより誘導可能であることを意味する (図 2.1.3)。

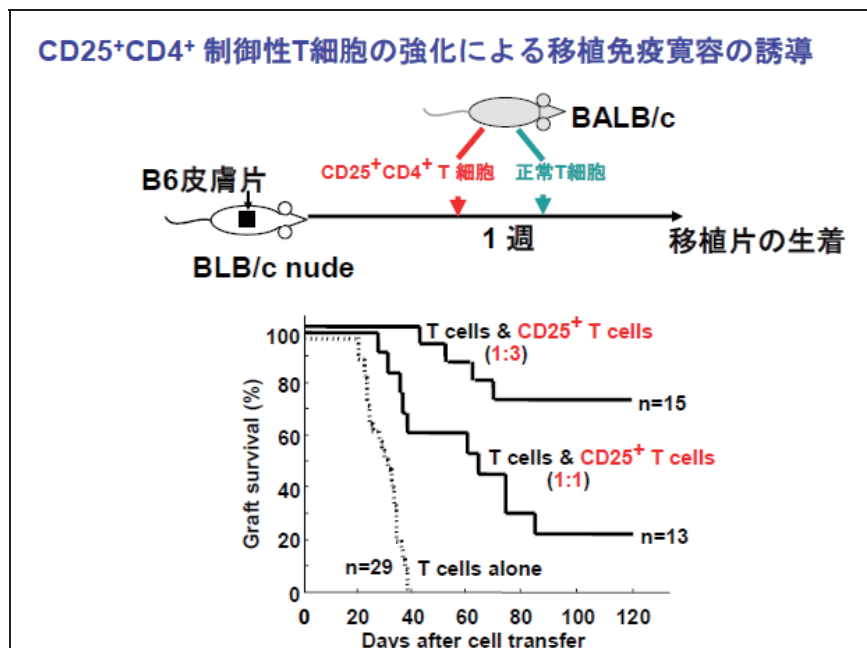


図 2.1.3

また、皮膚片が定着したマウスに、別の系統のマウスの皮膚を移植するとすぐに拒絶が起こる。一方、以前に移植したのと同じ系統のマウスからの皮膚片を新たに別の場所に移植すると炎症が起き、徐々に移植片は拒絶される。しかし、最初に移植した皮膚片は拒絶されない。これは、最初の移植片部分には、攻撃するリンパ球と抑制するリンパ球がバランスを保って存在していることを意味し、攻撃性のリンパ球がいなくなっているわけではないことの証明である。ダイナミックにバランスを維持しているのである。

ヒトでの研究を紹介する。先天性に胆道閉鎖症のため母親の肝臓を一部移植した生体肝移植の症例の中には、感染症のために免疫抑制剤の投与を止めても拒絶されなかった例がある。このような人達でどのようなことが起きているかということ、移植した肝臓には様々なリンパ球が集まっているが、抑制性の T 細胞の集積がみられる。安定な免疫寛容状態になったこのような症例を解析することで、制御性 T 細胞の移植免疫寛容を如何に導入維持するかに関してヒントが得られ、臨床に応用できると期待したい。

自己免疫病、移植臓器に対する免疫をコントロールするには、抑制と反応性のバランスを保つことが重要と考える。現在の治療で用いられているサイクロスポリンなどの免疫抑制剤は、拒絶するリンパ球を排除するように働くが、それでは感染症やがんを起こすし、長期間投与の副作用もある。次世代の免疫抑制剤は、生理的な免疫系のリプログラミングである。世界のトレンドは、抗原特異的制御性 T 細胞をいかに増やすかということであり、そのような薬剤の開発に移りつつある。残念ながら、日本ではそういう意味ではあまり理解が得られていない。逆に、正常な自己に対して攻撃するリンパ球が存在するのであれば、そのようなリンパ球を活性化して「自己もどき」のがん細胞に対する攻撃に有効であろうし、それは制御性 T 細胞の量的、機能的減弱で可能であろうということで、欧米を中心に現在研究が進んでいる。

- Q. TR と TE というのがあるが、抗原提示細胞（APC）との複合体形成はどういう場で起こるのか。
- A. APC というのは普通のリンパ球に抗原提示してそれを活性化する。一番安定な抑制というのは、APC を不活化することである。
- Q. 3 者が複合物を作るのではなく、どちらかというシーケンスに、まず Treg が APC を何らかの形で不活化して、その結果進まなくなるということか。
- A. その通り。例えば、ある特定の抗原を提示すると、それを認識して抑える TR と、エフェクター TE の両方が寄ってくる。その際、制御性 T 細胞がドミナントにアグリゲーションを起こし、また APC 状の様々な分子介して APC を不活化すると、TE が同じ抗原を認識して APC に寄ってきても活性化されずに、そのままドミナントな状態で維持される、あるいは不活化されてしまう。こういった現象は、末梢で起こっている。
- Q. 具体的には DC（樹状細胞）であるか。
- A. その通り。DC である。自己を強く認識する細胞は胸腺の中で死んでしまうが、基本的にはすべてのリンパ球は自分を認識して分化する。強く自己を認識できるというのが TR のポピュレーションである。末梢に来たときに、組織で炎症が起き組織がどんどん壊れ自己抗原ができる。その自己抗原を APC が提示し、そのときに TR を活性化する。その際に、様々な接着分子も出てくる。TR がドミナントに寄ってきて、他の細胞が来る前に、APC 細胞側を不活化する。それが一番重要なメカニズムではないかというのが最近のコンセンサスである。
- Q. レセプターを活性化する前に Treg を活性化しやすくするような薬はあるか。
- A. Treg 側を増やすわけではないが、ラパマイシンという薬は TE 側を叩く作用がある。従って、Treg 側が増えて TE 側が減るというバランスを作ることができる。TE 側を全て叩くという薬剤ではなくて、Treg 側を増やすという薬剤が、より生理的な免疫寛容をつくれる。
- Q. Foxp3 というのは CD25+ と同じ細胞か。それとも全く異なる細胞か。
- A. 同じ細胞である。
- Q. 生後間もない人間に胸腺はほとんどないが、子供で Treg が作られるということは、Treg はどこから来ているのか。また、Treg というのは、何か幹細胞のように末梢で眠らされているのか。
- A. 大体人間は胎生期の 16 週くらいから胸腺で Treg が作られ始めるが、Treg は末梢に移動して、そこで増えて維持される。また、Treg は常に増殖し、死んでいつている。我々の体の、例えば末梢血の CD4 + 細胞の 10% は必ずこの細胞である。
- Q. その元となるドミナントな細胞はどこに存在しているのか。
- A. リンパ球の中に幹細胞のようなものがあるかと言われたらわからないが、このポピュレーションは少なくとも末梢にいて、いつでもどんな人でも 10% くらいに維持されて

いる。

Q. GVHD などにも使えるのか。

A. 現在、ドイツとアメリカでこのポピュレーションを使った GVHD の治療が始まっている。日本では行われていない。

2.2 「器官構築、異種移植」

小林 英司（大塚製薬工場・自治医科大学）

日本は人口当たりの脳死ドナーの最低国である。一方、生体肝移植率 99% で世界最高である。フランスのそれは 10%、アメリカは 40% 以下であり、臓器移植という面を全世界から見れば奇怪な国である。

移植のガイドラインは、世界保健機関（WHO）により、1991 年に制定された。1990 年代後半には、多くの国々では臓器移植のための法律が制定されたが、臓器提供者が患者数に比べ充分ではなく、世界中で臓器売買は止まらなかった。そこで、新たなガイドライン制定のため、国際移植学会（TTS）がコアになり、2008 年 5 月に、臓器売買をやめ、脳死を自国で普及させて、臓器移植の国内での自給自足を推進するように政府に働きかけたイスタンブール宣言をまとめた。その影響を大きく受けて昨年移植法案が改正されたことは記憶に新しい。

このような背景から、臓器をつくる夢を 10 年前から描いている。Yamaton 計画と名付け、現在、肝臓（L）、腎臓（K）、心臓（H）、膵臓（P）、神経（N）、肺（Lu）と 6 種類行っている（図 2.2.1）。移植可能である臓器を作り上げるには、幹細胞、足場、増殖因子の 3 つが必須である。また、幹細胞は種々あるが、現在のところ、間葉系の幹細胞（MSC）が一番扱いやすく、特に脂肪細胞からの樹立が非常に早い。これから 10 年間で現実につながると考え、精力的に研究を行っている。現在、欧米ではすでに数百社くらいのベンチャーがあり、日本でも数十社が参入している。

現在のところ、幹細胞単独では臓器は発生しないが、足場を何とか供給するというところで完全な臓器をつくりたいと考えている。一つの戦略は動物工場である。人間の細胞を豚の胎児に打ち込み、人の細胞を増幅したり、ヒトの幹細胞を臓器に分化させたりすることを目指して実験をしている。

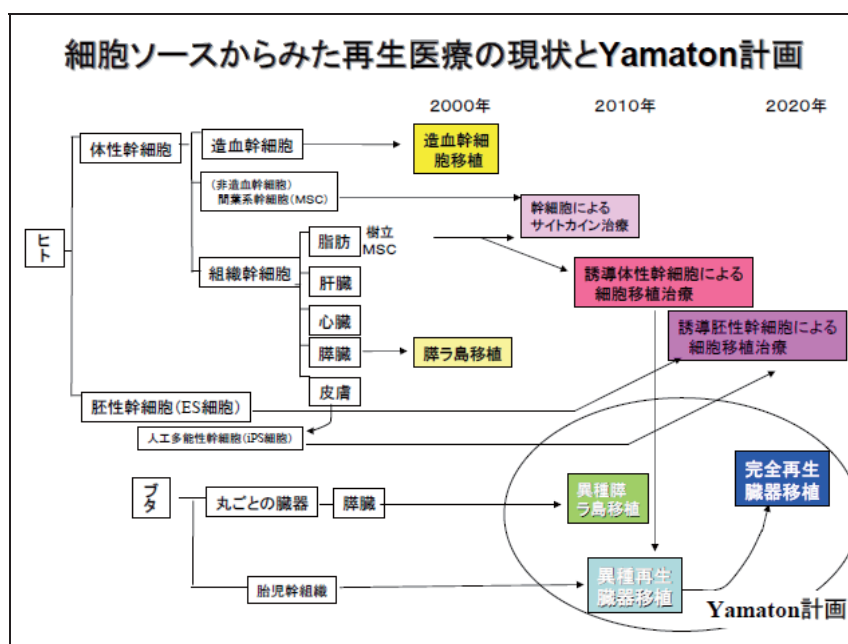


図 2.2.1

一昨年、大型予算をいただき、全館 P2 対応のブタ等大型動物専用の研究施設、CDAMTec を開設した。手術室はヒトの手術室と同等以上の高度な機械も入れている。大変維持費がかかっているため、外部者の使用には利用料金が必要になる。ブタの ICU もあり、オープンラボ化して、ほかの大学の先生方も使えるようになっている。JST 関連の先生方と共同研究者となった場合は、通常の 10 分の 1 の料金でこのブタの施設を使えるようになると思う。

現在は、Yamaton L として 5 年計画を立てている。まず、小さい肝移植片を植え、MSC を用いて大きく育てる (L-1) ということからスタートする。次のステップ (L-2) では、門脈-大静脈シャントに補助肝臓ができないかと考えている。そして最終的には丸ごと肝臓をつくりたい (L-3) と思っている。

L-1 は、既にネズミで成功している。小さな肝臓を植えて門脈の中に MSC を投与して、5 日くらい経過すると、MSC の細胞数は減るが、移植された肝臓のアポトーシスを防いで非常にきれいな移植片ができる。肝重量も大きくなることを確認している。現在は、ブタで立証していて、今年中に何とか臨床研究を始めたい。臨床研究を進める際、企業の入り方が重要となる。現状では薬事法などの規制への対応や再生医療の場での利益について等、今後のビジョンが見えにくい。しかし、この部分をビジョン化することが重要である。

L-2 に関しては、自己の肝臓を切って増やす計画である。坂口先生が言われたように、Treg 等で免疫制御ができれば、他者の安全評価のできた細胞を使って臓器をつくることができる。再生医療をオーダーメイドでやるということは、企業にとって非常に参入しにくい。製品はでき上がって安全性が確認されているものを患者さんにお届けするというものであるから、オーダーメイドで作成すると、一人の患者さんを治すのに恐らく 1 億円くらいかかるという治療法になってしまっていて普及が難しい。

L-3 に関しては、ブタでの作製の前に発光タンパク質を導入したラットの肝細胞をマウスに植えて、植え返すという実験をしている。UPA キッドというマウスを使って、ラットの肝臓で置き換えると 98% くらい置き換えができる。ラットにこのマウスの肝臓 (1g) を移植する。顕微鏡を見ながら血管をつなぐが、マウスの肝臓をラットで置き換えたとはいえ、当然ながらマウスの血管内皮や胆管系が変わっていないので免疫反応がおこる。免疫抑制剤を使わないといけないが、キメラにすると、従来では考えられないほど生着期間を延長できる。臨床の患者さんと同じように動脈波形も門脈系もちゃんと開存するので、ポテンシャルはある。

ここで、なぜ再生医療に日本の大手企業は乗らないのか、について述べたい。従来、JST による研究予算は、ここぞと思われる大学に出され、その結果、サイエンティフィックには非常に立派な仕事がたくさん出ている。ところが、企業との共同研究となると、知財をしっかり押さえるまで論文発表や学会発表は行なわない方がよい。知財というのは、特許取得後の継続期間の問題があり、開発医薬等が大きければ大きいほど秘密にしたいものである。そこで、サイエンスとしてすばらしいから育てようとするのか、これは患者さんに有用だから企業と早くお見合いさせて育てていくのか、ということコントロールすることが現在の日本として重要なのではないかなと考えている。このような考え方の子細は別途 JST の戦略として提案したい。

もう一つの重要なことは、基礎医学、生物学など、融合型研究と臨床をどうお見合いさせるかだと思う。セッション 1 のお話はとても興味深く、このような話を医学生にも教

えることができれば、斬新な発想が常に融合できるだろうと思う。

医、農、獣、工を含む融合型研究の遂行例として Yamaton K (腎臓) の計画を紹介する (図 2.2.2)。慈恵医大でヒト腎臓をつくることを計画している横尾先生を紹介したい。計画は Yamaton K1 と K2 がある。K1 は既に知財を押さえており、大塚製薬工場が出願人となっている。Yamaton K2 は、まだ公式には公開されていないが、肝臓と同じようにブタの体内で丸ごとの腎臓をつくらうという計画である。

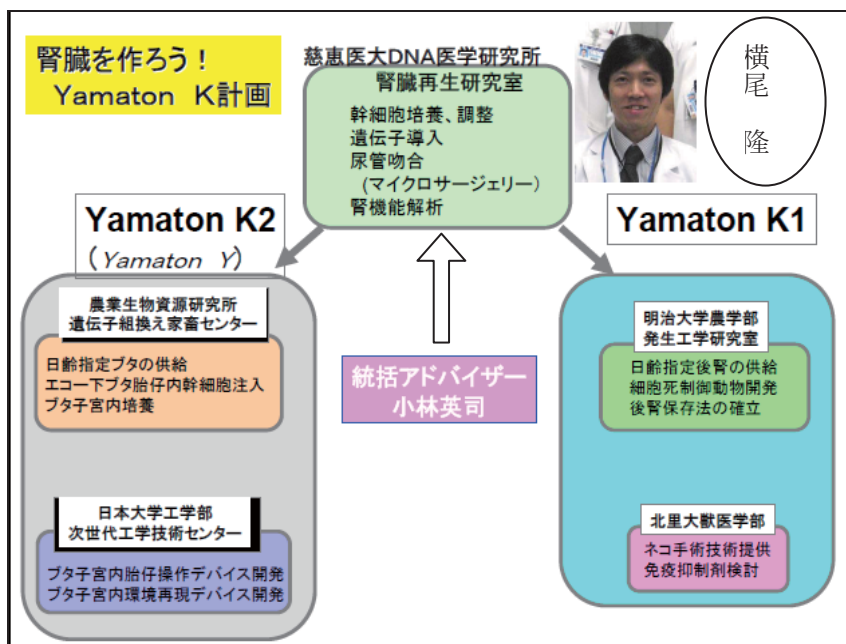


図 2.2.2

基本的なコンセプトは、発生原基のところヒトの幹細胞を打ち込んで、その臓器の発生とともに、ヒト細胞の分化・増殖を引っ張ってもらうというものである。ラットの腎臓の芽のところヒトの MSC を打ち込むと、発生に従ってヒト腎臓の糸球体や尿細管ができる。最終的には人間の尿がラット腎内にできる。

このコンセプトで、ネコを用いた獣医臨床を計画している。まず、腎不全ネコの骨髄から MSC を樹立する。それをブタの腎臓の芽のところ打って、それを病気ネコに腹腔鏡で戻して治療する。

異種の胎児を細胞増殖の足場と成長因子のプロバイダーに使うレシピエントのペットの幹細胞を分化誘導させて使用するの、単なる異種移植ではなく、異種再生医療という概念を提唱したい。なぜペットかというと、日本に多くのペットがいるが、オーナーからの承諾を得られれば、受諾可能な治療になりうる。何とか獣医治療として受け入れてもらいたいので、獣医さんたちと今協力して動いているところである。

図 2.2.3 は、顕微鏡で見たラットの腎臓の発生原基メタネフロンである。サル ES や、樹立した iPS を打つと、全体に凝集化してきて、蛍光を発するようになる。腎内であるにもかかわらず、分化した細胞は拍動する場合もある。つまり、腎臓の中に ES や iPS を打ち込むと、心筋細胞になっているということである。このような分化は 1 週間か 2 週間できる。

セッション 2

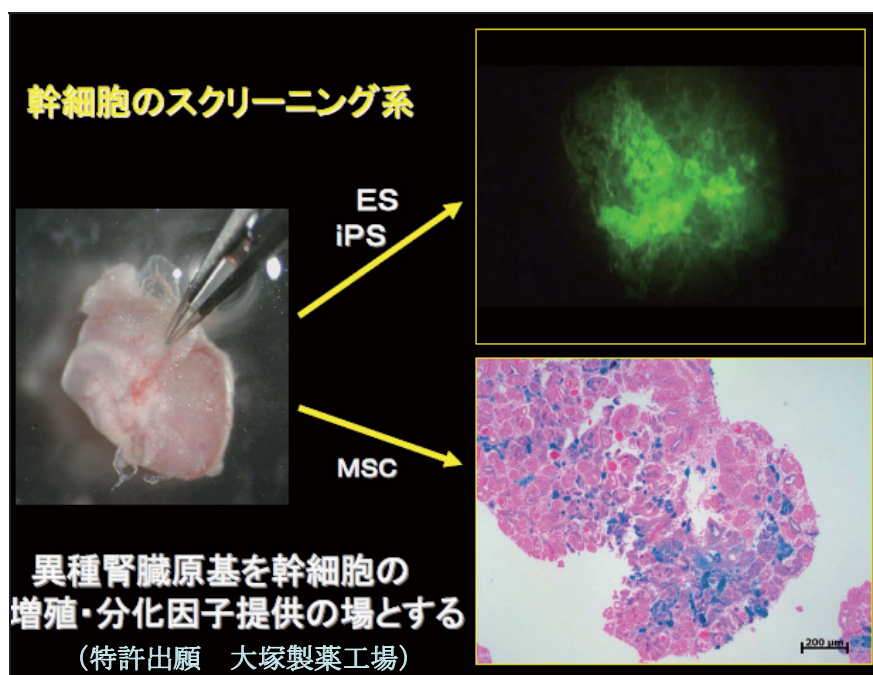


図 2.2.3

今、アメリカを中心に、ES 細胞であることの証明に関しては、スキッドマウスに植えて行っている。テラトーマ形成や個体発生を起こすということを証明し、ES 細胞や iPS 細胞であるとしている。ヨーロッパでは ES 細胞の細胞培養の形態によって ABC と分けている。しかし、なかなか評価システムがきちっとしていない。当方で開発したメタネフロンへの注入評価系を使うと極めて効率よく ES や iPS であるということがわかる。一方、MSC を打つと、凝集を起こすようなことはない。MSC は組織の中にばらばら散らばって、それぞれの組織に寄与して、不要の MSC はテラトーマを起こさない。MSC は扱いやすい細胞であると類推されるわけである。

移植可能な臓器を作る研究を進めることによって、このような新しい知財が生まれる。これが幹細胞のスクリーニング系に使えるのであれば、こういう基盤を融合させるグループをつくったらいいのではないかと考えている。

Yamaton K2 については、腹腔鏡下で胎児の腎臓原基に直接ヒト幹細胞を打つ。特殊なブタをつくらなければならないが、努力したいと思う。

最後に日本の科学技術の「嘆きの壁」と題して個人的意見を述べたい。アカデミアは国のお金を搭載しなければならない。これは絶対の真理だと思う。最近、患者さんに役立つということの出口をあまりにも多くを求めすぎる傾向にある。医療行為のビジネス化というのは非常に難しく、特に企業が乗るということになるとアンダーグラウンドに入らなければならないということである。そのような中で双方が満足する芽を育てるためには、アカデミアの研究と企業の開発の分岐点から広がっていくデルタゾーンをコントロールする必要がある。サイエンスとして素晴らしいものはサイエンスとして伸ばす、サイエンスとしても素晴らしいが、これは臨床に使えるということがわかったら、企業と早くお見合いさせる。これを日本独自で育て上げないといけな。そして前臨床のところまですぐに持っていかなければ、恐らく日本独自の製品は生まれてこないだろう。海外で治験が行わ

れて輸入されるという状況はいつまでも続くであろう。つまり、前臨床系としての判断が非常に重要で、臨床で使えるかが産業化のポイントになる。自治医大で作上げたブタのシステムの維持費は年間数億円かかってくるので、多くの産学が共同で助けるようなシステムをつくるべきだと思う。サイエンスはサイエンスで、メカニズムの解明は必要だが、新しい治療法の確立も必要である。本システムは医療機器等のデバイスの安全性を調べる検証系としても必要であろう。

Q. Yamaton を 2 つの臓器で行っているが、最終的にはいろんな臓器を全部やろうとしているのか。

A. 一頭一頭で臓器をつくる必要があり、例えば初期から心臓が発生しないようにすると致命的になるので、自殺誘導のコンディショニングがかなり必要である。神経系の治療に関しては、動物工場とは別の戦略をとろうとしている。必ずしもブタの胎児発生で丸ごと形成させるのではない。ヤギのお乳の中にヒトのアンチトロンビンⅢを分泌させるようにすると、今までの 3 分の 1 のコストでタンパク質を 3 倍のスピードでつくることができる。これを、2008 年に FDA が認可したということは非常に大きなインパクトになっている。従って、動物の体を丸ごと借りて薬をつくらうということは、まんざら夢ではなく、ましてや臓器や幹細胞を発生させようというのは、試験管ではある程度まではつくれるけど、完全構築までは非常に時間がかかるのであれば、動物の体を使うという考え方はあるのではないかなと思っている。

Q. 京大の再生医科学研究所をつくったときに、微小な臓器を試験管で作れても、実際の必要な組織のサイズまで大きくすることは、in vivo でブタの胎児とかでするのは非常に合理的だということ議論した。そのときに最後まで問題だったことは、なぜ in vivo を使わないといけないかということである。やっぱり血液の供給の問題があって、そのもとである血管がどうしてもホスト由来になってしまう。これが解決しないと、そこからまたもう一度細胞を純化しなおす必要がある。神経の場合それでもいいのかもしれないが、臓器として入れようと思うと血管が異種であることを何とか解決しなければならない。そういうあたりの見通しはあるか。

A. 大きなバリアが 2 つあると思う。先生が御指摘した、バイオリクターにしたときのレシピエント側の血管系の制御が重要である。先ほど坂口先生が言われた免疫制御のことを考えないといけないだろう。すでに行われているが、免疫制御の一つの手法としては、Gal ノックアウトが考えられる。

また、例えば 2005 年代に報告されているのでは、ラ島そのものはブタのものでもいい。α-Gal の発現が非常に低くて、現在の免疫抑制剤で制御できる。費用対効果から考えると、臓器売買に手を染めるくらいならブタのラ島移植を推進しようという考えもある。今、無菌ブタで FDA 等に申請してるい会社が数社ある。

- Q. 免疫寛容の場合は、中に入っているのが毛細血管で、極端な話、毛細血管を全部抗毛細血管抗体で殺してしまっ、V-CAM をヒト型に置き換えるというような手もあるかもしれない。ただ、血管自体は自己免疫が起きたときの血管の反応性は非常に大きい。アレルギー性の血管炎はものすごい。そのコントロールが重要になる。Treg で血管炎も抑えられるか。
- A. 動物工場の中で、丸ごとの臓器をつくり上げてしまうとそういうことが起こる。1つの解決方法として、血管系はホスト側から入ってくるので、胎児の段階で移植してしまう方法である。ブタの胎児の腎臓の原基をとってきて、人間の幹細胞を打ち込んで患者の体腔中に植えると、血管がほとんどレシピエント側であると考えられる。ただ、丸ごとの臓器をつくったときの血管系の免疫制御をどうするか、ということに関しては課題が残っている。α-Gal の制御だけで簡単にできるものではないが、次なる手法もすでに開発中である。

2.3 「幹細胞医療について」

梅澤 明弘（国立成育医療研究センター）

幹細胞医療のターゲットになる病気は難病であるということについて紹介する。

国立成育医療センターは、日本国中、世界中から難病の子供たちがやってくる病院である。多くの子供が死に面しており、治療が望めない場合にはここで一生を終えてしまう。こうした希少疾患の治療に対しては支援措置の中で優先審査というのがある。これを利用して、創薬について研究もしている。

日本の医療技術の審査はダブルトラック、つまり医療法と薬事法がある。細胞治療に関しても同様である。

ムコ多糖症のⅡ型という病気を例に説明する。ムコ多糖症のⅡ型は、リソソーム病の一種で、加水分解酵素の欠損により、ムコ多糖が蓄積する疾患である。ある遺伝子の異常であるが、日本では遺伝子治療に関しては全く道が閉ざされているため、遺伝子産物であるタンパク質を用いる、つまり遺伝子工学を使っているところである。リソソーム病には50種類くらい病気があり、その中で現状6種類だけタンパク製剤ができていて、Gaucher病、Fabry病などに対して、5、6年の年月をかけて承認するというのが現状である。このムコ多糖症Ⅰ型の10症例を国立成育医療研究センターで治療した。こうしたタンパク製剤を用いることにより、今まで寝たきりだった子供が起き上がれるようになるほどの効果がある。また、年間の売上が約10億円である。これは遺伝子工学のおかげであるが、実際薬をつくったのは医者でも科学者でもなく、ビジネスである。

創薬の戦略として一番よいのは、希少疾患から Common disease に行くというものである。実際、希少疾患の患者は、死に面しているので薬がないリスクの方が非常に高い。そこで、筋ジストロフィー等の難病の薬の開発に取り組み、薬として承認されれば、その後適用外使用で心筋梗塞や Common disease にいけるということである。

日本の仕組みは、先に述べたようにアカデミックなスポンサーによる医師法でのトライアルと薬事法下にあるトライアルのダブルトラックの二つがある。この2つのトラックを一本にするための一番いい方法はオーファンへの取り組みだと思っている（図 2.3.1）。

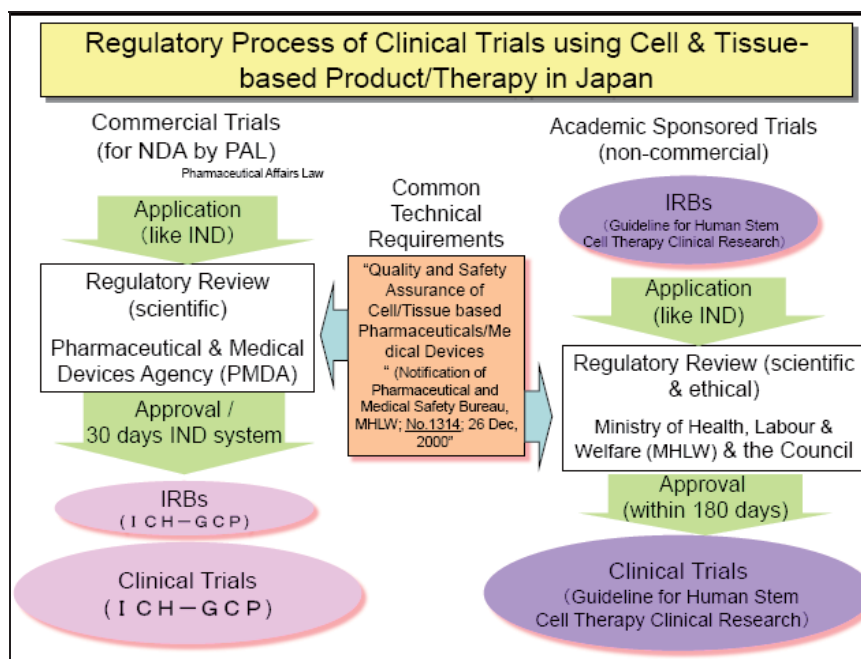


図 2.3.1

医療法下においても再生医療の研究には、ヒト幹指針に基づいた審査がある。厚生労働省における審査を経て承認されたものは20か30である。これらは全て医療法に基づいた臨床研究として行われ、ほとんどの研究は国のプロジェクトで支えられているため、予算の切れ目が研究を中止に追いやるのである。また、薬事承認を得るには改めて薬事法下における申請をしなければならないというのが現状である。従って、何としても医療法、医師法だけでなく、薬事法下の研究へと進める一つ的手段として、まずは希少疾患からスタートして、次に高度医療、先進医療に進めるということが肝要である（図 2.3.2）。

希少疾患ではその手続が非常に早い可能性がある。例えば、通常臨床試験を通過するには何千人もの症例が必要であるが、酵素補充療法というのは1例で、先ほどのムコ多糖症Ⅰ型は4例で薬事承認がとれている。現在、「ヒト細胞・組織を利用した再生医療」分野で唯一薬事承認がとれたものは皮膚製剤である。

希少疾患の一部は遺伝子異常が原因のため、ノックアウトマウスを使えばその原因と結果を明確に証明することも可能である。アカデミアの先生方のおかげで、前臨床研究がすぐに証明してもらえる。一方、心肥大や心筋症などはなかなか難しい。従って、まず希少疾患の薬の開発が有効であり、そしてその後 Common disease に持っていくという戦略が一番良い。先天性代謝異常症に対しては間葉系の幹細胞を用いた治療が医療法の下で米国にて実際に行われている。

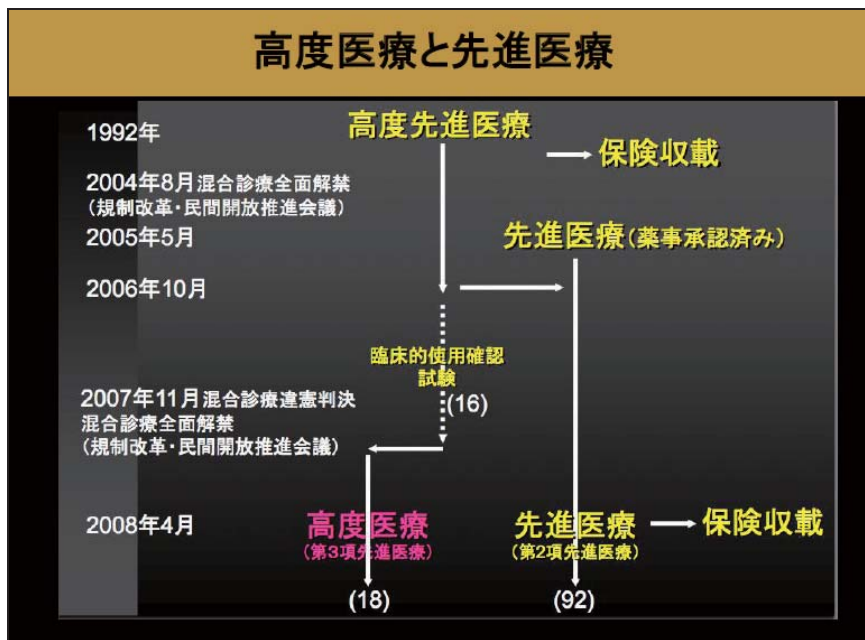


図 2.3.2

先天性代謝異常症の子供に対して肝移植が 120 例行われている。免疫抑制剤のプロトコールでタクロリムスというお薬と、コルチコステロイド製剤を用いることで、拒絶が起きずに全員治っている。しかし、免疫抑制剤の副作用、腎毒性があり、同種を用いる場合の問題点となる。これが、抑制性の T 細胞で行えるようになればよいと思う。

私たちは扱っている細胞は、爪、靭帯、表皮、真皮、骨格筋、骨芽細胞である。発生学の先生方に期待していることは、指がないとか、腕がない子供たちにイモリやカエルのように腕全体をつくるとか、指をつくるような仕組みづくりである。うちの病院では、足の指を使って手の指をつくっているのが現状である。しかし、実際に遺伝病由来の iPS 細胞を免疫不全マウスに移植すると、腸管上皮や、結腸、大腸などの見事な構造ができることがわかっている。心臓や気管支もできているので、指も構築できるのではないかと期待している。また、免疫応答のコントロールも期待している。

今後は、すべて薬事法下での研究にしていく必要があり、再生医療は産業化抜きには実現できない。そのためには、細胞はきちっと標準化してもらいかスペックを決めてもらうことが重要である。爆発的に骨髄移植が一般化されて、先端医療から一般的な医療へと普及したのは、マーカーを一般化できた為である。思い切って、デジュール標準を決定し、厚生労働省と経済産業省からガイドラインを出し、それに従うという仕組みが必要である。

- Q. 医療センターに抱えている小児の難病というのは大体どれくらい種類あるのか。
 A. 何一つ薬事承認をとってないにもかかわらず、保険診療でできているのが現状である。子供の病気全部と思うのが一番早い。

- Q. 何種類くらいあるのか。
- A. リソゾーム病で 40 種類の病気がある。遺伝病で 4000 ~ 5000。4000 ~ 5000 の病気が遺伝病だけで存在している単一遺伝子による遺伝病である。原因が 2 遺伝子以上になる場合は、よくわからない。
- C. 奇形腫というのは、いかに自己組織化というのが強烈にあるのかがよくわかる例で、本当に形ができる。ただし、それでできるのというのはあるユニットまでの形であって、実際のオーガンとかティッシュになるには、そのユニットがさらに結合して機能性を持つ必要がある。いわば、金子先生の話でいう、ある種のローカルなアトラクターというのはコンバインしてできるが、それを大局的につけるようなことというのが、ああいった精巣の中とかではできない。でも、ローカルなユニットができるのであれば、今後それをちゃんと計測していけば、それをつなげていくようなアトラクターの設計というのがひょっとしたらできてくるかもしれない。イモリの手が再生するのもそれができているからの話であって、まさにこれがこれからの 10 年の大きなチャレンジである。デジュールのほうのスタンダードの話に関して、一人一人別々にオーダーメイドをする、例えば iPS で自分の細胞で、というのは典型的だが、相当なお金がかかるであろう。これはアラブの大金持ち用の治療であって、産業化につなげていこうと思ったら、きちんとしたスタンダードの ES なら ES、iPS、あるいは体性幹細胞などに、例えば坂口先生のような技術とか、あるいはティッシュ・エンジニアリングなどを使って免疫隔離する。そういったものとやらないと、現実的な、薬事法で通していくようなものにはなかなかならない。したがって、この二つは分けて考えないと、結局は失望に終わる可能性がある。

セッション3 総合討論

セッション1ならび2における発表を受け、総合討論では以下のような観点から議論を行った。

- 人材育成の話も含めて異分野の連携・融合をどのように深めていくか
- 多細胞体構築に対してどのような戦略をとるか
- 制度上の課題をどのように解決するか
- 生命動態システム科学の有効性についてどのように推進するか

以下に JST-CRDS からの話題提起とそれに対する参加者からの意見、コメントを無記名にて列挙する。

< JST-CRDS >

異分野の連携・融合を如何に図るか。異分野融合は非常に重要である。今日発表の各先生が、常にディスカッションをすることで日本発のものが生まれるだろう。そのためのプラットフォームを作っていて欲しい。また、各先生がしっかりした方向性を持ってアプローチをしており、これらのアプローチが平行に進むシステムも検討したい。

- 異分野融合のプロジェクトを行うには学際的であることが重要である。それには、若い時に色々な分野を勉強することにより、それぞれの分野への敷居が低くなる。実際には、たくさんの分野を全部勉強しておくというのは無理なので、周りのことが何かこういうものらしいということを知っているという状態を奨励していく。
- 最近、高校生で物理と生物の両方を勉強している人が減少傾向にあり、そのような意味では最初の段階で専門が分かれてしまう傾向はどんどん強くなっている。また、大学院で学際的なことをしようとする少し時間がかかるため、現在は、早く論文を書いて学位を取って研究員になるという流れになっている。
- 長期スパンで考えると、最初に時間をかけて学際的なことをした方が得をするケースは多いが、若い頃はそんなに長期スパンで物事を考えられない。そのため、サポート体制を整えることが必要である。例えば、大学の中で、ある種そういう研究と教育が同時に動くようなところを見せることが重要になると思う。現在の流れとしては、研究所は研究を、大学は教育でというような分離させる動きがあるが、よくないと思う。
- 複雑系生命システムを立ち上げた当初は、物・化・生・数の人達がみんな入ってきて議論し、その議論に加わった人たちは、ずっと伸びて力がつき、いいポジションについている。ところが、そのときに、次に入った人達はそれについていけなくなった。その辺のギャップが出てきているのと、そこから中心メンバーがだんだん抜けていくという問題が出てきている。
- 論文はある領域にピンポイントで集中して出すという傾向にあるので、学際的なことを行ったときのモチベーションがぼやけるのではないかと思う。この解決には2つの方法があると考えている。1つ目は、自分が解けないような問題の10年後を考えさせて、それに役に立つものをあちこちから拾ってきなさいみたいな勉強の仕方をさせる。つまり、パッシブに勉強して、それを使いなさいというのではなく、ある出口のための、技術を色々なところから集めてきなさいという教育である。2つ目は、

2つのメジャーがあると、自分の売りがよくなるというシステムを公式に作るという方法である。例えば、ダブルドクトレートというのが国によってはある。例えば、笹井、金子先生の両方の大学院生であれば、1年多く在籍することで医学博士と理学博士を両方（ダブルドクトレート）がとれる。そういうシステムがあれば、明らかにダブルメジャーを持っている人がわかりやすくなり、売りがよくなる。例えばそういう人は“さきがけ”（JST 戦略創造事業）に通じやすいとか、何かいろんなプラスをつけてやる仕組みにする。そうすれば、やる気が違ってくる。仕組みがあれば、受け身にならないと思う。

- ダブルメジャー、ダブルディグリーの人材をどう評価していくのかというのが非常に大事だと思う。評価されない限りダブルメジャーでやる意味はなく、そもそもダブルメジャーをやる必然性を個人が感じなければ、やりたいというモチベーションにもならない。しかも、「1つの専門を極めていないと話を聞きません」、という風潮がある。例えば、医者資格をとって臨床もしたが、途中で医療ビジネス側に移った場合、どう評価していいかわからない、何の価値があるかわからないというのが現状である。こうした中で、居場所を探すことは非常に難しい。誰かがその実例や道筋を作ることが必要である。そのようなダブルメジャーから生まれる新たな価値を感じ、育てる雰囲気はどう作るか、そういう人材の育成、発掘というのが課題になる。
- ポスドクの人を抱えている将来への不安と、現状とが合っていないと思う。ダブルPI（Principle Investigator）というのは、研究を進める上でも、人材育成にはいい方法である。例えば、ダブルPIであれば“さきがけ”に通じやすいなど、その先に何かドライブを作っておかないとモチベーションを見誤ることが多い。
- ファンディングによってどのようにモチベーションを誘導するか、あるいは研究内容の中身だけでは感じられない魅力、ダブルPI制度のようなものを、予算措置として領域を立ち上げるときに、どのように配慮したらいいのかということ是非常に重要な問題だと思う。

< JST-CRDS >

免疫研究は多細胞体構築技術の開発段階から密に連携していく必要があるのか。或いは、移植免疫研究と多細胞体構築技術開発がある程度パラレルに進み、一定の臨床研究の前段階のところまで融合させる方法が良いのか。免疫研究というものの多細胞体構築技術開発における位置付けは？

- 究極の理想は、それぞれの人から臓器を作製することである。そのような理想がある限り、それを追求していくことが重要であり、たとえ理想が達成されなくても、様々な成果がそこからスピノフしてくると考えられる。
- 現在は、*in vitro* で細胞を2、3層分化させることができると再生医療が実現化するという議論がまかりと通っている。しかし実際は、*in vitro* で細胞の層を増やせば増やすほど、それを移植したときに血管が新生せず全て死滅してしまう。例えば心筋細胞を作製できても、4つのチェンバーに分かれた心臓を作製できるかは別問題である。そのように考えると、再生医学としてティッシュあるいは細胞を作製することと移植医療は、当分の間並行して研究を進めるべきである。

- 移植医療に対する国民のイメージは、亡くなった方から臓器を取り出すというおどろおどろしいものであり、臓器移植後に拒絶反応が起きたら死んでしまう、というものである。そういった移植医療に対するイメージをいかに安全なものにしていくか、日常的な医療にしていくかが重要である。現在は、臓器移植後の一定期間は定着させることができるが、長期的には免疫抑制剤の副作用などの問題が発生してしまう。例えば、10年後に約半数の方ががんになってしまう。最も強く影響を受けるものは血管であり、移植臓器の中に入ってくる血管は重度の動脈硬化症のような状態となって閉塞してしまう。そういう問題を、如何に生理的に他の副作用がないようにコントロールできるかが移植医療にとって重要である。

< JST-CRDS >

イメージングなどの計測技術開発の視点から、免疫系の計測、それを基に予測していくというところまでつなげるとしたら、どのような技術的な課題があると思うか。

- イメージング技術は、脳の神経の白化などの分野への利用が盛んであった。ここ2、3年で、免疫分野でも光を使ったイメージングを実施することが世界的なトレンドとなってきている。特にリンパ節などのイントロバイタルな個体レベルのイメージングが非常に盛んになってきた印象がある。まだ本当の意味での免疫のダイナミックな制御機構の解明には多くの課題があるが、様々な時間・空間をもう少し詰めていけば、これから面白いことが見つかるのではないかと考えている。また、蛍光を使う際にも、普通の蛍光色素や蛍光タンパク以外の Quantum-Dot や発光もある。もともとのシグナルをどう捉えるかというアプローチもある。非常に多彩な方法があるため、多くの可能性があると考えられる。

< JST-CRDS >

異種再生医療の評価系をこれからどうするかというような課題が先ほどのご発表のときに出ていた。具体的にこんな評価を可視化できたらというような意見や現場での問題は何か。

- 一番重要なことは、多細胞体構築の分野を引っ張っていくと浅島先生に言うて頂くことである。そうすることで、世界でやってないから無理、などの意見を払拭することができ、ひいては臓器売買が行われている現実社会の改善にもつながると考えられる。その際に極めて重要な点は、幹細胞研究単独では多細胞体構築の実現は困難であり、様々な分野の知識を融合する必要がある、ということである。この点を主張しなければ、融合型研究が何故必要なのか国民に理解されないのではないかと考えられる。
- 次に重要なことは、サイエンスとしての研究と、得られた成果を実用化・産業化するための研究に対して、どのように予算配分を行うかということである。国としてサイエンスを育てる義務があり、将来どう役立つかという出口ばかり指摘されると腹の据わった研究が難しくなる。逆に、国費を使って研究を行うのだから、成果を医療に実装するにあたって、ある時期に実装可能かどうかを判断する必要が出てくる。
- 外科の教授を兼務しながら研究を行っていた当時、臓器作製に取り組もうと考えたが、その際に障害となったのは資金面である。例えば、薬ができるまでに平均11年を要し、

企業は約 1,000 億を投資している。多くの大学が大学発ベンチャーとして取り組んでいるが、大学教授がベンチャーの社長をやって 1,000 億を集めることは困難である。新しい仕組みが必要であると考えられる。今回の JST のワークショップでは、JST が提案するロードマップのようなものを議論する必要があると考えられる。

- 実際に企業に身をおいて研究を行った際、動物の腎臓の発生原基をラベリングした ES や iPS を打ち込みその動態を可視化することにより、凝集したテラトーマか MSC を評価できる系を開発し、国際特許を出願した。細胞を評価できるということは、非常に製薬企業も興味を持っている。再生医療を患者のもとへ届けるためには、何十億もかかるような医療ではとても実現困難であるため、やはりアロが重要である。そこで坂口先生のおっしゃるようなアロの制御は、常に研究の初めからジョイントしていないと難しいと私は思っている。

< JST-CRDS >

材料、基盤となるような足場の開発、あるいは計測技術の評価及び、それらが横串となるような技術開発についての意見はあるか。

- 基本的にそれぞれの分野技術開発が重要である。例えば人工臓器を例に挙げると、先にものができて、それを使わざるを得ないという状況がずっと続いている。再生医療を戦略的に行うのであれば、出口が完全に見えるという状況を作っておいて、計測技術、免疫抑制技術、細胞を作製する技術などを全てパラレルに走らせることが重要である。それと同時に、出口に到達したときに、本当にそれを臨床に使えるという保証がないと企業は絶対に乗ってこないし、医師も使いたいとは思わないと考えられる。
- これを日本の戦略にするならば、入口から出口まで全部パラレルに走らせると同時に、出口のところのボトルネックというものを最初から無くす必要があると考えられる。
- 海外の企業は、まだ材料を実験室で作っているような段階で「あと 2 年後に何トン欲しい」と言ってくるなど、ポテンシャルを認識している。しかし日本は、海外からの外圧でしか動かない。日本で体制を構築しているうちに 10 年はあっという間に過ぎてしまう。海外では既にその材料を使って次々に患者を助けているときに、我々は見ているしかないという状況になっている。この失敗から経験を言うならば、最初から全部パラレルに走らせることが重要だということである。計測技術にしても、細胞一個一個の質の保証や、システムにしたときの非常に微量なタンパク、免疫系の計測技術も含めてやる必要がある。逆にそれができると、他の医療にも非常に大きなインパクトが出ると思う。
- 例えば、ケネディが月にロケットを飛ばす言ったときには、まだ何も上がっていない状態だった、その間にコンピューター技術、制御技術、通信技術、ロケット自体のエンジンの技術が作り上げられた。それと同様に、多細胞体構築のプロジェクトは多細胞系だけに留まらず、様々なプロジェクトに使えると考えられる。他の省庁の様々なプログラムを全部まとめた形で推進できるような体制と、若手の方々がそこへ集まって仕事ができるポジション、場所などを総合的に構築する必要がある。

< JST-CRDS >

課題解決型の研究プロジェクトとして多細胞体構築技術開発を推進していく場合、ここまで議論してきた多細胞体構築の実現などにはどのくらいの時間がかかるのか。

- **Common disease** の場合 10 年では無理だと思う。希少疾患を対象にすると良いと思う。今後ともこの種のプロジェクトへの助成が続けば今のやり方で良いが、重要なのは技術革新である。
- バイオ製剤が駄目だとよく言われるが、現在治療可能な疾患の多くは分子生物学による技術革新の成果であると言える。抗体しかり、エボ、インシュリン、酵素製剤など、全てバイオ製剤である。こういった技術革新なくして現在の恩恵は無かった。PCRなくして現在の検査学はどうなっていたかを思えば理解して頂けると思う。技術革新は絶対必要だ。ただし、社会がこの分野にお金を出し続けてくれれば別に今のやり方でもよいという考え方もできる。**NEDO** と厚生労働省は別の仕組みに対して資金を配分していることを考慮し、**JST** がぶれないでいることを望む。

< JST-CRDS >

横断的な研究を活発化するためには、**JST** として何をしたら良いか。方向性は同じだがアプローチが違う人たちのコミュニティというのは何故できにくいのか、或いは、既にコミュニティがあって機能しているのなのか。また、多細胞体構築を目指してこういった資金投下をしたいというときに、国或いは文部科学省に対して提言するにあたって、基盤となる技術をどのくらいのサイズ、粒で組み合わせたら良いと提言すべきか。

- **JST** に必要なことは、2025 年までに手が届かないことの設定をきちんと立てることである。15 年先の自分たちが手を届かせたいという設定を作る必要がある。例えば、それは 2025 年までに肝臓と肺と腎臓の移植の代替を作るとか、生体移植あるいは脳死移植の代替をするなど。その中には坂口先生、石原先生など、それぞれの方の話題が含まれてくる。中途半端に「計測に基づく〇〇〇、△△△の□□□技術」などと、工学部の一部の人間しか参加できないような研究分野設定は駄目だと思う。
- (研究者コミュニティを) コンセプトでつなぐことが必要である。例えば今回の研究開発戦略提案では、多細胞構築自体が本来のコンセプトではない。パラダイムシフトとしての細胞の社会を操作するという技術、自在に操作することがコンセプトである。その中には組織の構築もあれば、組織と生体との間のインターフェース、例えば血管であり、局所免疫であり、早い話が人工リンパ節を作ってもよい。そういうものも細胞の社会の操作という概念で、理論も入れれば何でも入る。

< JST-CRDS >

より大型の研究開発計画を立ち上げたときに、当初設定した目標に向かった学際的な研究が、いつの間にかリーダーの方の理念に沿って、出口へと収束してしまう危険があるか。

- リーダーを集めたヘッドクォーターを作っておかないとそのような可能性はある。現在のように、プロジェクトが始まってすぐに中間評価が行われ、しかも毎年毎年、次年度の予算がいくらかとびくびくしながら研究を推進するような状況を強いられると、そうならざるを得ない。4 年か 5 年かでデータを出し、しかも形をきれいに見せ

なければならない。そのような仕組みではなく、ヘッドクォーターがそれを管理してあるときはバランスを変えても良いと考えられる。例えばプロジェクトの前半であれば計測技術やそういうところにちょっと多めに、後半になってくると少し引き上げて違うところへ注力するなど。その辺のバランスをコントロールできるようなシステムを一番上に作っておくと良いのではないか。

- 出口として薬を開発しようと思えば、1,000億円必要となる。JSTが1年間に100億ずつ、ある研究に資金を投下することはできない。ということは、呼び水にしかないという構造をどう構築するかということである。基礎研究も大事、臨床応用も大事であるが、医療者側からの要求ばかりを聞いていると、科学技術のサイエンスの要求の芽を摘んでしまう。サイエンスの研究の芽をうまく育てるために研究費を配分するというのがJSTの極めて重要な責務であると思う。あとの部分は、企業でお金を出してもらおうというようにすればよい。

< JST-CRDS >

吉川センター長が提案している構造化俯瞰図に合わせてCRDSではプロポーザルを作成している(図1再掲)。分析的研究というのは、いわゆる基礎研究である。構成的研究というのは、第二種基礎研究であり、社会への働きかけを伴う応用研究である。3番目はソーシャルウィッシュ(社会からの要請)である。今回のプロポーザルでは、分析的研究から、構成的研究、そして一部社会への働きかけを見せるようなところまでを考えたい。その中でも、分析的研究から構成的研究までを中心に行う。参加者の先生方にはまず1つのクラスターを作って、基礎的研究、分析的研究をやっていって、そこから新しいものを作っていくことを期待したい。例としては、細胞を制御するシステムの解明への免疫学的アプローチ、イメージング技術開発などが挙げられる。この構造化俯瞰図にもとづく推進方策、産業化支援、人材育成についてさらに意見を伺いたい。

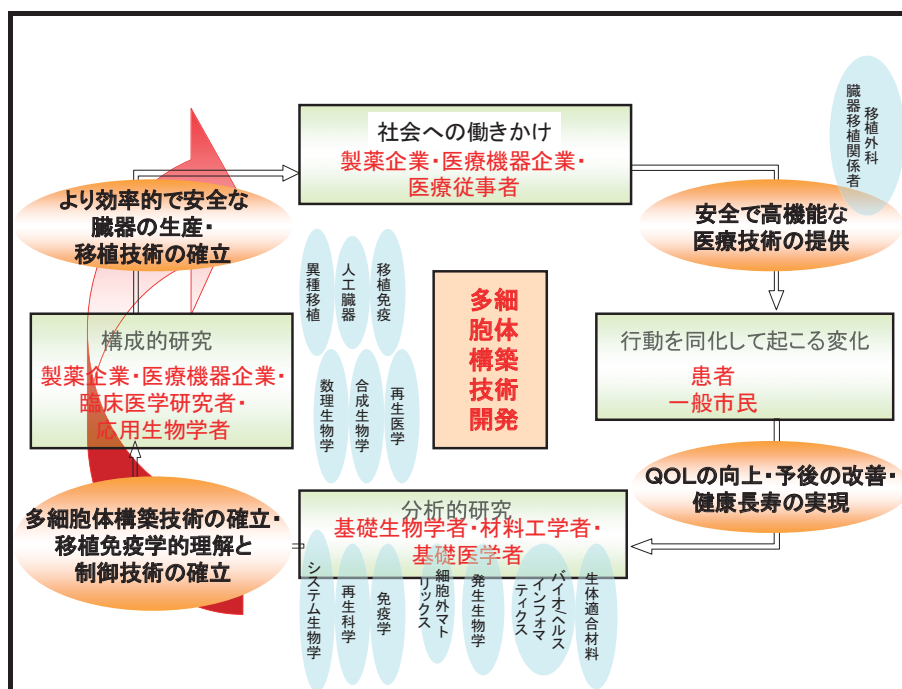


図 1. (JST-CRDS 吉川センター長考案) 構造化俯瞰図における本研究領域の位置付け (再掲)

- この俯瞰図は古いパラダイムだと考える。シーズからトランスレーションする形ではあるが、パラダイムがシフトするときというのは、分析的なところから出てきたシーズ技術を使うために次の分析的なものとして何が入られるか、という形でループ上に育てていくという要素が必要ではないか。構成的研究と分析的研究が循環するようなシステムと、それぞれの研究の中でも循環のあるシステムが両方必要である。
- より長期的なドライブ、あるいは、この俯瞰構造のサイクルによってポジションが得られるような人を入れるようなドライブを作らないと話が膨らまない。
- 確かに創薬で 600 億円、1,000 億円などと言うが、その 9 割はフェーズⅢであって、1,000 億円集めない限り創薬ベンチャーはできなという訳ではない。フェーズⅠ、フェーズⅡ、いわゆる **proof of concept** までの過程に必要なと言われてるのが大体 40 億円だと言われている。ベンチャーファンドは、創薬ベンチャーに関しては、まず 40 億円程度の資金獲得を目指せばよいのではないか。マッチングファンドの制度を利用すれば JST などの資金配分機関が半額程度支援することも可能ではないだろうか。
- 日本におけるベンチャーの内情は大変。再生医療のベンチャーの立ち上には JST などの資金配分機関がシーズを提供し、小額の支援でもよいので資金を提供し、サイクルを作る必要がある。サイクルの中に企業が入り込めるようにし、より確実な医療技術の方向に誘導してくれるよう、周囲を引き込むようなループでなければならない。それが本当の戦略であって、JST などの研究開発法人のミッションではないか。
- 材料開発に対して海外からの最初のオファーの話が来たときに、日本の中で参画メーカーを探したが、だれも手を挙げてくれなかった経験がある。JST でプラントを設営し、5 年間の助成期間に何か売上が出るようなものを開発、製作するということに

なり、自分の研究室でものを作って企業に出品した。その過程では、ある意味で研究者を捨てて、開発担当みたいなことで覚悟を決めてやらざるを得ない部分があった。論文が書けず、学会発表もできない。それでも研究開発へのモチベーションを持続できる人材を育てることが重要だ。何かモチベーションを上げるための旗(社会的効果、成果のイメージ)が必要だ。

- JST などの研究開発法人がポストポストドクのキャリアサポートとして、開発コーディネーターのインターンシップをサポートしてはどうか。インターンシップを成功させると、次のキャリアパスのプラスになるような人材育成の仕組みづくりも考えられる。
- 将来の研究開発拠点を担うような人材育成というのが重要だ。生体材料にしても、計測技術にしても個々の日本の研究レベルは非常に高い。ただ、それらをコーディネートする点において完全に不全を来していると思われる。
- 治験については、臨床コーディネーターの育成に関して京都大学の社会学講座や東京大学において試みが進んでいる。産業化に向けたコーディネーターの育成システムがない(特許関係では多少存在する)。

付録

付録

付録1 プログラム

開催日： 2010年3月8日（月）

場 所： JST 研究開発戦略センター 3F 会議室

13:30～14:00 オープニング

- 開催挨拶（JST-CRDS）
- 連絡事項・資料確認など（JST-CRDS）
- 趣旨説明（JST-CRDS）

14:00～15:20 セッション1

- 笹井 芳樹（総論、幹細胞、生命動態システム科学）
理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター
- 石原 一彦（生体適合材料） 東京大学大学院 工学研究科
- 宮脇 敦史（計測技術） 理化学研究所 脳科学総合研究センター
- 金子 邦彦（数理生物学） 東京大学大学院 総合文化研究科

15:20～15:40（休憩）

15:40～16:40 セッション2

- 坂口 志文（移植免疫） 京都大学 再生医科学研究所
- 小林 英司（器官構築、異種移植） 自治医科大学（大塚製薬工場）
- 梅沢 明弘（幹細胞） 国立成育医療センター

16:40～17:00（休憩）

17:00～17:50 セッション3 総合討論

- 融合研究として推進すべき内容
- 制度的課題
- 人材育成
- ファンディング
- 研究推進の方法、時間軸
- その他

17:50～18:00 閉会挨拶、今後の活動予定（JST-CRDS）

※セッション発表者名の後の括弧内は本ワークショップにおいて話題提供いただいたトピックを説明するキーワードに相当する。

付録2 ワークショップ参加者

招待発表者

氏名	所属（役職）
笹井 芳樹	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター（グループディレクター）
石原 一彦	東京大学大学院 工学研究科（教授）
宮脇 敦史	理化学研究所 脳科学総合研究センター（チームリーダー）
金子 邦彦	東京大学大学院 総合文化研究科（教授）
坂口 志文	京都大学 再生医科学研究所（教授）
小林 英司	自治医科大学（大塚製薬工場）（教授・特別顧問）
梅沢 明弘	国立成育医療センター（部長）

JST-CRDS 参加者

浅島 誠	JST-CRDS	上席フェロー
福士 珠美	JST-CRDS	フェロー
山本 雄士	JST-CRDS	フェロー
辻 真博	JST-CRDS	フェロー
鈴木 響子	JST-CRDS	フェロー
石森 義雄	JST-CRDS	フェロー

オブザーバー参加組織（参加者氏名略）

文部科学省 ライフサイエンス課
 文部科学省 研究振興局 研究振興分析官
 理化学研究所 計算生命科学研究センター設立準備室
 理化学研究所 神戸研究所

※招待発表者ならびに JST-CRDS 参加者の所属・役職名はワークショップ開催当時のもの。

■ワークショップ報告書作成メンバー■

浅島 誠	上席フェロー	(ライフサイエンス ユニット)
石森 義雄	フェロー	(物質・材料 ユニット) 平成 22 年 3 月まで
鈴木 響子	フェロー	(ライフサイエンス ユニット)
福士 珠美	フェロー	(ライフサイエンス ユニット)
辻 真博	フェロー	(臨床医学 ユニット)
山本 雄士	フェロー	(臨床医学 ユニット)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2010-WR-01

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

生命動態システム科学を活用した 多細胞体構築技術

平成 22 年 4 月 Apr 2010

独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター ライフサイエンスユニット
Life Science Unit, Center for Research and Development Strategy
Japan Science and Technology Agency

〒 102-0084 東京都千代田区二番町 3 番地

電 話 03-5214-7486

ファックス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

© 2010 JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.

Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

