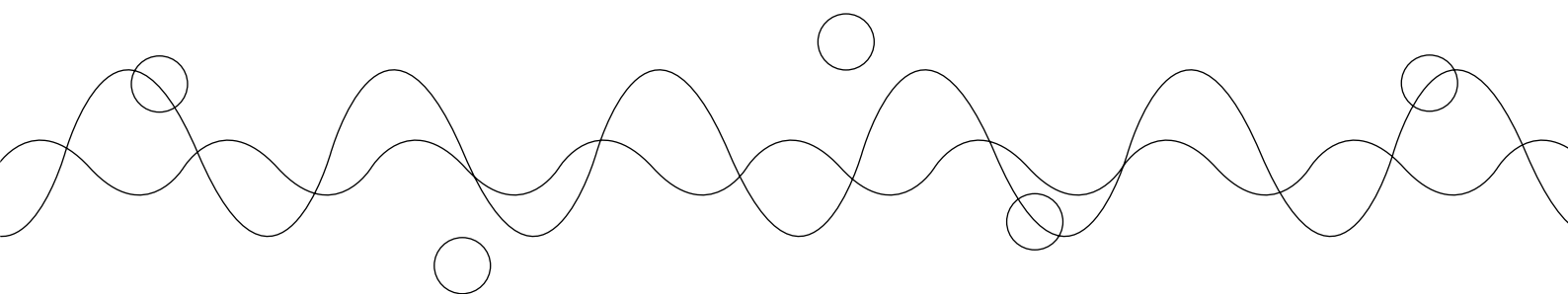


科学技術未来戦略ワークショップ報告書
細胞社会の統合的解明
に向けた戦略研究



Executive Summary

生体は、種々の細胞とそれを取り巻く周辺環境との相互作用によって、組織・臓器が形成され、細胞から組織、器官、個体という階層的な細胞社会の機能が維持されている。よって、細胞が生命の営みの最重要単位の1つであることは疑いようもない事実である。これまでの細胞生物学の進展により、細胞がいかにして遺伝情報のプログラムを解読し、例えば免疫システムであればリンパ球などの実行部隊へとその情報を送るのか、細胞の分化・増殖などの挙動の変化がどのような細胞内情報伝達経路の総体として創出されてくるのかなど、一昔前の生物学上の問題が、現在では研究者間で常識的な知識として扱われている。しかし一方で、細胞レベルで解明されている詳細な素反応のネットワークと、個体、組織レベルのマクロな生命現象の間には、実体の判然としないいくつかのギャップが横たわり、複雑な生体機能や、多様な疾患の特性を理解する上で大きな課題となっている。今後この課題を克服し、より効果的な予防、治療技術の開発につなげるためには、様々な種類に及ぶ細胞の周辺環境を構成する要素を同定し、またその機能の質的な変化も同時に捉えることが必要不可欠なものとなってくるであろう。

上記の問題意識を基に、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）では、異種間も含めた細胞間の相互関係、および、細胞内外の相互関係を「細胞社会」と定義し、生体組織の質を左右する多様な「細胞社会」の実体を統合的に解明することで、あらゆる疾患のメカニズムを明らかにし、疾患の制御に繋げていくことが可能になるのではないかと考えた。そこで、JST-CRDSでは、「細胞社会」の研究を推進していくための具体的な研究開発案を抽出するとともに、その推進上の問題点を明らかにし、解決策を議論するためのワークショップを開催した。

ワークショップは3部構成で行った。セッション1においては、「細胞社会」の構造と機能を理解する上で必要な技術として、「細胞社会」を可視化するためのイメージング技術、「細胞社会」を再現化するための *in vitro* 培養技術、および疾患の「細胞社会」を忠実に反映する動物モデルの重要性が示唆され、生体外で再現した「細胞社会」の移植応用における問題提起があった。セッション1の総合討論では、今後必要とされる技術を扱える人材の育成を支援していく取り組みについても議論が行われた。セッション2においては、臨床研究の側からの「細胞社会」研究の今後の推進に対する期待と問題提起が行われた。生体組織そのものの特性を失わずに培養する技術の有用性、生体試料バンク設立の必要性が挙げられた一方、その倫理面の扱いについての研究推進上の問題点や、神経や血管の細胞を取り巻く「細胞社会」の再現の技術的な問題点が抽出された。セッション3ではセッション1、2での議論を踏まえ、異種細胞間の機能的相互作用（社会性）の理解を困難としている課題を克服するためには、従来の基礎研究の延長線上で実施される研究手法によって解決できるという考え方から脱却した新しい技術開発や、併せて臨床知見の解析から推進していくという研究の方向性が示された。

全体として、異種細胞間の「社会性」の解明のための萌芽的な技術が出始め、疾患研究のボトルネックとなっている組織レベルの研究に挑む必要性和適時性について、参加有識

者に共有できたことは本ワークショップの1つの成果である。今やライフサイエンス研究の進展には、生物学の研究者のみによるものでなく、組織工学、その他構造解析、イメージングなどの計測技術者などの生命工学分野、生体情報科学を専門とする数理系の研究者の参画が欠かせないものとなってきている。多様な学問分野の融合による新しい学際的な領域を形成することにより、多様な細胞が混在する複雑な社会的機能、すなわち「細胞社会」を解明し、疾患制御への手がかりが得られる可能性が高いと思われる。本ワークショップにおいて、今後、医療への波及効果を期待し、「細胞社会」研究を多様な分野からの参画による融合研究として推進させていくためには、異分野の研究者間で互いの知見を共有させ、新たな研究課題に取り組む機会をトップダウンとして取り組む意義も確認された。以上を踏まえ、JST-CRDSでは、本ワークショップの成果を踏まえた更なる検討を続け、「細胞社会」に関する研究開発の戦略提言書（戦略プロポーザル）を作成していく。

目 次

Executive Summary

1. ワークショップ開催にあたって	1
1. 1. 開催経緯ならびに開催趣旨	1
1. 2. ワークショップ構成ならびに各セッションの目的	2
2. 開催報告	3
2. 1. セッション1 「細胞社会」研究の現状認識と技術開発の萌芽的事例	3
2. 1. 1. <i>in vitro</i> 実験系による「細胞社会」再現技術	4
菊池 章 (大阪大学大学院 医学系研究科)	
2. 1. 2. モデル動物における「細胞社会」機能の検証	9
大島 正伸 (金沢大学 がん進展制御研究所)	
2. 1. 3. 「細胞社会」の維持制御と破綻、疾患への関与	15
西村 栄美 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所)	
2. 1. 4. 「細胞社会」を可視化する一光と評価の役割へ	21
近藤 科江 (東京工業大学大学院 生命理工学研究科)	
2. 1. 5. セッション1 全体討論	29
2. 2. セッション2 臨床現場から期待される「細胞社会」研究提案	31
2. 2. 1. 腎臓・膵臓・肝臓領域における「細胞社会」研究の重要性と有用性	32
長船 健二 (京都大学 iPS 細胞研究所)	
2. 2. 2. 新しい初代がん細胞培養法を用いてがん「細胞社会」を理解する	38
井上 正宏 (大阪府立成人病研究センター 生化学部)	
2. 2. 3. 神経疾患における「細胞社会」の破綻の解明	44
望月 秀樹 (大阪大学大学院 医学研究科)	
2. 2. 4. セッション2 全体討論	51
2. 3. セッション3 総合討論：「細胞社会」研究の推進上の問題への解決方策	54
3. まとめ (ワークショップの成果と今後の方向性)	57
4. 考察および今後の展望	59
付録	
● ワークショッププログラム	61
● ワークショップ参加有識者一覧	62

1. ワークショップ開催にあたって

1. 1. 開催経緯ならびに開催趣旨

生体は多種多様な細胞から成り立ち、細胞は個人の生体内環境に応答し、細胞周辺の同種、あるいは異種の細胞集団との関係性により変化し恒常性を保つ一方で、その秩序の破綻により疾患に至ることもある。その要因を解明するため、従来のライフサイエンス研究は、細胞内のゲノムやサイトカインやホルモン、シグナル分子等の個々の液性因子を同定し、その役割を解明してきた。近年ではゲノムや分子等個々の要素に関する膨大な情報を、生体情報科学（bioinformatics）を活用し、その挙動を予測する試みもなされている。これらの研究の進展には、細胞を生体から取り出して条件が整えられた実験系で培養する「細胞培養」の技術が大きく貢献したが、分離された細胞を使う研究では、その細胞を取り巻いていた生体内環境を正確に再現できない。生体組織をそのまま観察する手法にも解析に限界があった。このような、細胞とその周辺組織のより精密な再現技術、観察技術の不足が生体組織の理解に大きな障害となって立ちはだかり、疾患研究を困難なものとしてきた。

JST-CRDS では、上記の問題意識を基に 2010 年度のライフサイエンス俯瞰ワークショップにおいて、ライフサイエンス研究の現状と課題を分析した結果、細胞を取り巻く生体内環境の再現を難しくしている要因として、異種、異質な細胞が複雑に組み合わせたり、多様な変化を見せる「細胞の社会性」についての理解が不足していることにあると考え、この社会性の変化に着目し、これまでの個々の要素モデル研究の成果を活かしつつ、「細胞の社会性」のメカニズムの理解を深め、様々な疾患に至る要因とするプロセスを解明していくことが重要であると考えた¹。そこで、生体組織を形成する多様な細胞間、さらには細胞内外も含め、細胞がその周辺環境に依存しつつも状況に応じ多様に変化する、種類や質の異なる細胞が作り出す集団の特性を「細胞社会」と定義し、2011 年 4 月から「細胞社会構築」チームを発足させ、提言策定に向けた検討を進めている。

JST-CRDS では、提言への検討にあたり、「細胞社会」を理解するための研究に関連する有識者にインタビューを行い、「細胞社会」研究の現状、展開方向や推進方策などの意見を頂いた。基礎研究者からは近年の国内外の研究動向から「細胞社会」を理解するための萌芽的な研究事例を、臨床の研究者、製薬企業研究者からは疾患を制御するための「細胞社会」を取り扱う研究の方向性についての情報を頂いた。その結果、その基礎と臨床の両者をつなぐために必要とされる技術的な課題の克服の他、関連する専門分野間の連携が必要不可欠であると考えた。そこで今後戦略提言書（戦略プロポーザル）を作成するにあたり、技術的課題を克服していくための具体的な研究・技術開発項目や、推進方策を抽出することを目的とし、2011 年 10 月 23 日に関連する研究分野から招聘した有識者と下記の 4 点を議論の中心としたワークショップを開催した。

- 「細胞社会」研究の現状から明らかにされる技術的な問題点、推進上の問題点の抽出
- 「細胞社会」に関する萌芽的、先進的研究事例
- 臨床現場から求められる「細胞社会」研究の具体的研究開発提案
- 「細胞社会」研究の具体的な推進体制、方策

1. 「ライフサイエンス分野の俯瞰と重要研究領域」免疫、がん、発生・再生分野 検討報告書（CRDS-FY2011-WR-01）

1. 2. ワークショップ構成ならびに各セッションの目的

1. 1. に示した開催趣旨に添い、本ワークショップは疾患を制御するために「細胞社会」を理解するための研究の現状と萌芽的研究事例および今後の問題提起と推進方策を紹介するセッション1、臨床現場から期待される「細胞社会」研究の具体的研究事例および今後の問題提起と推進方策を紹介するセッション2、「細胞社会」研究を推進していく研究体制を検討するセッション3の3部構成とした。セッション1と2では、パネラーによる発表の後フロア全体で議論を行い、セッション3ではフロア全体の討論を行う形式とした。以下に各セッションの目的を記す。

セッション1

各専門分野で行われている「細胞社会」研究の現状から、今後「細胞社会」研究を推進し、疾患の解明につなげていくために必要とされる研究の萌芽的事例を、その重要性を示す根拠と共に4人の研究者から発表して頂く。また、現状の「細胞社会」研究開発上の問題点を提起して頂くと共に、その問題点を解決するために有用な推進方策について検討を行う。

セッション2

臨床研究における現状を踏まえ、現在の臨床研究から今後必要とされる「細胞社会」研究の内容、技術的アプローチの提案を、生体内の「細胞社会」を扱う研究者の立場から、3人の臨床医に研究開発上の問題点を提起して頂き、その問題点を解決するためにどのような推進方策が考えられるか、検討を行う。

セッション3

セッション1、2での議論を踏まえ、現状の「細胞社会」研究における技術開発上の問題及び研究推進上の問題を解決していくための具体的方策や研究体制の在り方を議論し、「細胞社会」研究を適切に推進していくための方向性を見出していく。

2. 開催報告

2. 1. セッション 1

「細胞社会」研究の現状認識と技術開発の萌芽的事例

ファシリテーター：福田 哲也（JST-CRDS フェロー）

セッション 1 においては、今後必要とされる萌芽的研究事例の紹介により、「細胞社会」研究の重要性について参加有識者の認識を共有する。また、「細胞社会」研究開発上の問題点とそれを解決するための推進方策の提起により、今後の「細胞社会」研究の展開を議論した。

以下、個別の発表概要と、発表後の主な質疑応答を掲載する。

2. 1. 1. ヒト生体外 (*in vitro* 実験系) による「細胞社会」再現技術
菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 教授）
2. 1. 2. モデル動物における「細胞社会」機能の検証
大島 正伸（金沢大学 がん進展制御研究所 教授）
2. 1. 3. 「細胞社会」の維持制御と破綻、疾患への関与
西村 栄美（東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授）
2. 1. 4. 「細胞社会」を可視化するー光と評価の役割ー
近藤 科江（東京工業大学大学院 生命理工学研究科 教授）

2. 1. 1. *in vitro* 実験系による「細胞社会」再現技術

菊池 章（大阪大学大学院 医学系研究科）

最近では生化学者も「組織」を意識し、さらには「組織」に基づく病態を理解すべく実験を手がけるようになった。これは「細胞社会」研究の機運の高まりを意味し、生化学者が細胞の組織化を研究できる環境が整ってきたと考える。ここでは、*in vitro* 実験系での上皮からの組織形態形成の例を示し、生体の持つ絶妙な形づくりの仕組みとのギャップを議論したい。

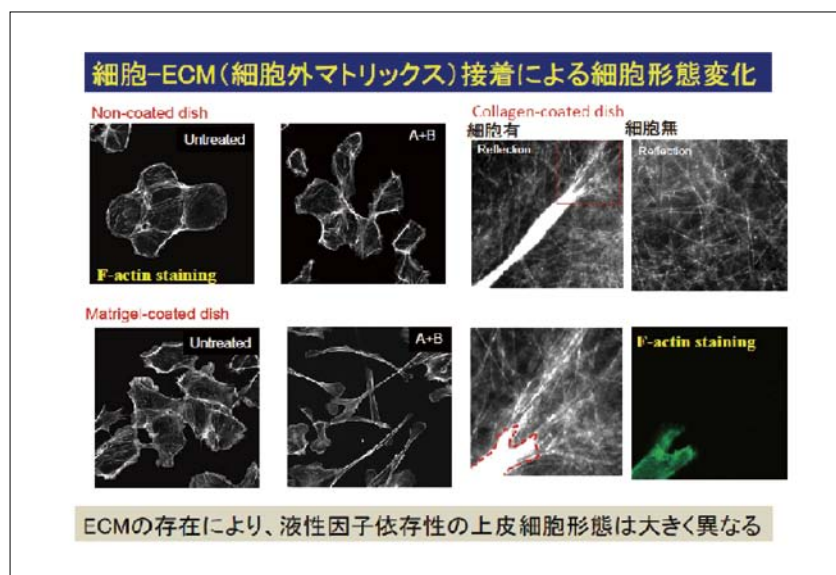
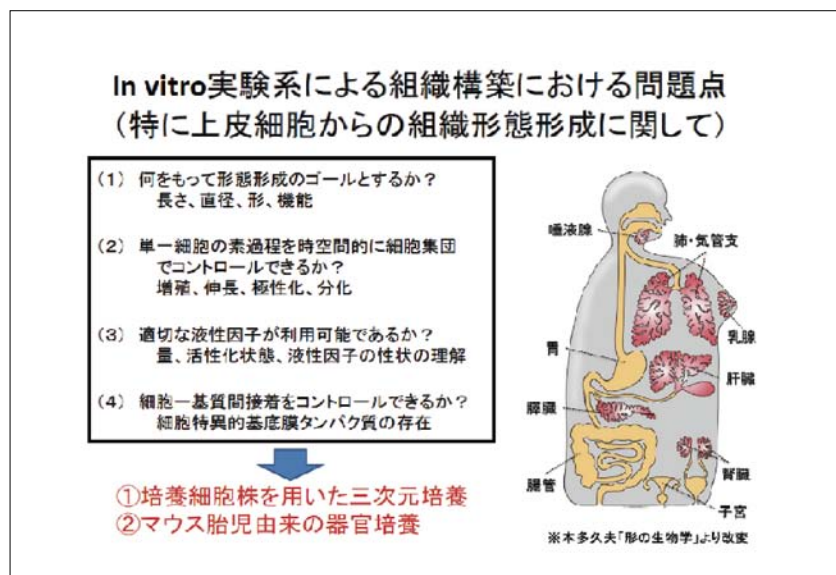
上皮組織では、多様な細胞の増殖・分化が時空間的に極めて巧妙に制御されており、その再現には適切な成長因子を利用し細胞-基質間の接着を制御することが重要。これまで、ポリスチレン製樹脂の上で単層培養した細胞の立ち振る舞いを調べてきた。ここにマトリゲルをコートし、2種類の成長因子を作用させると形態は著しく変化する。また、コラーゲンを細胞ディッシュにコートすると、細胞とコラーゲンが結合し様々な形態を示す。このように、基質と細胞の接着なしに細胞の形態を論じることは難しい。そこで、①細胞株を用いた3次元培養と②マウスの胎仔由来の器官培養を用いた実験系を用いて、組織形成のメカニズム解明に取り組んでいる。

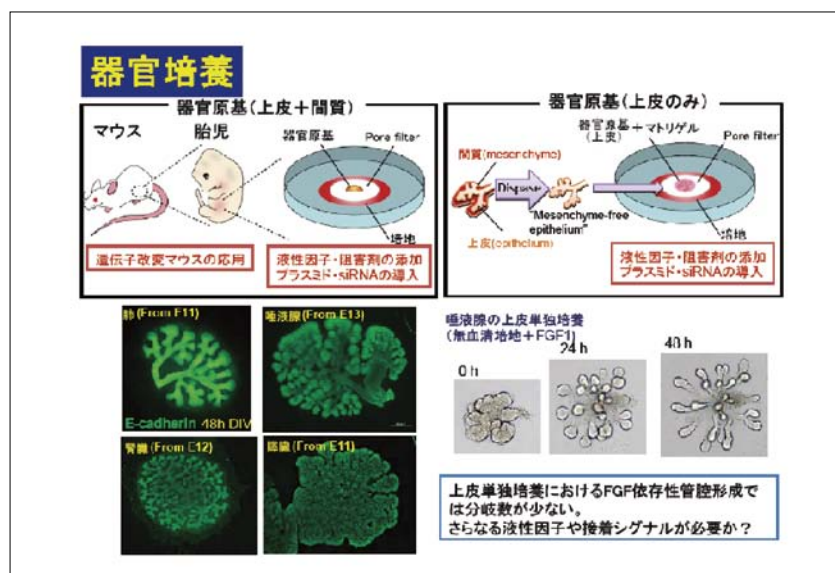
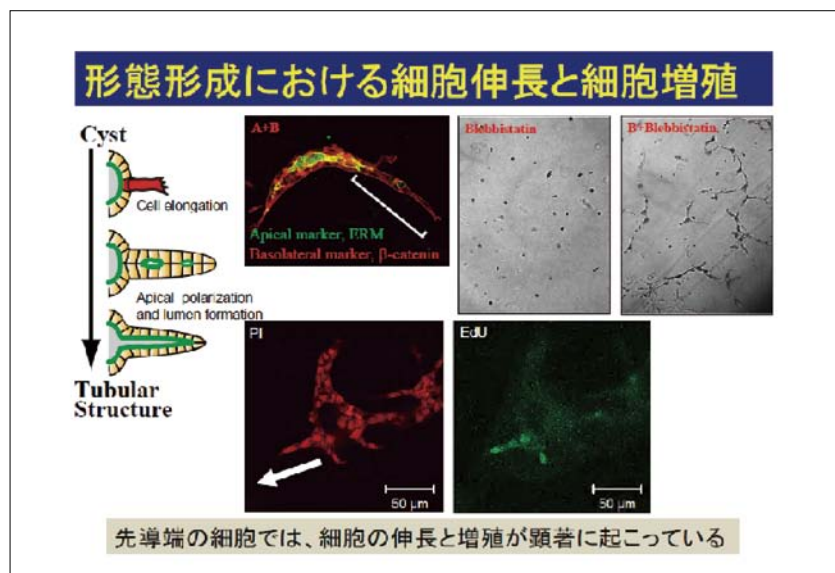
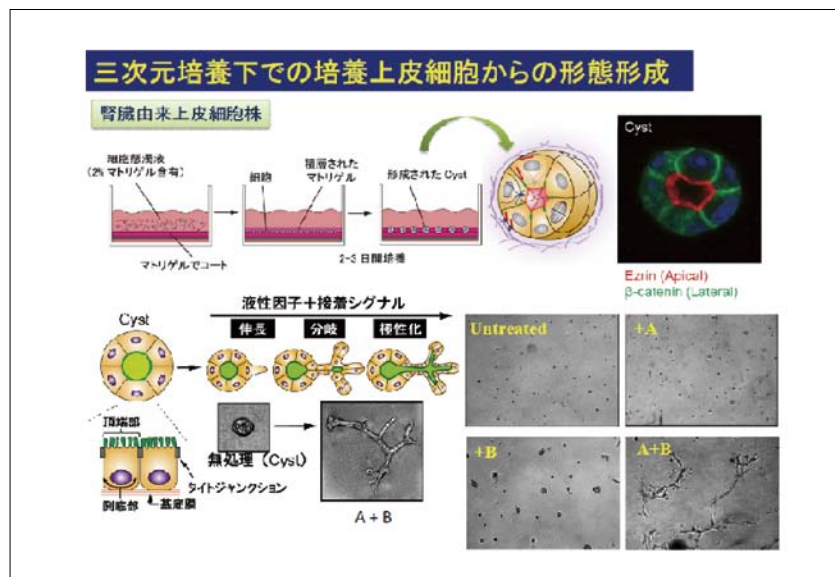
①の研究例を紹介する。上皮細胞をマトリゲル中に埋め込んだ3次元培養を行うと、内腔のある嚢胞ができ、内腔側に頂上側の、基質側にバソラテラルの極性（頂底極性）を保っている。ここに2因子を作用させると、球状の構造が分岐を伴った管状構造に変化し、その内部は頂底極性のある内腔を持つ。ここでは2因子それぞれが単独ではなく、両方の組み合わせにより初めて大きな形態変化が起こることが重要。また先導端の細胞の伸長が著しく、そのアクトミオシン系を緩めると同じような空洞状の構造が分岐し、先導端ではDNA合成期におけるEdU (5-ethynyl-2'-deoxyuridine) の取り込みが高い（細胞増殖能が極めて高い）。細胞が集団化して組織をつくる際、その先導端でアクトミオシン系を緩め細胞増殖を引き起こすトリガーが必要と考える。

②の研究では、一定時期のマウス胎仔から幾つかの器官の原基を取り出し、48時間ほど器官培養すると、肺、唾液腺、腎臓など適切に分化する。酵素によって間質を除去し、唾液腺の上皮細胞をマトリゲル中で培養（成長因子FGF1を添加）すると、この細胞集団は間質を含む上皮細胞ほどには管の伸長・分岐がないため、何らかの因子が不足していると考えられる。ここにFGF1・因子A・因子Bの3因子の組み合わせを添加すると、細胞増殖や管の伸長・分岐が極めて促進された。この管の内側はエズリン（頂上側の極性）陽性で、腔の形成を認めるとともに、組織の辺縁部ではEdUの取り込みが高い。またβチューブリン陽性の多数の神経線維が上皮の終末（アミラーゼを分泌する腺細胞に分化）に向かって走行していた。よって、上皮細胞が最終的な分化を遂げ機能を発揮するには、細胞外基質分子に加えて血管や神経あるいは間葉系の細胞などとの相互作用が必要と考えられた。

in vitro 実験系で「細胞社会」研究の実現には下記が重要である。

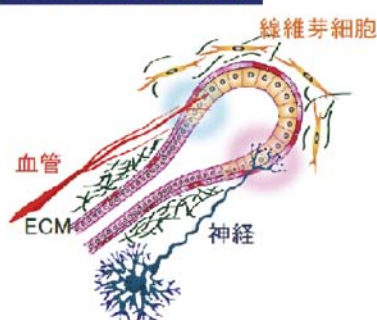
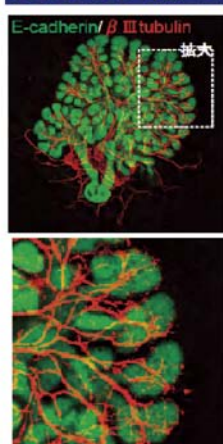
- 液性因子のシグナルと接着シグナルを適切に組み合わせ、細胞集団の形づくりを制御する実験系に必要な、液性因子や基底膜タンパク質の種類と量の整備。
- イメージング技術やプローブ開発による、生体内での細胞集団の組織化に関する情報の蓄積。
- タンパク質化学や材料工学の支援による細胞外の素因子の整備（例：ES細胞とラミニニン-511）。







異なる組織の連携による形態形成



上皮細胞はECMのみならず神経や血管、間葉細胞との相互作用により、分化を含めた最終的な形態形成が可能となる。

まとめ

- (1) In vitroの実験系では、液性因子シグナルと接着シグナル（細胞—細胞間、細胞—基質間）の組み合わせにより、細胞集団の形づくりを制御することが可能である。
- (2) 適切な細胞外マトリックス（上皮細胞では基底膜）を調整し、時空間的な配慮をして液性因子を加えることが重要である。
- (3) これらの実験系を構築するための研究環境は未だ十分ではない（実験に用いることのできる液性因子や基底膜タンパク質の種類と量）
- (4) イメージング技術やプローブ開発による生体内での細胞集団の組織化に関する情報の蓄積や、蛋白質化学や材料工学の支援による細胞外素因子供給の整備（例、ES細胞とラミニン-511）が、「細胞社会構築」の実現に向けて必要である。

【質疑・応答】

Q: ECM が重要とはいえ多くの種類や組み合わせがあり、1 つずつ再現して確認する事は可能か。全体的なものからアプローチする方法（例：線維芽細胞）と比べて、どちらが有効か。

A: 特に上皮は、細胞ごとに対応する基底膜分子種が異なると思う。現実問題として、1 個ずつ同定してどれがベストかを決めるのは難しい。現状で使える細胞マトリクスは、マトリゲルあるいは間質から出るタイプ I コラーゲン。この 2 つを使い研究しているが、上皮細胞毎にセットされる基底膜タンパク質の同定は必要。

Q: 基底膜タンパク質やマトリクスタンパク質がまだ足りないように感じる。細胞-細胞／マトリクスの相互作用は時期尚早ではないか。個々の分子等を集めるのにあと数年必要ではないか。

A: 現存する材料で環境を整えながら、組織構築に必要な成長因子等は同定できる。今進めなくては。まだ集まらないから進まないという考え方ではいけない。

Q: 測定技術が重要だと感じたが、工学的手法について日本の国際競争力はどうか。

A: プローブ技術は非常に良いものがあるので、期待が持てる。細胞・組織の形態形成に応用していく時期に来ている。

コメント:出来るだけ生理的に近い状態で培養することの重要性は感じる。樹状細胞でも、普通のディッシュ中では単なる丸い細胞だが、3 次元で培養すると突起を伸ばし T リンパ球を抱え込む様子が顕微鏡で見られる。単純なアッセイ系は限界に近づいており、次のステップに進まないといけない。

Q: (正常・胎仔のマウスを使っているが) この系でがんはどのように捉えられているか。

A: がん細胞の塊が浸潤・転移する際、塊のどの部分が重要かの研究でイメージングを使っている例がある。また、(先のコメントに付け足し) 培養の仕方で細胞の形が大きく変化するので、遺伝子発現も同様だと思う (実際、DNA チップ解析での遺伝子発現プロファイルに違いあり)。できるだけ生体に近い環境で *in vitro* の実験を行い、今までと違うコンセプトで遺伝子発現制御や細胞の形態制御を理解しなければならない。

Q: 大腸や消化管では極性のパターンが非常に重要 (マーカーや抗がん剤の作用機序にも関係) だが、こんな単純な系で極性化出来るのはなぜか。

A: UCSF (カリフォルニア大サンフランシスコ校) のグループなどが精力的に調べているが、細胞は分裂し始めると基質に遠い側をアピカルと認識し、基質側からアピカル側に必要なタンパク質を輸送すると今は考えられている。アピカルの形成に必要な、特にカベオリン等の脂質ラフトに関するタンパク質と考えられる。

Q: 臨床との関連から、エピジェネティックな変化との関係は考えられていないのか。

A: 知る限りでは、そのような報告はない。

Q: 以前、腎臓の器官培養の研究を行っていた時に限界を感じた。問題点は、血管や神経との連携が再現できなくなること (腎臓だけを取り出すと、器官培養では血管と上皮の相互作用が見られなくなってしまう) と、腎臓自体のサイズが大きく成長していかないこと。最近はその点は充分克服できるようになっているのか。

A: この培養では、3 - 4 日で成長は終わる。48 時間の培養でそれなりに唾液腺を形成し、アミラーゼを分泌するようなマーカーは出る。ただ、器官そのものはこれ以上大きくならない。そこには未知の因子があると思う。

2. 1. 2. モデル動物における「細胞社会」機能の検証

大島 正伸（金沢大学 がん進展制御研究所）

上皮細胞の発がん過程は、腫瘍遺伝子等の変異により発生→成長→悪性化と多段階で進む。一方、がん組織では間質細胞が活性化し（微小環境）、発がんを促進する。これらが「細胞社会」であり、発がんに重要であることがマウスモデルの研究から分かってきた。

従来の免疫不全マウスへのがん細胞の移植モデルは、「細胞社会」としては不完全（例えばがんの微小環境には免疫反応が重要）で、生体反応も完全には再現されない。最も使われるのは遺伝子改変マウス（GEM、genetically-engineered mouse）で、がん関連遺伝子等に変異を入れて上皮細胞をがん化させる。それに対し、①マウスの固有の自然応答が重なり「細胞社会」が構築されるもの（タイプ1のGEM）と、②生体反応も遺伝子操作で誘導し、がん化と間質の反応による「細胞社会」を形成する（タイプ2のGEM）、2つのモデルが考えられる。がんの「細胞社会」を研究する上では、これらを目的により使い分けることが出来る。

①ApcとSmad4の2遺伝子をダブルノックアウトしたマウスの腸管では、浸潤性の大腸がんが自然発生する。これには、上皮細胞が発現するケモカインが間質や骨髄に働きかけ、未分化骨髄球ががん細胞に接触してゼラチナーゼを発現することで浸潤を先導するという、複雑な「細胞社会」が自然に構築されている。

また、Notch遺伝子を抑制するAes遺伝子（原発巣のみで発現）をApcと共に腸管の上皮細胞特異的にノックアウトしても、浸潤が誘導される。*in vivo*で見ると、上皮細胞のAes欠損により、血管内皮細胞（Notchを発現）との間で異所性にNotchシグナルが入る。つまり「細胞社会」自身のコンポーネントは変わらないが、遺伝子変異によりその感受性が変わったことで腫瘍形成が誘導される。以上はtype1のGEMに分類される。

②胃がんの発生にWnt遺伝子の活性化は重要だが、これだけではマウスの胃粘膜で腫瘍は発生せず、ピロリ菌感染に由来する慢性炎症も重要な危険因子である。同様の間質反応を誘導するためプロスタグランジン合成酵素を胃粘膜で発現させると、慢性炎症反応が起きる。ここにWntを活性化させると初めてがんの「細胞社会」が形成され、腫瘍が発生する（type2のGEMに分類される）。このように、「細胞社会」形成に長い時間を要するか、あるいは慢性炎症のような他の因子が必要な研究対象については、積極的な遺伝子操作による「細胞社会」形成誘導が必要である。

こうしたモデルでは、がん化した細胞が間質反応を誘導する時、自然免疫の活性化が強く関わる。また、がんではマクロファージが重要な役割を果たすが、その遺伝子発現プロファイルは器官形成期に誘導されるマクロファージと非常に似ている。器官形成はプログラムされた増殖で、がんは変異による増殖だが、「細胞社会」の形成には両者に共通のものが存在すると考えられる。

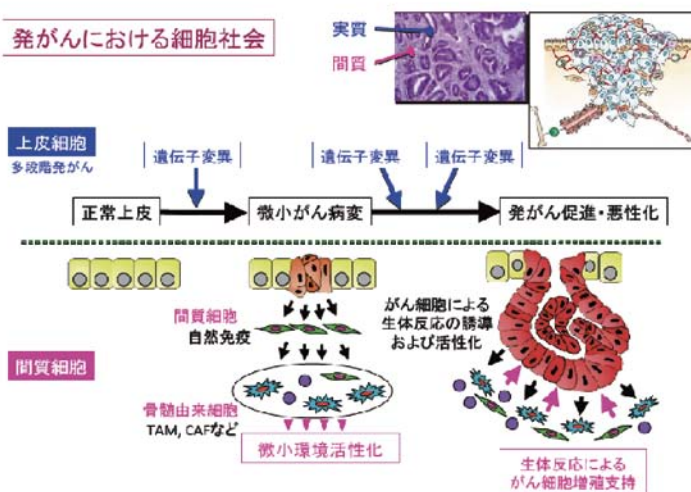
がんの全ての過程においてがん細胞と間質の間で双方向の働きかけが重要と考えられる。よって、ヒトのがんの「細胞社会」を忠実に再現したマウスモデルの作製や解析が必要で、マウスモデルに形成される「細胞社会」を使った研究と同時に、発生学・免疫学との連携で何を活性化あるいは誘導するとヒトのがんの「細胞社会」を再現できるのか、が重要な課題である。ヒトの固形がんを外挿するモデルについて、Nature Reviews Cancer (7, 654-658, September 2007) に報告されている。しかし、「細胞社会」を再現する観点からのモデルはほとんど開発されていない。

細胞社会ワークショップ
2011年10月23日

モデル動物における『細胞社会』機能の検証

金沢大学がん進展制御研究所
大島 正伸

発がんにおける細胞社会



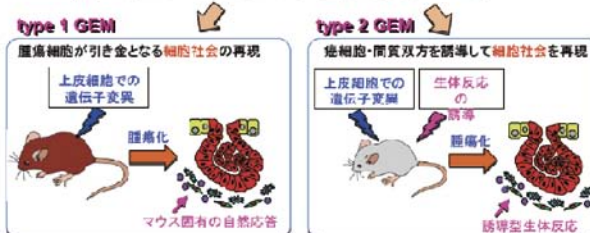
細胞社会研究に適したマウスモデルとは

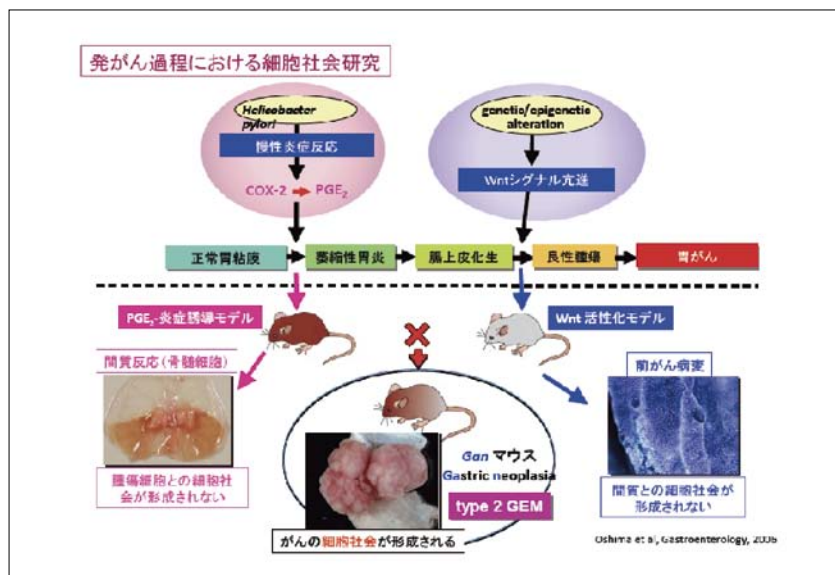
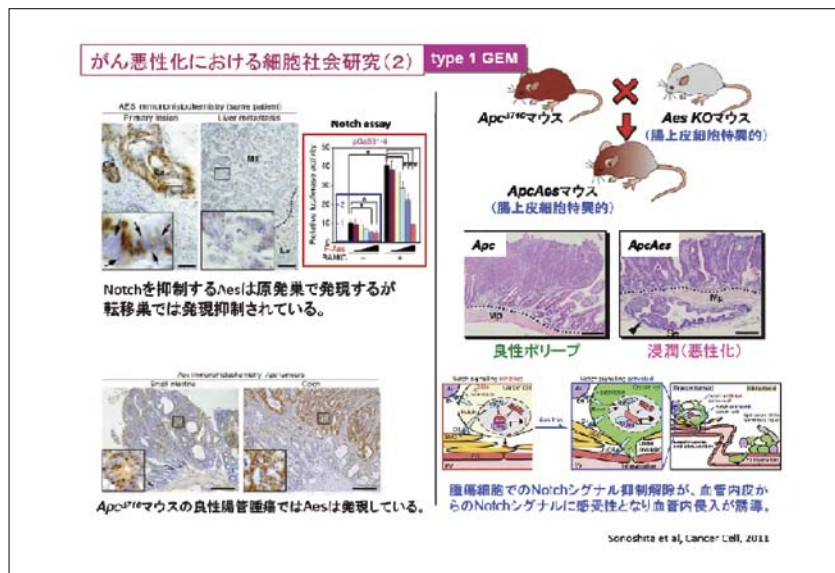
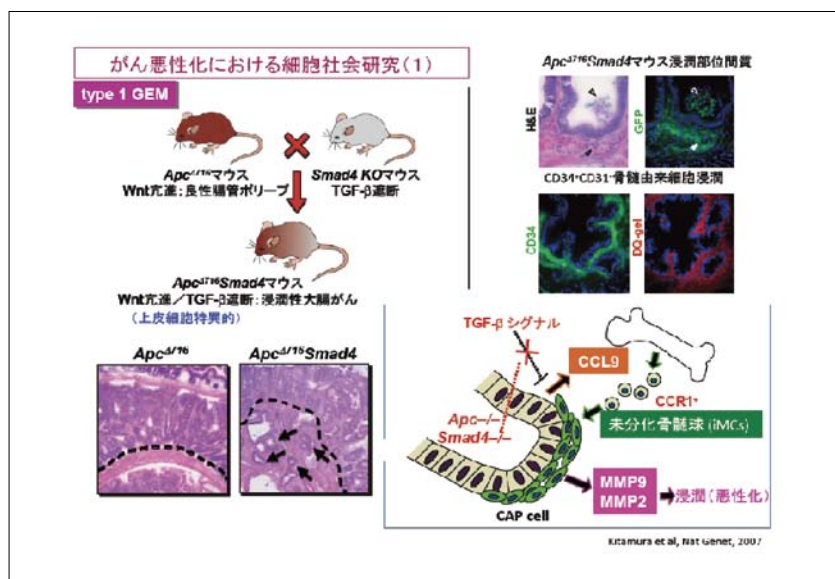
免疫不全マウスへのがん細胞移植モデル(固形がん)

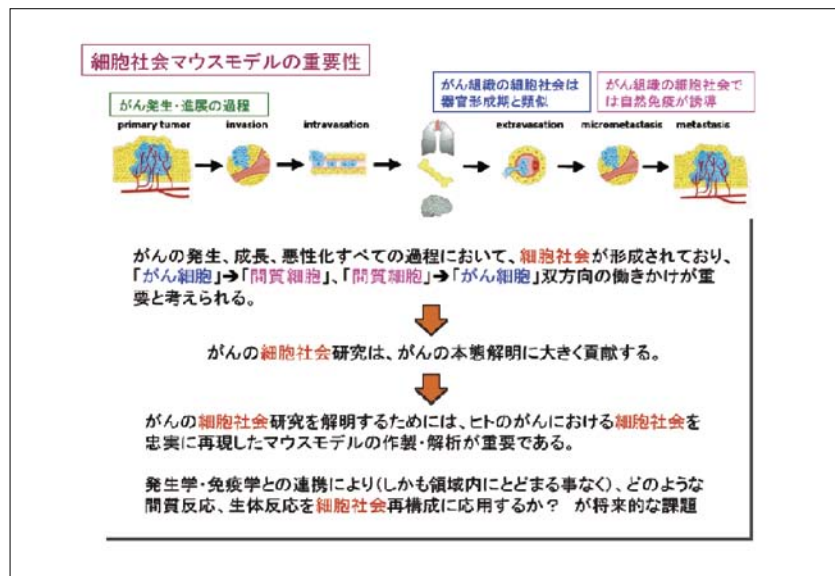
- 免疫反応は発がんに関与する生体反応 → 不完全な細胞社会
- 皮下移植腫瘍では生体(間質)反応が完全に再現されない。

がん関連遺伝子変異による遺伝子改変マウス(GEM)

- 上皮細胞の遺伝子変異(その蓄積)を再現している。







まとめ

1. がんは腫瘍細胞と間質細胞の動的な相互作用により成り立っている。
すなわち、細胞社会が極めて重要な役割を果たしている。
2. 細胞社会の理解はがんの本態解明に必須である。そのために、細胞社会を再現したマウスモデルの作製・解析が重要であり、細胞社会に対する問題意識を持った研究が必要である。
3. 発生学とがん研究が対象とする細胞社会には共通点が考えられ、同様に免疫学の知見も双方に重要に関与する。したがって、既存の研究領域にとらわれずに各分野間の連携または融合により、生体反応を解明することが重要。

【質疑・応答】

Q：このような研究を日本全体で推進するには、マウスが幅広い研究者に提供可能であることが重要だが、リソースの整備状況はアメリカなどに負けていないのか。

A：ほとんどのマウスはアメリカで作られている。しかし、「細胞社会」の観点からのマウスモデルはあまり多くないので、日本としてこれから作っていく必要がある。

コメント：発生とがんの融合が、非常に重要と感じた。神経芽腫の国際学会でも、がんの研究者は細胞腫に関係する遺伝子の発生における役割には関心がなかった。まだ発生学とがんはかなり乖離しており（小児がんのような領域でも）、研究者人口が非常に少ない。

コメント：奇しくもがんにおける免疫の重要性に言及されたが、免疫分野からも同じことが言える。例えば関節炎や多発性硬化症でも、免疫の異常だけではなく、それが関節の細胞あるいは神経系の細胞との相互作用という観点で考えないと、免疫の病気も克服できない（免疫学の現在のコンセンサス）。色々な疾患で、学際的な「細胞社会」の考えが必要。

A：発生学・免疫学・がん研究は、同じ対象を異なる方向から見ているので、融合が非常に重要。

コメント：ヒトへの応用（例：ヒトのがんを移植）を考えると、話の中心だったがん関連遺伝子変異を導入した発がんモデルは、ずっとマウス寄りの研究。いかによりヒトのがん組織や表現型を維持した移植モデルを作るかのアプローチも重要。ヒトのがんから取った細胞株を移植しても、ヒトの組織を保てない。

A：これは固形がんのことだが、ヒトのものをマウスでやる時は移植しか方法がない（ヒト化マウスが必要）。がん細胞は生着するので、例えば薬剤の評価はできると思う。

Q：批判の対象になっているゼノのモデル（**xenograft**）だが、方法によってはがんをうまく再現できる。しかし、宿主にリンパ球がない（免疫応答がない）点は本来の腫瘍モデルとは違う。そこで、ゼノと宿主側である遺伝子改変動物との相互作用が必要と考えるが、宿主側の遺伝子改変の現状はどうなっているか。

A：宿主側を操作したマウス自体があまり作製されていないが、これを **Toll-like receptor** 欠損マウス等と交配したりして、宿主側の反応を誘導した状態で少しずつサブセットを落としていき、それぞれの役割を解析するというアプローチになるが、あまり報告はない。

コメント：移植モデルも、ヒト疾患までしっかり考えていく必要がある。細胞株は社会を経験していないが、ある程度「細胞社会」を経験したものを移植すれば、再現性は高い。

コメント：マウスのがん発症モデルを作る際、同じ処理をしてもバックグラウンドにより発生するがんが違っていると、「細胞社会」がバックグラウンドに影響されたモデルになっている気がする。また、日本では動物愛護の問題が欧米ほどではなく、マウスモデルをつくるには大変良いチャンス。モデルを揃えて多くの情報を集めるのが有用。

コメント：全部を調べるのも1つの手かもしれないが、モデルはあくまでモデルであり（なるべくヒトを反映している必要はあるが）、同じである必要はない。ただ、最近のがんの幹細胞 **tumor-initiating cell (TIC)** の移植問題でも、宿主マウスにより生着率が違うことがわかっている。バックグラウンドがヒトと違っていると見るよりも、個々の純系動物は非常に極端な1つのモデル系だが、クローナルなマウスで得た知識を踏まえてうまくヒトに外挿していくのが重要。

2. 1. 3 「細胞社会」の維持制御と破綻、疾患への関与

西村栄美（東京医科歯科大学 難治疾患研究所）

組織幹細胞は分化成熟した細胞を供給し、組織・臓器を形成するが、それ自身も特別な微小環境によって維持されている。生体全体としては、必要に応じて細胞の入れ替わりが起こり、「細胞社会」の恒常性が維持されている。完璧な恒常性が維持されている期間は長いが、加齢により組織構築も変化する。組織の機能低下により免疫力、再生能力が下がることにより、がんの発病・変性等の疾患有病率も顕著になる。幹細胞と niche、細胞外環境が加齢に伴って変化していく。

表皮の再生医療として植皮術は古くから行われている（1822 年）。熱傷は進達度により治療方法が変わり、熱傷が幹細胞・niche 領域の深度に達すると、メッシュ植皮術により幹細胞や周囲の微小環境も含めて補う必要が生じる。熱傷の面積が広がると（97・8%）、切手サイズくらいの皮膚を自家培養してシート状にして移植する方法が取られる。この技術はすでに商品化されているが、機能上の問題や整容的な問題があり、患者の満足度が低い場合がある。もともと傷が浅かった場合は問題がないが、深くなると瘢痕が出来るほか、表皮が生着しない、生着後の機能が低い、その後きちんと維持されない等の問題があるが、移植床に適切な niche 条件がきちんと揃っているかどうかという問題に起因すると思われる。他の領域での再生医療や、iPS 細胞を分化・誘導する場合でも、同様の問題が生じる場合がありうる。移植床が細胞集団を維持するのに適切か、といった「細胞社会」の理解が必要。

血液幹細胞の研究分野では、「種と畑」の例のように niche の重要性が指摘されている。固形臓器の場合には、細胞やシートが生着しにくい、維持できないという問題があり、ハードルが高い。移植床、niche に関する理解を進める必要がある。老化やがん化のリスクを回避しつつ、いかに維持していくかを明らかにするには、「細胞社会」研究が重要である。

複雑にして巧みな「細胞社会」システムの理解、細胞集団の機能レベルのモニタリングには可視化が非常に重要である。画像診断は *in vivo* での機能レベルでの評価が可能になるだろうし、ますます重要になる。細胞集団の運命の追跡、細胞集団ごとの機能解析も重要である。細胞集団特異的なプロモーターを使った薬剤誘導性のコンディショナル・ノックイン／ノックアウト・マウスによる疾患モデルの作成により、機能解析、運命解析が可能となると思われる。例えば、毛包幹細胞は色素幹細胞を維持制御する niche であることを最近示したが、隣の細胞は単なる足場ではなく、niche 細胞として機能していることの良い例である。間葉系、神経系などと密接に相互作用しあって「細胞社会」が成り立っていることがわかりつつある。

時系列でこのシステムが変化する事もわかってきている。加齢で幹細胞の自己複製ができなくなる例も示され、さらに、この過程をバイパスするとがんに直結するであろうと考えられる。このような過程の解明により、年齢層ごとに罹患しやすい疾患が変わることも理解しやすくなるのではないと思われる。

推進方策として、モデル動物とヒト／*in vitro* と *in vivo*／正常と疾患を縦横無尽に対比させることによって細胞集団の本質の理解に繋げ、特に niche 制御により移植細胞やシートの生着、機能維持の問題解決を図ることにより、加齢制御、がんや自己免疫疾患の克服にも繋がるのではないかと。

2011年10月23日 JST『細胞社会ワークショップ』

“細胞社会”の維持制御と破綻、疾患への関与



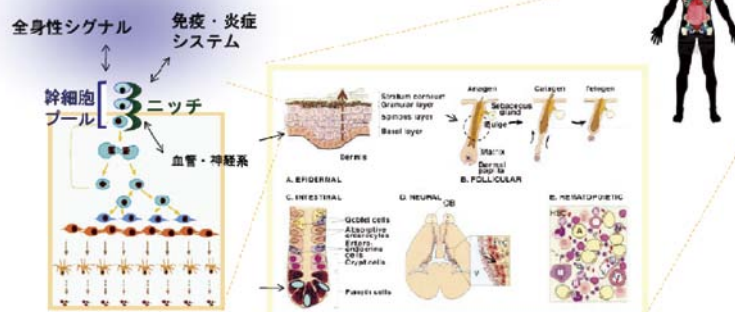
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 幹細胞医学分野

西村 栄美

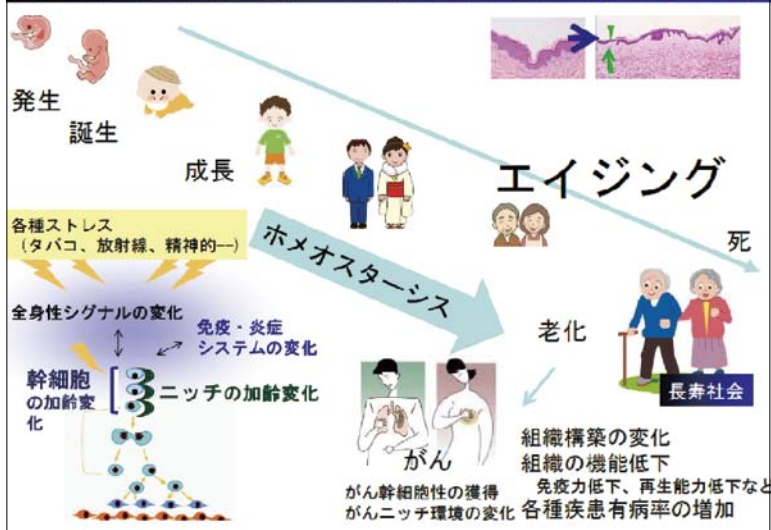
“細胞社会”による恒常性維持

組織における細胞の新陳代謝と恒常性維持を担う 幹細胞システム

- 多くの組織・臓器において**組織幹細胞**が実在
- **ニッチ**（最適の細胞外環境、生態的適所）による幹細胞の維持と自己複製制御
- 免疫炎症システム、全身性シグナルなどとの相互制御
- 組織損傷や各種ストレスに対してフレキシブルに対応
- 必要に応じて分化細胞を供給し組織本来の機能を果たす

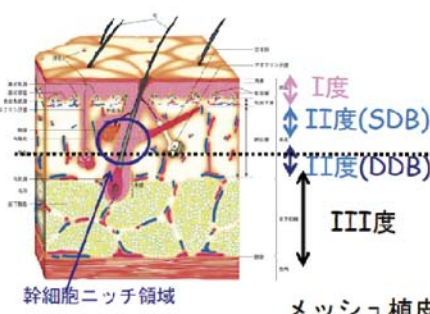


個体の発生から死に至るまでの細胞社会の恒常性維持とその破綻



従来からの熱傷皮膚の治療

熱傷進達度と植皮術



幹細胞ニッチ領域

メッシュ植皮

1-2週間に治癒

臀部などより採皮し
網目上にして移植

広範囲熱傷により十分に採皮できるだけの皮膚が残っていない症例はどうするか？

<http://www.obayashi-u.ac.jp/~user/kyosei/index.html>
<http://www.hosp.tokai.ac.jp/~kyosei/>より転載

商品化された再生医療

皮膚の再生医療

・自家培養表皮

J-TECから「ジェイス」が厚生労働省の承認受け、製造販売されている

切手サイズの皮膚から作製

自家培養表皮移植の流れ

＜効果＞ 創傷治癒効果や被覆効果は高い

＜課題＞

- 1) 機能上の問題
表皮突起の消失、萎縮した表皮、付属器がない
瘢痕拘縮
- 2) 整容的な問題 瘢痕、皮膚の硬化など
- 3) 細胞が十分増えない、シートが生着しない症例
- 4) 日数、採算の問題

図 J・TEC ホームページ および <http://www.burnsurvivor.com/> より転載

→ 良質の真皮（ニッチ）が必要

→ 今後、他の組織の再生医療やiPS由来細胞を用いた再生医療でも同様の問題が想定される

→ 試験管内外で作製された細胞を生かすためのニッチ研究が不足している

細胞社会研究のニーズ

組織の健全な再生、恒常性維持、新陳代謝のためには



種

畑：ニッチ

生態的適応
細胞外環境が重要

■ 現状：固形臓器においては細胞移植医療のハードルがさらに高い

現状：固形組織由来の細胞やシートが生着しにくい、生着後の移植細胞の機能が低い、培養細胞シート由来のサイトカインによる栄養効果に頼る現状、ニッチに対する理解が不足

課題：移植床（graft bed）、ニッチは適切か？

長期的に細胞集団として維持されるのか？ 細胞本来の機能を長期保持できるのか？

老化や癌化のリスクは？ 安全性は？ 拒絶反応は？

→細胞社会研究が必要

可視化システムを用いて細胞社会を解く

細胞集団の可視化システム

細胞集団の機能レベルの評価系

ニッチェ

色素幹細胞

分化した色素細胞

正電極

マイグレーション領域

幹細胞の加齢による変化

1.5M

加齢

8M

27細胞

色素幹細胞の発見

Nishimura EK et al. Nature, 2002

白髪へのメカニズム：色素幹細胞の維持不全

Nishimura EK et al. Science, 2005

細胞集団ごとの機能解析、細胞運命解析から細胞社会を解く

細胞集団特異的・薬剤誘導性・遺伝子改変動物を用いた細胞社会研究
コンディショナル・ノックアウトマウスなど

- 毛包幹細胞特異的・薬剤誘導性・CrePfxマウス
- 角化細胞特異的・薬剤誘導性・CreERマウス
- 色素細胞特異的・薬剤誘導性・CreEmasマウス
- 色素細胞特異的・Creマウス
- 神経堤由来細胞特異的・Creマウス
- シュワン細胞/神経細胞特異的・Creマウス
- 線粒芽細胞特異的・Creマウス
- 脂肪細胞・特異的薬剤誘導性・Creマウス
- IFN反応性・Creマウス

× 交配

各種遺伝子floxマウス
(cKO/cKI/レポーターマウス)

細胞集団ごとの機能解析

ヒト化疾患モデルの作製と解析

GFPなどによる
細胞集団可視化と
細胞運命解析

毛包幹細胞は色素幹細胞を維持制御するニッチ細胞である

Nishimura EK et al. Cell Stem Cell, 2010
Tanimura S et al. Cell Stem Cell, 2011

細胞集団間の相互作用から細胞社会を解く

様々な幹細胞・前駆細胞・免疫担当細胞の集団間での相互作用

毛包の場合

相互作用

ニッチ

ただの足場ではない

相互作用

細胞外基質・間葉系・神経・血管系
免疫・炎症システム等との相互制御

図: Watt & Jensen, EMBO Mol Med. 1(5):260-7, 2009より引用

【質疑・応答】

Q：「種（幹細胞）と畑（niche）」における「畑」の重要性はよくわかった。幹細胞を維持するためには、niche の方も維持されなければいけない。幹細胞の niche の制御とはどのような方法でできるのか。幹細胞に特異的な niche の制御についてはどのようなアプローチで研究を進めるのか。

A：因子細胞が明らかでそのプロモータが使える場合には、ノックアウトマウス・ノックインマウスを使った解析が可能だと思う。

Q：幹細胞を維持するための niche を存続させるための幹細胞のように、幹細胞と niche の相互作用も十分に理解できるという認識でよいか。

A：骨髄の造血幹細胞と間葉系幹細胞の間などにおいても相互制御ということもあるだろう。ケースバイケースだと思う。

Q：幹細胞の niche と免疫との相互作用についてはどうか。

A：まだ表面には出てきていない。次の課題として水面下で研究は進んでいる。

Q：細胞株の移植で品質が低い皮膚しかできない点については、幹細胞の自己形成能力によって品質が向上する可能性はあるのか。もし無いとしたら、何がバリアになるのか。もし可能なら大きなターゲットになりうるのではないか。

A：深い熱傷の場合にはうまくいかない。niche にどのくらい期待できるのか。培養真皮の研究もあるので、そういうものとの組み合わせで改善できるのではないか。毛包のような小器官を *in vitro* で作る試みは以前からあるが、人工的に毛包の形態や機能、毛の方向まで完全に制御するのは難しく、治療に使うにはまだハードルが高い。

コメント 1：幹細胞・再生医学の領域では niche という概念が確立されていて、「細胞社会」の典型的な例としてすばらしいと思う。幹細胞以外でも、例えば免疫における「2 度なし現象」を司るメモリー細胞の維持も、どこかに niche があってそこで存続が維持されているだろうと考えられている。がん細胞にも niche があると思われる。niche という概念は幹細胞を超えてもっと広い分野で使われていい概念ではないか。「細胞社会」という枠組みで、増殖のためにいい環境を作る場所という概念で新しい分野を作る事ができるのではないだろうか。

コメント 2：*in vitro* と *in vivo* 研究のそれぞれに長所・短所がある。両者の有機的な融合が非常に重要であり、それぞれの専門家が融合する事が重要なのではないか。

2. 1. 4. 「細胞社会」を可視化する～光と評価の役割～

近藤 科江（東京工業大学大学院 生命理工学研究科）

疾患制御にリンクした現象・環境・因子の可視化が重要。それに対してイメージングによりどうアプローチしていくかという点について報告を行う。

イメージング研究の現状として、世界分子イメージング学会での演題の推移は、PET、MR や CT は技術的には頭打ちである。光と超音波はベッドサイドで使いたいという要望から次世代のイメージング機器としての期待は大きい。機器や対応したプローブの開発がさかん。それ以上に、複数の機器を用いたマルチモダリティイメージング研究が増えている。

分子間のシグナル伝達などミクロな情報を見る技術、例えば two-photon imaging などでは日本は最先端の技術を持っている。組織・生体のようなマクロなレベルで見る技術も進んでいる。臨床では内視鏡、術中観察でも光が使われている。

光は透過性が低く・散乱する特性があるが、これを解析ソフトの技術により克服する。がんの骨転移モデルにおける例では、光によるイメージと CT を組み合わせることにより、どの骨に転移しているかを生きたままで特定できる。

イメージングに求められるものは、精度・経済性・安全性・簡易性・多様性（いかに多くの情報を1回で集める事ができるか）である。薬剤（プローブ）の開発について、日本は世界最先端のレベルにあり、次世代の主要事業に発展する可能性が大きい。一方で、機器開発は、ソフトウェアと機器の開発が並行して進められる必要がある。光の場合、特に透過性の問題を根本的に（あるいは原理的に）解決する技術的ブレイクスルーが必要。

光イメージング技術を使うと、生きたまま例えばがんの有無を検出できるので、同一個体を継時的に観察することができる。最後に解剖するまで待つ必要が無く、テクニカルエラーを事前に除外できる。より精度の高い評価結果をより少ない数のマウスで得ることができ、動物愛護にも貢献する。欧米では特に後者の視点が重要であり、創薬研究では、光イメージングで可能なことは光で調べる方向になっている。

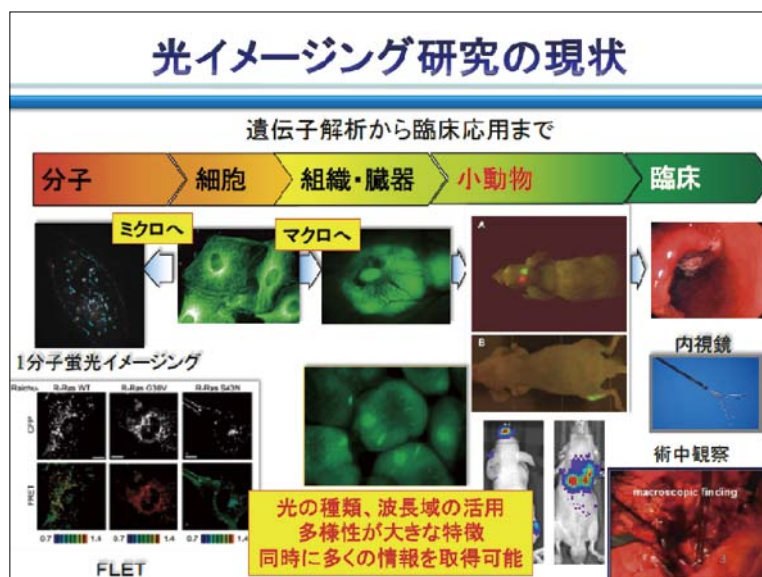
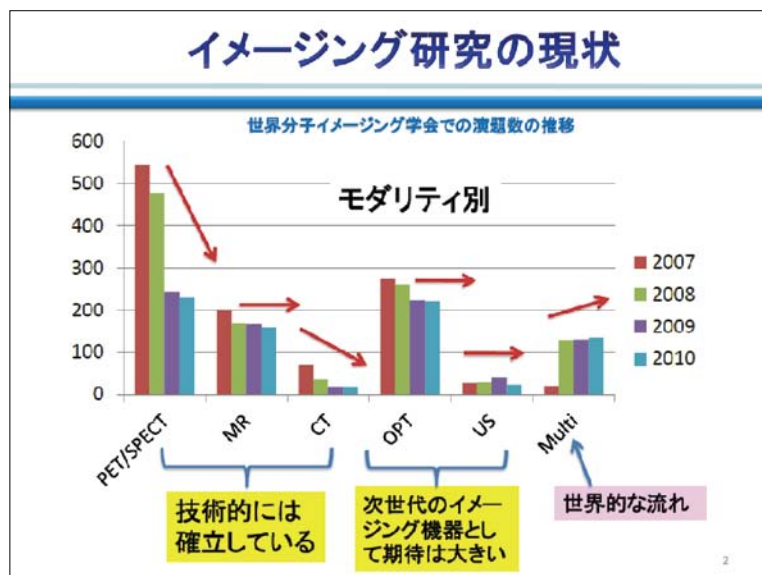
光イメージングは主に発光イメージングと蛍光イメージングを指す。光だと *ex vivo* で見る事ができる。発光はある程度定量性が担保され、蛍光は動態を追跡する事ができる。プローブやイメージング技術の有用性に関する評価研究は、作成・改良と物性評価・特異性評価を *in vitro* で行うサイクルをまわす。多くのプローブはこのサイクルを回るだけで終わっている。光イメージングによるプローブ開発を行うと、プローブの動態の追跡や特異性評価が容易かつ安価にできるため、開発段階からの生体評価が可能になり、結果的に開発期間を短縮することができる。例えば近赤外蛍光色素で開発したプローブを PET / SPECT 用、MRI 用のプローブに発展させることも可能である。

新しい機器やプローブを確立された方法で正しく評価する必要があるため、有用性の評価は医学・薬学系が、プローブ・機器開発は工学系が分担する事が多い。アウトプットとして得られる機器やプローブは成果とみなされるが、物質としての成果が示せない有用性評価の担当は成果が無しとされ、いわゆる「負のスパイラル」すなわち「外部評価が悪い、論文・特許のクレジットが取れない、論文にならない、研究者が来ない、質が上がらない、研究が進まない」という負の連鎖に陥りやすい。

解決の方策としてアウトプットとして新規性を求めない「有用性評価」の拠点を作るべ

きである。マルチモダリティイメージング研究の場合には多くの機器が揃っている必要があり、機器は日進月歩なので、メーカーとも組んで機器の開発をしながら研究を進めていく必要がある。

「細胞社会」ワークショップ 2011年10月23日
「細胞社会」の破綻の要因と疾患発症のメカニズムを解明する
**細胞社会を可視化する
～光と評価の役割～**
疾患制御にリンクした
現象・環境・因子の可視化
近藤科江
東京工業大学大学院生命理工学研究科
生体分子機能工学専攻

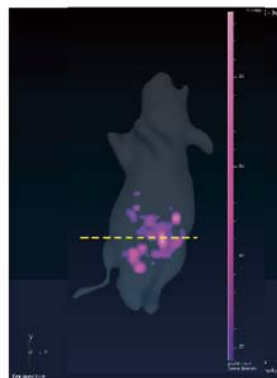
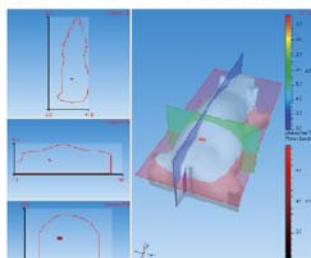


生体光イメージング研究の現状

光の問題点(透過性・分散)
を徐々に克服

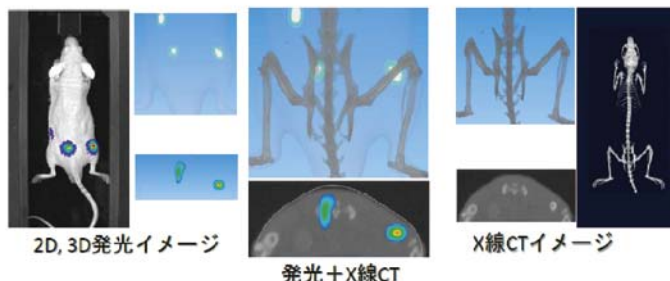


3D解析ソフトの進化による
深部イメージの高精度化



生体光イメージングのマルチモダリティ化

マルチモダリティイメージング技術の開発による
更なる精度の向上、解析の簡素化・効率化



2D, 3D 発光イメージ

発光 + X線CT

X線CTイメージ

生体イメージングに求められるもの

精 度
経 済 性
安 全 性
簡 易 性
多 様 性



● 光の活用
● マルチモダリティ化

薬剤(プローブ)開発

日本のケミカルバイオロジーや光イメージング
技術は世界の最先端レベル
→次世代の主要産業に発展する可能性大

機器開発

- ◆ ソフトウェアの開発による精度の向上・定量性の確保(組織ごとの光拡散・吸収の違いが問題)
- ◆ 機器開発による感度の向上・近赤外の熱に対する対策
- ◆ 臨床応用には透過性の問題を根本的に解決する技術的ブレイクスルーが必要(材料、機器、原理?)

生体光イメージングに求められるもの

生体光イメージングによる 評価系の構築

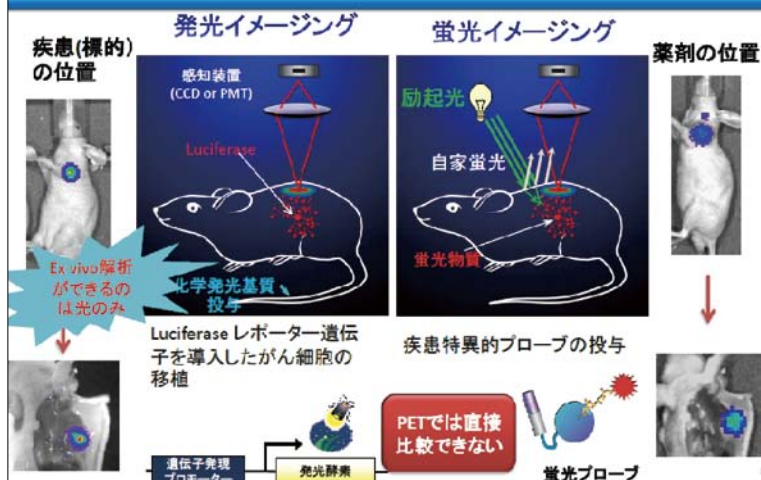
より精度の高い評価結果を、
より少ない数のマウスで得られる

- ・作業効率の改善
(より早く、より正確に、より簡単に)
- ・動物費用の削減
- ・動物愛護

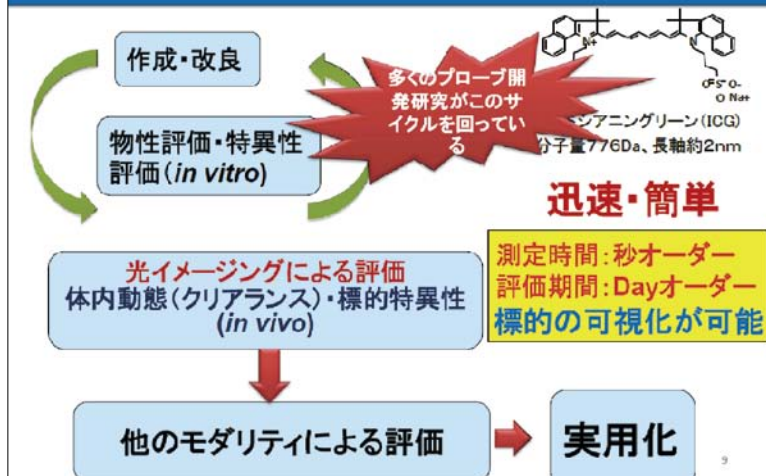
創薬研究の方向は
「光イメージングでできる
ことは光イメージングで」

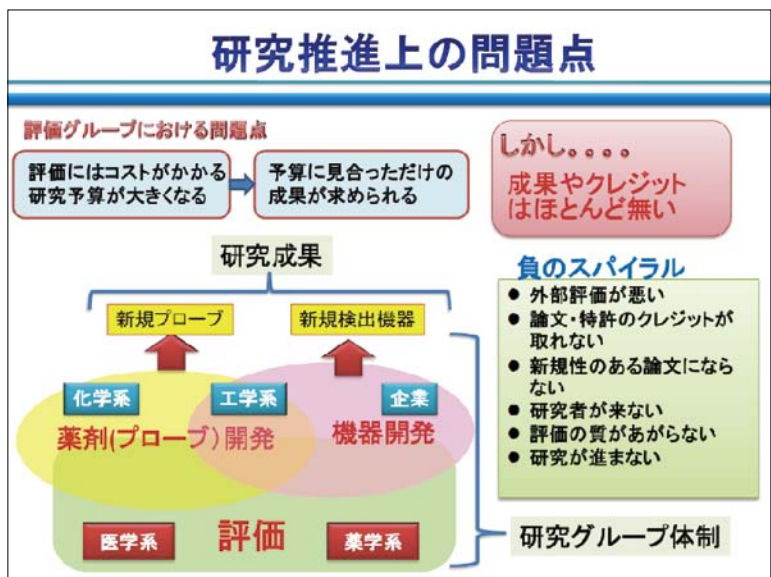
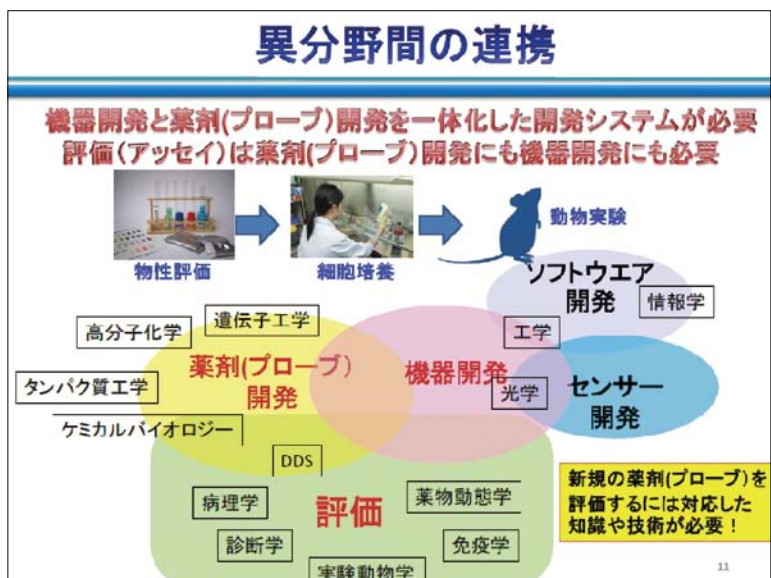
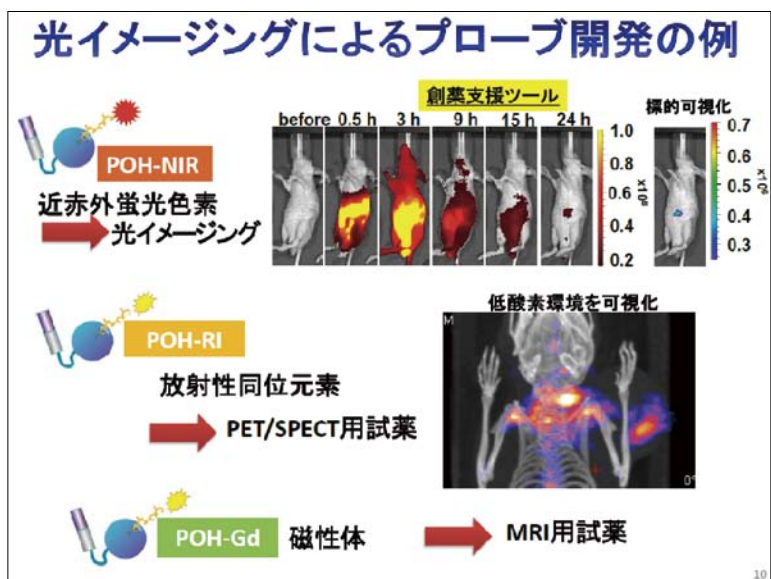
7

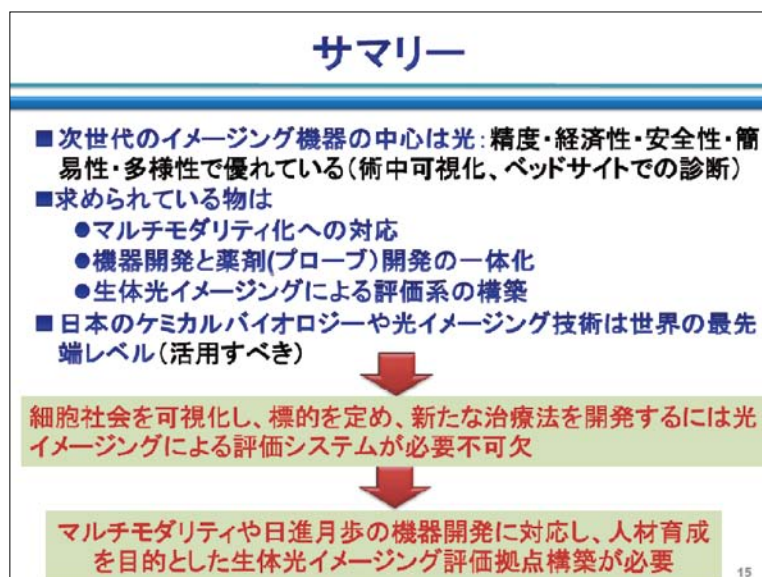
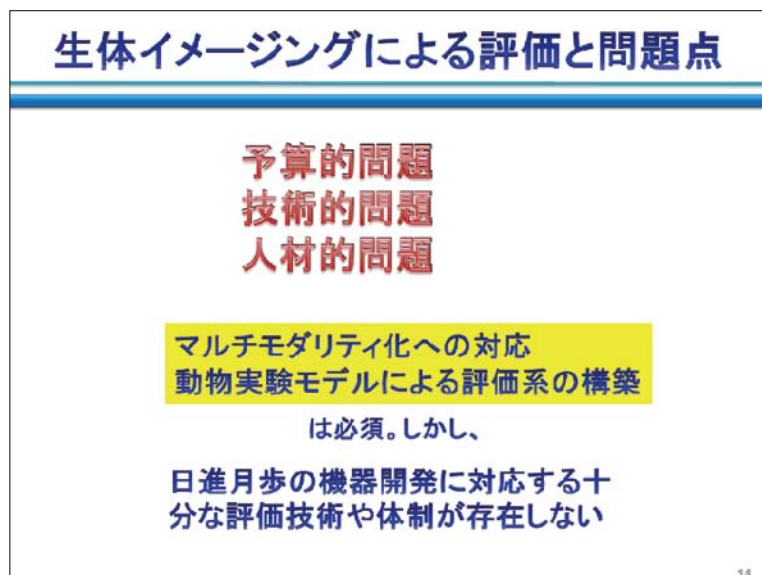
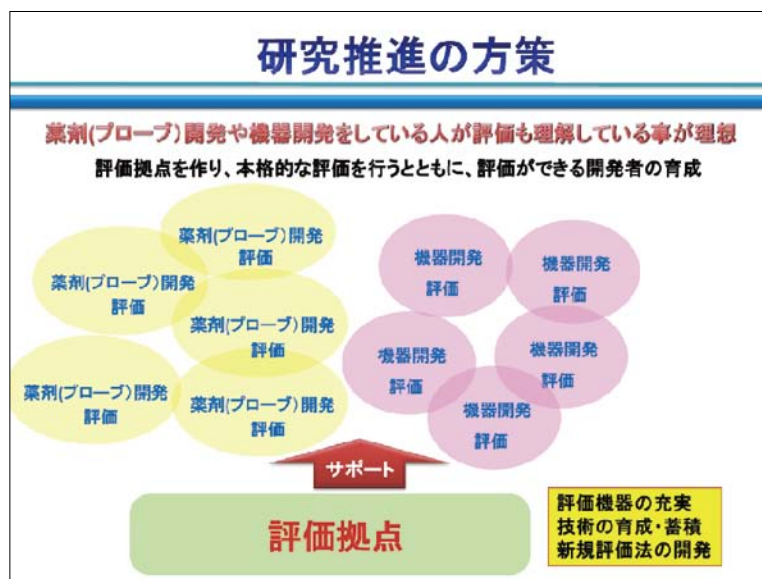
生体光イメージングによる評価



生体光イメージングによる評価研究







【質疑・応答】

- Q：重要な問題である。バイオマーカーは、血液や尿から診断するのに非常に有益。治療の評価や転移の評価をする場合には、可視化というところが非常に重要になる。人に投与する場合の安全性と経済性についてはどうか。臨床側でも非常に興味を持っている。早く人に使えるように持って行ってほしい。
- A：開発中のプローブについては、**micro dosing** の考え方が出て来ているので進んでいると思う。特異性があるターゲットのところまで届くものとしては、短期間で臨床応用に向かう体制はできつつある。人に使える材料としての安全性については、がんを見るためのプローブについては第2相、第3相に入っているものがある。
- Q：それらはどんどん出てくるというイメージなのか、何か問題があってスタックしているような状態なのか。臨床家も非常に強い興味を持っているし、緊密に情報交換をする必要があると思う。日本は大きな機械が北海道から沖縄まで広く普及しているので、新しいプローブの技術が出てくると治療の技術が大きく加速すると思う。
- A：いま臨床試験に上がっているものは光イメージングが出てくる前のものを中心。今後、光イメージングと組み合わせる技術がどの程度加速されるかはわからない。
- Q：可視化の研究としての、マルチモダリティイメージングの重要性はわかる。「細胞社会」を捉えるという意味では、機器の開発以上にどういうプローブやイメージング手法の組み合わせで攻めるかが重要なのではないか。
- A：その通りだと思う。だが細胞レベルの技術的なことに関してはほぼクリアされていると思う。むしろ、生体の中でもっと大きな社会として組織あるいは生体レベルで見るプローブの開発が求められていると思う。
- Q：蛍光であれば以前から ICG は安全性が確かめられているが、それが中心になるのか。
- A：生体で使われているものは ICG で、近赤外では唯一。ただ溶解性の問題などもあり、ICG は全てに応用できないので、新しい近赤外の色素もどんどん開発されている。
- Q：細胞や切片の *in vivo* のイメージングばかりではなく、器官培養や 100 μ m のイメージングは意外に難しい。その辺の方がゴールに近いのではないか。
- A：確かに「細胞社会」という意味では、細胞間の情報のやりとりのイメージングはできていない。最初はまだ形態の情報を得るところまでしかできていない。Activatable probe というインタラクションを見るプローブの開発が進んでいる。
- Q：どのくらいの深さまで見られるのか。
- A：いまだと 200-500 μ m。最近開発されている近赤外の2光子だと1 mm くらいまでは行ける。ただし光学顕微鏡などでの直接観察は難しく、ソフトや検出機器の開発も同時に進まないといけない。

2. 1. 5. セッション 1 全体討論

本セッションでは、主にイメージング技術に関連して医工連携や、生命科学と工学の見識があり、イメージング機器の利用側のニーズが理解できる人材の育成についての議論が行われた。また、生体外で再現させた組織の移植についても関連する有識者からコメントを受けた。以下、トピック別に議論の内容を掲載する。

1) イメージング技術における医工連携、人材育成について

- がんにおいては、がんを促進する反応と免疫反応がバランスしていると考えられている。「細胞社会」を考える時に、がんの組織の免疫反応の状態を可視化できるような技術が「細胞社会」研究では重要ではないか。
- イメージング研究における、いわゆる「負のスパイラル」については、日本の工学研究がトップレベルであるのは間違いないが、ニーズとシーズのマッチングがうまくいっていない。「開発力」という点では、医工学連携だけではなく、産学連携が重要。研究者と企業の間でもゴールの共有が難しく、プロジェクトの中で一番大事な所になかなか人があつまらない。また、ニーズに応えられるような理解ができない「カルチャーギャップ」がある。工学と生命科学がわかって、ニーズが理解できる人を育てる必要があると思う。
- 連携がうまくいかないのは、研究者側の問題なのか、仕組みの問題なのか、社会の問題なのか。切り分けて議論する必要がある。
- マサチューセッツ工科大学（MIT）では、全学生に生物学を必修に指定している。日本社会に固有の問題は多いが、入学試験で課そうにも、高校の生物学自体が現代生物学に根ざしていない。欧米のように、研究者自身が幅広い興味とバックグラウンドを持っているような人が増える必要がある。
- 医学と工学が繋がらないのは非常にもったいない。Drug delivery system はこれから非常に重要になる可能性が高い。研究にもいいが、患者にもいいはずである。分子マーカ研究の高い技術を日本は持っているのに、使わないのは非常にもったいない。スピード感が必要。
- サッカーのように、「10年構想」くらいのスパンで人を育てることが必要ではないか。複合的な領域であっても、複数分野の専門家を集めただけではダメだと思う。
- イメージングの研究の方向について。日本発のイメージング手法の開発は可能ではないか。イメージングと生物学の連携を目指す大阪大学免疫学フロンティアセンターでは、イメージング分野のPIは若く、その下にも若い人が集まっている。5～10年すると成果が出てくるのではないか。
- 例えばフローサイトメトリーは産学連携の成果であり、開発に力が注がれたからこそ生み出された。製品化を目指す企業との連携が非常に重要。韓国の某大学では日本企業の研究室が1フロアを占めていた例がある。日本では、大学の中に企業の人が入る事には制度的な難しさがあるが、制度の問題でできないのはもったいない。日本でも過去にはCTやPET、MRIに関する先端的な研究があったが、それを維持するシステムが無かったのが問題ではないか。

2) 生体外で再現させた組織の移植について

- 基礎研究の論文では、幹細胞と **niche** 細胞が 1 対 1 で特定できたように何となく見えてしまう。しかし、実際の **niche** は免疫細胞が分泌する因子なども関与し、非常に複合的。特定の細胞だけではなく他の細胞が代わりをする事もある。非常に複雑な「細胞社会」が構成されている。この「細胞社会」は基本的に *in vivo* で起こっていることなので、マウスでの研究結果や培養技術が人の疾患にどう役立てられるかが重要になる。マウスに移植するにもどこへ戻すかななどの問題がある。これらを明らかにしていくことも重要だと考えられる。

2. 2. セッション2

臨床現場から期待される「細胞社会」研究提案

ファシリテーター：森 英郎（JST-CRDS フェロー）

セッション2においては、臨床研究における現状を踏まえ、今後患者の治療に求められる「細胞社会」研究の事例紹介により、臨床側からの「細胞社会」研究で用いられる技術の重要性について患者の「細胞社会」を扱う研究者の立場から参加有識者の認識を共有する。また、発表者による現状の研究開発上の問題点並びに、その問題点を解決するための推進方策の提起により、臨床現場から基礎研究に期待される「細胞社会」研究の在り方について議論した。

以下、個別の発表概要と、発表後の主な質疑応答を掲載する。

- 2. 2. 1. 腎臓・膵臓・肝臓領域における「細胞社会」研究の重要性と有用性
長船 健二（京都大学 iPS 細胞研究所 准教授）
- 2. 2. 2. 新しい初代がん細胞培養法を用いてがん「細胞社会」を理解する
井上 正宏（大阪府立成人病センター 生化学部 部長）
- 2. 2. 3. 神経疾患における「細胞社会」の破綻の解明
望月 秀樹（大阪大学大学院医学研究科 教授）

2. 2. 1. 腎臓・膵臓・肝臓領域における「細胞社会」研究の重要性と有用性

長船 健二（京都大学 iPS 細胞研究所）

慢性腎臓病、糖尿病、肝疾患は我が国においても非常に多くの患者がいるが根治的治療法が少なく、臓器移植に関してもドナー臓器不足の問題の解決はそれほど進んでいない。これらの疾患において、iPS 細胞から分化誘導された細胞を用いた再生医療が期待されているが、実用化にはまだ道のりが遠い。

我々のグループでは、iPS 細胞からこれら 3 つの臓器（腎臓・膵臓・肝臓）の細胞を作り、細胞移植療法の開発を目指している。具体的には、各臓器の系譜細胞を効率よく誘導できる因子を同定するため、約 5 万種の低分子化合物のスクリーニングを行っている。腎臓に関しては、腎臓を発生させる中間中胚葉の作製に成功しており、効率はまだ低いが前駆細胞を経て糸球体の上皮細胞、近位尿細管細胞の作製も可能となっている。膵臓についてはインスリン産生細胞（ β 細胞）が、肝臓に関しては肝細胞様細胞の作製が出来るようになっている。これらを用いて細胞移植療法を実現することが将来の目標としてあるが、臓器に細胞を移植することがどれだけ有効であるのか不明である。3 次元構造を持つ組織や臓器を *in vitro* で作製できればよいが、現時点では難しい。膵臓に関していえば、膵島（ランゲルハンス島）移植が 1 型糖尿病に効果があることが分かっているため、iPS 細胞より作製可能なインスリン産生細胞から移植に使用可能な膵島をどうやって作製するかが重要な課題となっている。

iPS 細胞由来の様々な細胞種を用いた移植医療を目指す他に、疾患モデルを作製する研究が盛んに行われている。例えば、パーキンソン病患者由来の iPS 細胞から神経細胞などに分化誘導し、その疾患の研究に用いるというもの。脳動脈瘤など血管病変を併発する常染色体優性多発性嚢胞腎という疾患の患者由来の iPS 細胞から作製した血管内皮、血管平滑筋を健常人 iPS 細胞から作製した同細胞種と比較することで、この病気の細胞で発現が異常になる遺伝子を探索する研究を進めているが、3 次元の血管を作ることができると研究がより進展するのではないかと考えている。また、好中球が内皮細胞を傷害することによって、特に腎臓と肺の血管に病変が生じる顕微鏡的多発血管炎の患者由来の iPS 細胞から好中球、リンパ球など免疫細胞や内皮細胞を分化誘導することにより疾患モデル作製を試みているが、同様に 3 次元の血管形成が難しいことが 1 つの障壁になっている。しかし、このような病態に関連する複数の細胞種を用いた疾患モデルが構築できるようになれば、様々な自己免疫疾患で同様の研究が可能になると考える。

以上、3 次元の組織、臓器をつくる、ということは「細胞社会」をいかに構築するか、ということであり、「細胞社会」特性を理解していくことにより、移植医療や疾患モデルへの応用が可能になると考えている。しかし、そこには大きな壁があり、工学系の研究者や免疫、血管、神経など他領域の研究者と共同研究していくことが必要であると考えている。



腎臓・膵臓・肝臓領域における 細胞社会研究の重要性と有用性

長船 健二

京都大学iPS細胞研究所 (CiRA)
増殖分化機構研究部門
科学技術振興機構 (JST) さきがけ

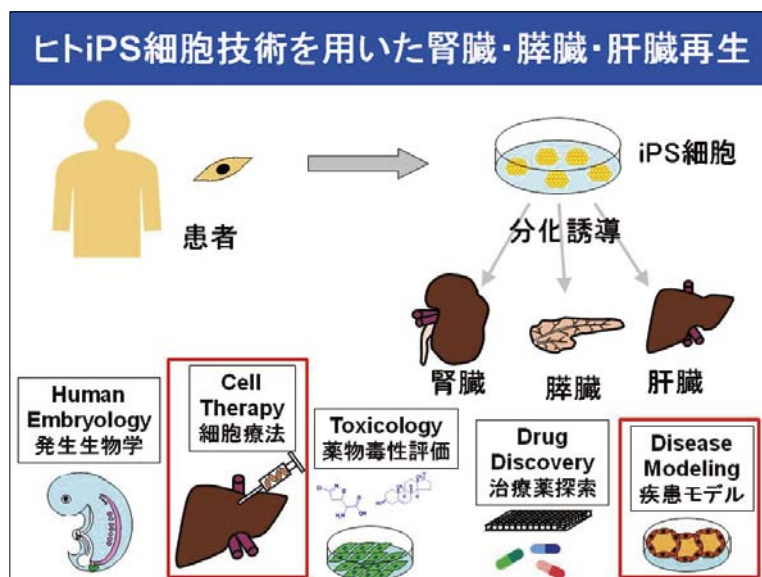
平成23年10月23日
細胞社会研究の統合的解明と疾患制御に向けたワークショップ

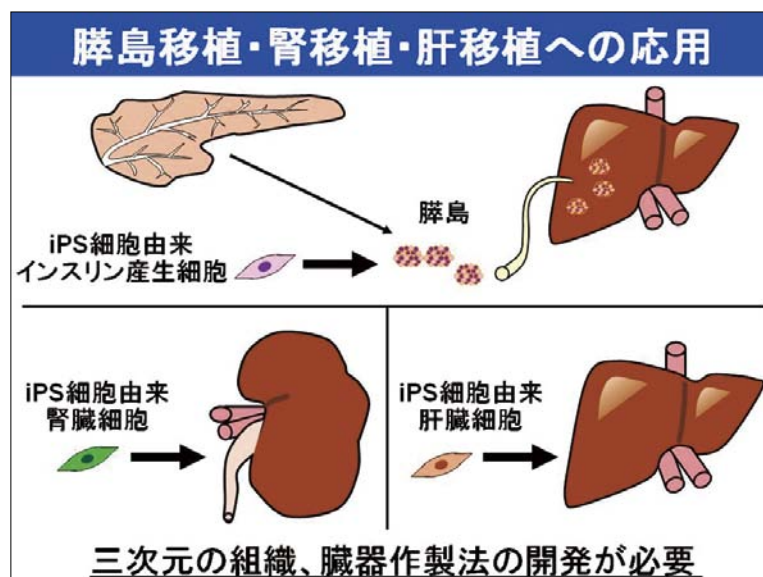
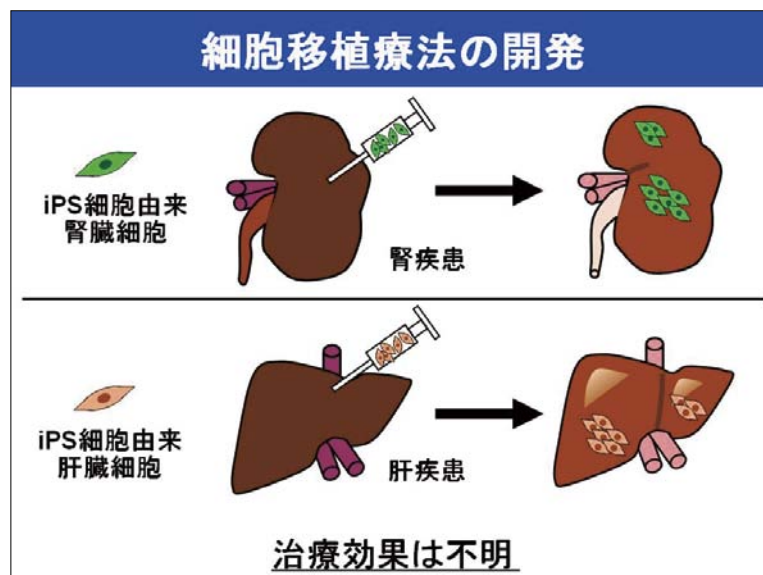
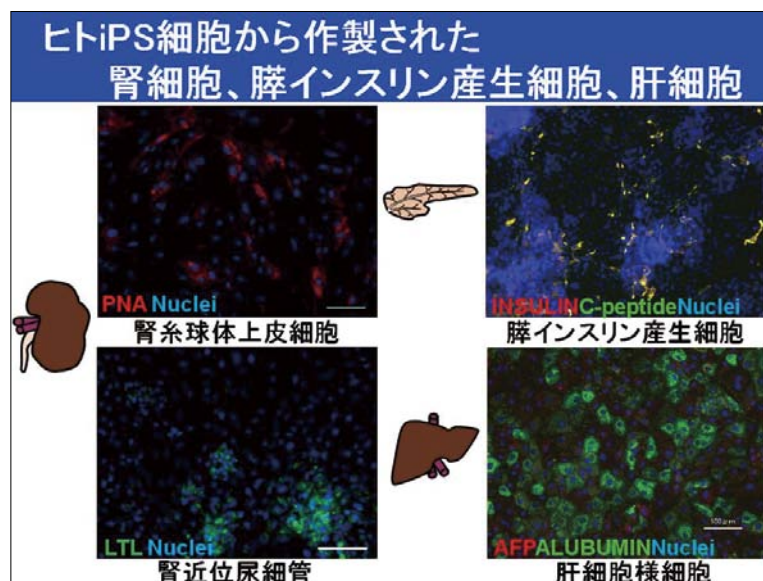
本邦における慢性腎臓病・糖尿病・肝疾患の問題

透析療法を必要とする**末期慢性腎不全**患者数は **約 30万人**
 腎移植は年間 約1千例
 透析医療費は年間約1兆3千億円 (全医療費の約 4%)

糖尿病患者数は**約 250万人** 予備軍も含めると **約2,200万人**
 膵島移植は年間 約10例
 糖尿病医療費は年間約1兆1千億円 (全医療費の約 3%)

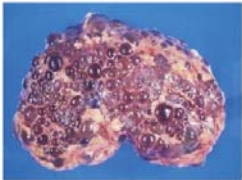
肝不全患者数は **約 40万人**
 肝移植は年間 約 500例
 肝疾患医療費は年間 約2千億円 (肝がんを除く)



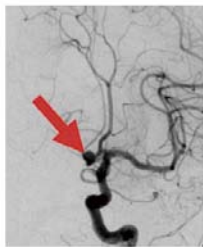


嚢胞性腎疾患に対する疾患モデル作製

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD)



腎嚢胞



脳動脈瘤



肝嚢胞

(写真提供 虎の門病院 乳原 善文 先生)

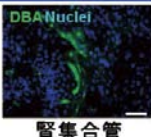
根治的治療法はない

世界中で1千万人以上の患者がいると推定されている

ADPKD特異的iPS細胞を用いた 病態解析と治療薬開発の試み

腎臓へ分化

腎嚢胞モデル



腎集合管

胆管へ分化

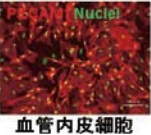
肝嚢胞モデル



肝内胆管

血管へ分化 (Sone, M. et al., 2008)

脳動脈瘤合併 動脈瘤モデル

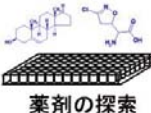


血管内皮細胞

病態の解明



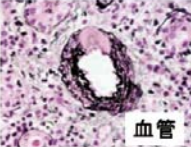
薬剤の探索



三次元の組織作製法の開発が望まれる

血管炎に対する疾患モデル作製

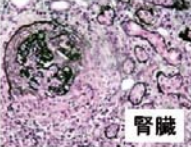
顕微鏡的多発血管炎 (MPA)



血管



肺



腎臓

好中球

Infection, drug, silica

MPO

MPO-ANCA

血管内腔

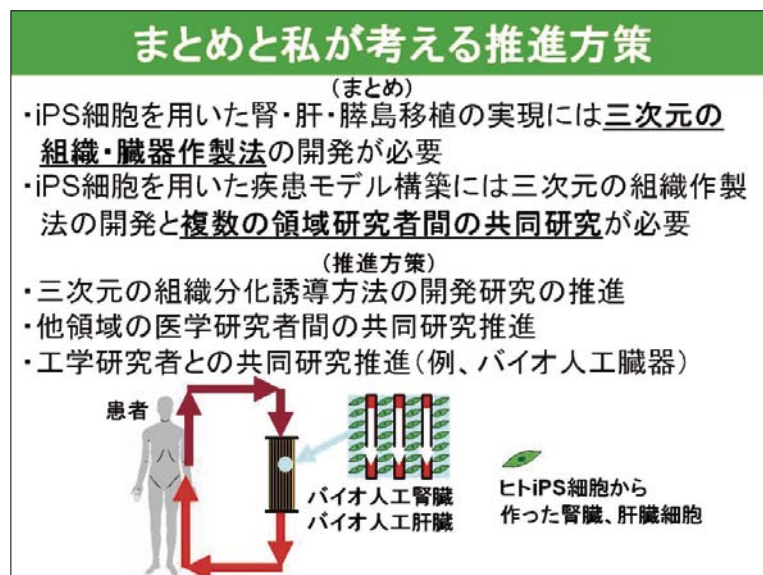
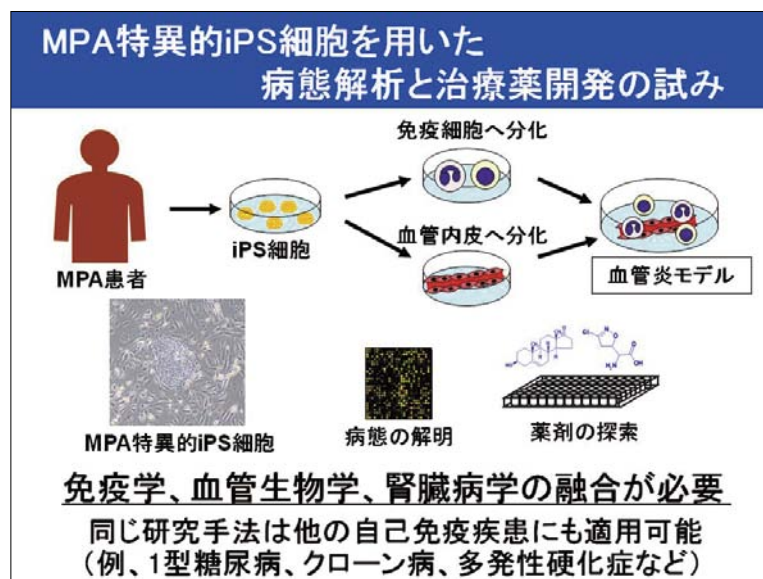
Cytokines (TNF- α , etc.)

O_2^- H_2O_2 OCI^-

Enzymes

Endothelial injury

内皮



【質疑・応答】

Q：誘導された異なる種類の細胞を混ぜることで細胞同士の相互作用が再現されるような現象は起きていないのか。

A：マウスにおいては腎前駆細胞を混ぜて培養することで3次元の尿細管や糸球体形成が再現されることはわかっているが、ヒトにおいては方法が確立していない。

Q：組織・臓器をつくることでポイントは血管が入っていかないところか。

A：1つの重要なポイントとしてそのように考えている。

Q：β細胞ではなく膵島の移植が糖尿病に対する治療効果を発揮するという話だが、β細胞の移植では難しいのか。

A：iPS細胞やES細胞から作製したβ細胞様の細胞を移植して糖尿病の治療効果を示した論文が2編くらい発表されているが、再現性が高い方法は存在していない現状であると思う。多数のβ細胞をカプセル化して組織にして移植することも考えている。

Q：iPS細胞から誘導した肝細胞などがどれくらい定着するのか、という研究は進めているのか。

A：進めなければならないとは考えているが、そこまで手が回っていない。

Q：マウスにがん細胞だけを移植するよりもがんから採取した線維芽細胞を混ぜた方が定着しやすい、という話があるが、どう考えるか。

A：膵臓のβ細胞を例にとると、β細胞に最終分化する手前の段階のまだ複数の膵細胞への分化能を残している膵前駆細胞群を移植すると、ホストの体内でβ細胞に加え周囲の膵細胞も同時に形成され、移植後に生着したβ細胞が機能を発揮するようになることを示した論文もあり、その手法の追試を行っているところ。

Q：がん研究の分野では、レーザーマイクロダイセクションが開発され、コンピュータの画面でなぞればその細胞を切ることができるようになり、研究が大分進んだ。組織を作ることを考えた際には、そのような技術開発も必要ではないか。

A：必要であると思う。是非検討していきたい。

2. 2. 2. 新しい初代がん細胞培養法を用いてがん「細胞社会」を理解する

井上 正宏（大阪府立成人病研究センター 生化学部）

がんは遺伝子の傷が原因であるとは言われているが、まだまだがんは分かっていない、治らない、という現状認識を持っている。一方、がんは個体差があることから多様性の高い疾患であり、また、細胞間相互作用が絡み合った複雑系の疾患であることから、「がん＝細胞社会」と言えるだろう。これらの多様性、複雑系に対応しきれていないというのが、自分なりの現状認識の考えである。

細胞株の実験ではたくさんの情報を得られるが、複雑系への展開が十分ではないように考えている。ここで紹介する新しい初代がん細胞培養系（Cancer Tissue-Originated Spheroid、以下 CTOS と称す）では、がん組織から細胞-細胞間接着を維持してがん細胞塊を調整、培養できるため、がん細胞塊の社会的機能単位の保持が可能であり、複雑系での確認ができるのではないかと考えている。

CTOS には、従来の培養系と比較して操作が容易、非常に安定、純粋ながん細胞がとれる、などの特徴がある。また、患者毎の培養が可能のため、多様性にも対応可能である。CTOS は断片化してから数時間で再生していき、約 4 時間でほとんど球状（スフェア）になるのだが、遺伝子変化、発現変化を伴ったダイナミックな変化である。

分化型腺がんで見られる細胞極性（腺様構造）は、CTOS で培養しても保持されている。従って、CTOS は 3 次元特性（「細胞社会」特性）を維持したユニットともいえる。CTOS は従来のアプローチとは異なり、新しい治療法、診断法の創出に寄与できると考えている。

推進方策として、CTOS のライブラリー（バンク）を作成して複数の研究期間が共同利用できる体制を整えていく、ということを考えている。ライブラリーにより、CTOS を共通材料として、臨床、イメージング、免疫学、産業などさまざまな異分野連携が考えられる。

ライブラリーを作成して共同利用する上での研究推進上の問題点としては、研究を行える機関が医療機関に限られる、また、ヒト検体を扱う体制をいかに整えるか、ヒト検体特有の難しさ、という問題がある。また、現在の日本の状況として、余剰検体を積極的に有効活用していこう、という雰囲気醸成が十分ではないように感じている。患者からの「ドネーション」を有効活用することは我々、研究者の責任だと考えている。

2011.10.23
細胞社会ワークショップ

新しい初代がん細胞培養法を用いて がん細胞社会を理解する

ヒト組織を扱う研究手法の重要性と有用性

大阪府立成人病センター・生化学部
井上 正宏

癌研究の現状

癌は遺伝子の傷である：前世紀の到達点
'Hallmarks of cancer' 2011 (2nd version) Hanahan and Weinberg

重要な遺伝子の傷とその細胞内経路は明らかになった
しかし

癌は多様性の高い複雑系の疾患
(個体間差) (細胞間相互作用)
細胞社会

従来の細胞株は多様性、複雑系に対応できていない

癌研究に求められること

多様性と複雑系にアプローチするための新たなプラットフォーム

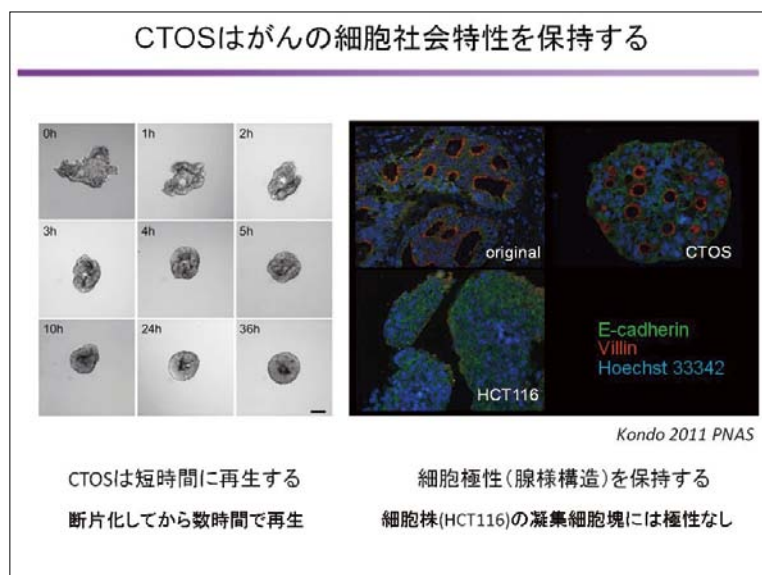
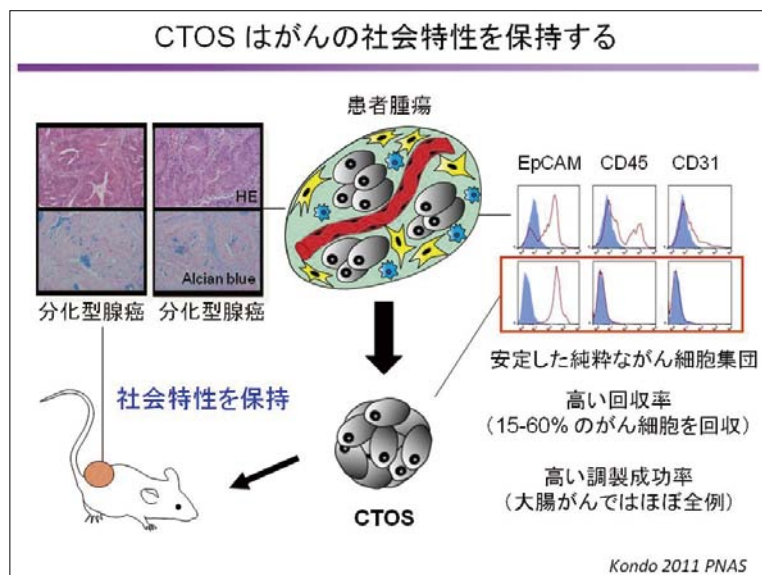
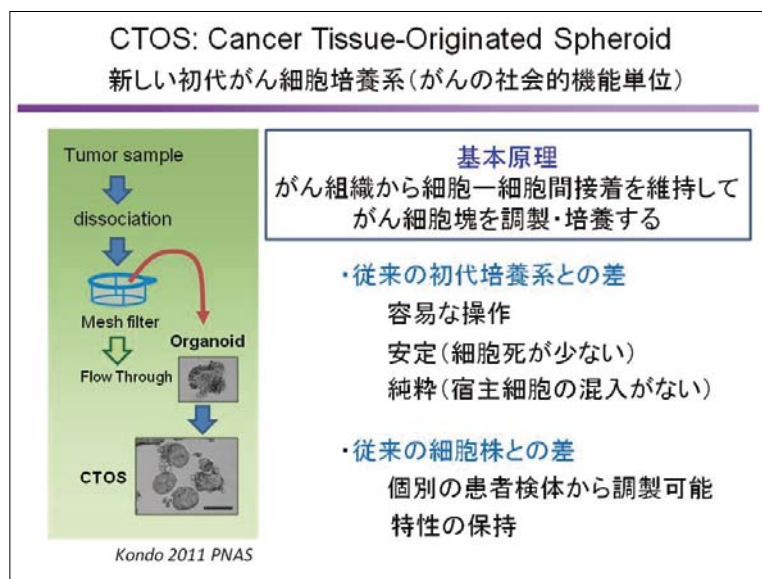
多様性へのアプローチ：臨床検体を用いた網羅的解析
限界：スナップショット的な情報

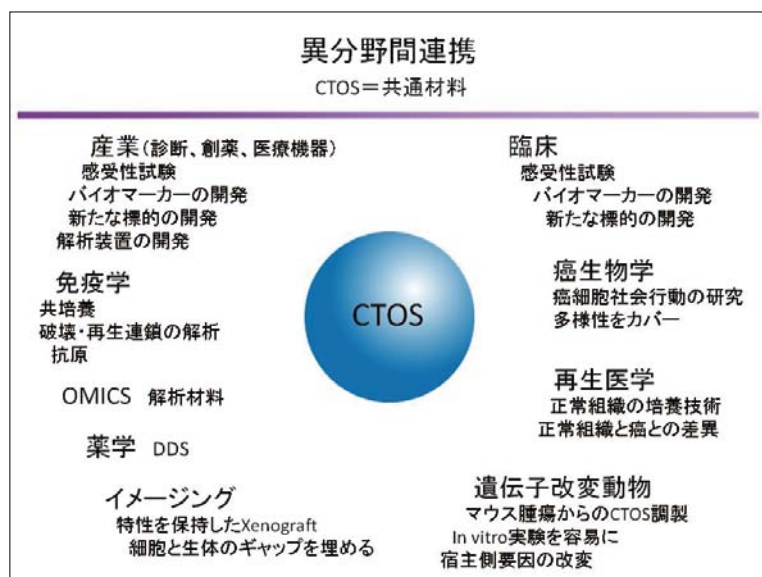
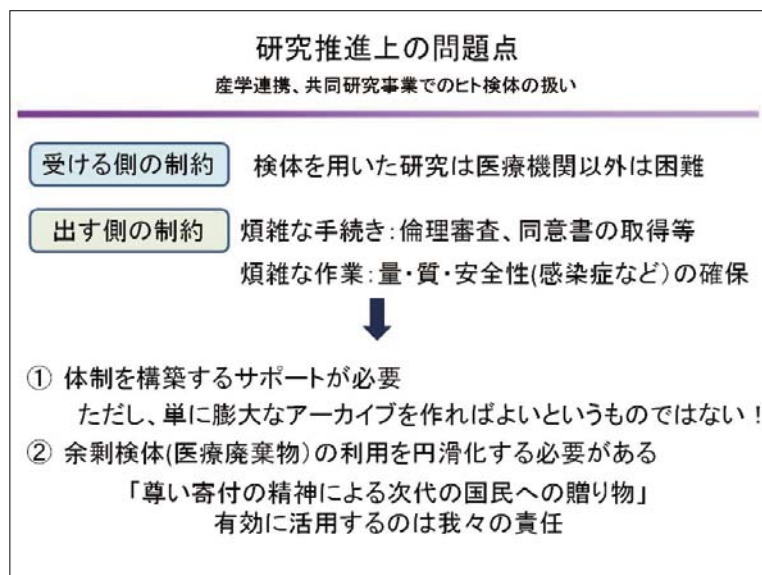
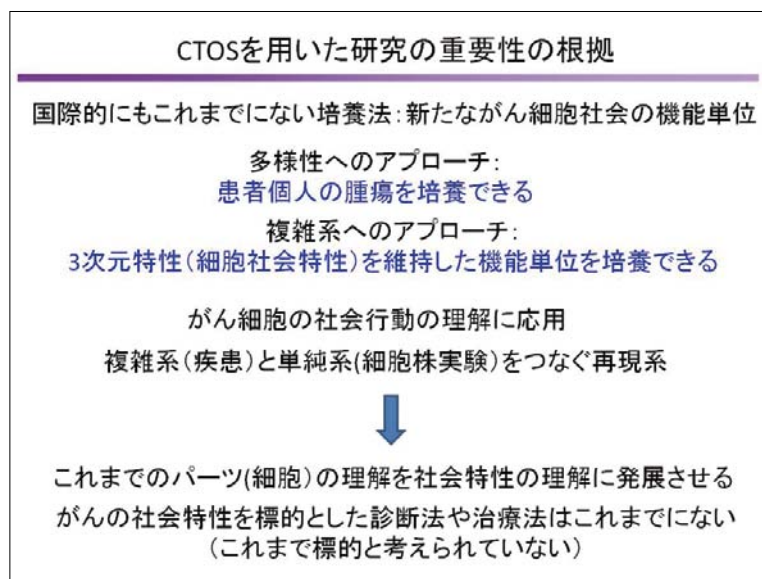
複雑系へのアプローチ：遺伝子改変マウス、in vivo イメージングなど
限界：系がまだ複雑すぎる

↓

記述的解析を行動解析（社会行動）につなぐ必要性
単純系（細胞株実験）と複雑系（動物モデル・疾患）をつなぐ必要性

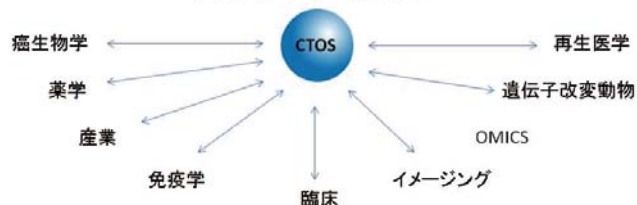
新たなプラットフォーム
（再現系）





推進方策(案)

多様性へのアプローチ: CTOSライブラリー(バンク)の作成
共同利用のシステム作り
複雑系へのアプローチ: がんの機能単位(再現系)
異分野間の共同研究



Goal 新しいがんの機能単位を用いてがん細胞の細胞社会を理解し、それを標的にしたがん診断・治療法を開発する

サマリー

がんにおける責任遺伝子とその細胞内経路(パーツ)の多くは明らかになったが、多様性の高い複雑系の疾患である癌の制御に至っていない。

現在のがん研究では単純系(培養系)と複雑系(疾患、in vivo)にギャップがある。

患者腫瘍組織から純粋ながん細胞集塊を効率よく、容易に、安定して調製・培養する方法(CTOS法)を開発した。

CTOSはがんの細胞集団の特性を保持し、機能単位へのアプローチができる。

がん細胞社会研究のために、CTOSを利用した多くの共同研究が可能である。

細胞社会の特性を標的にすることは、がんの新しい診断・治療法の開発につながる。

CTOSライブラリー(バンク)の作成は、がんの多様性をカバーする。

国内の臨床検体を用いた研究を円滑化する必要がある。

【質疑・応答】

Q：CTOS のライブラリー（バンク）の重要性はよくわかる。しかし、一般的にデータベースやバンクなどは、よく使われているものは少ないのが現状だと思う。本当に使われるバンクにするにはどうすれば良いか。

A：問題は複合的だと思う。倫理的な問題、ロジスティックな問題、運営費を公的資金のみとするのか、商業利用とするのか、など。

Q：同一患者由来の腫瘍でも、それぞれに異なる性質を持つこと（不均一性、ヘテロジェニティー）についてはどのように考えるか。

A：最初は気にしていなかったが、調べてみると成長速度などに不均一性が見られる。しかし、マウスに移植すると成長では不均一性がなくなる。マウスの中で、特定のものだけ選択されている可能性がある。

Q：転移するかどうかは「細胞社会」に大きく依存するのではないか、という印象を受けた。

A：皮下に CTOS を移植した場合には転移は見られないが、これは非常に特殊な系だと考えられる。この系を用いて、転移する要素が何かについても解明していきたい。

Q：イメージング技術に何が必要なのか・欠けているのか、ウェットな研究をしている立場からどんどんニーズを発信してほしい。

A：そのようなコミュニケーションも必要かと考えている。

Q：CTOS を応用して、どのような治療がより有効なのか、テーラーメイドで治療法をつくることに活用できるのではないかと感じた。大腸がんでは間質の成分が少ないが、成分が多いがんでは CTOS での培養が難しい、というような問題はあるのか。

A：細胞-細胞間接着を維持したままコラーゲン組織をつぶす、というのが難しいと考えている。

Q：CTOS の培養中に遺伝子発現に劇的な変化が起こっているのか。

A：細かいデータは出せないが、そのようなことを確認しつつある。

2. 2. 3. 神経疾患における「細胞社会」の破綻の解明

望月 秀樹（大阪大学大学院 医学研究科）

「細胞社会」の破綻機構の解明についてパーキンソン病を例に紹介する。パーキンソン病は1,000人に1人以上が発症する疾患であるが、進行を抑制する治療薬が残念ながら開発されていない。そこで、パーキンソン病研究の最近の進展を紹介しつつ、「細胞社会」研究の重要性について話題を提供したい。

現在までに α シヌクレインのパーキンソン病への関わりについて研究が進んでいる。 α シヌクレインは、家族性パーキンソン病の原因遺伝子であり、孤発型パーキンソン病の患者では α シヌクレインタンパク質が凝集している。 α シヌクレインの沈着が、嗅球に生じると嗅覚障害、腸管の神経叢では便秘、心臓交感神経のレビー小体に沈着すると心臓交感神経障害が起きる。このように、 α シヌクレインは全身で蓄積するので、パーキンソン病自体は全身性疾患である。

幾つかの遺伝子異常に起因する家族性のパーキンソン病が報告されているが、最初に同定された遺伝子異常（パーク1）は、 α シヌクレインタンパクをコードするSNCA遺伝子の変異で、この変異は常染色体優性でパーキンソン病を発症させる。一方でパーク4変異は、SNCA遺伝子の3重重複により正常型 α シヌクレインが増加することで発症する。つまり変異があるだけでなく、正常の α シヌクレインが増えることによっても神経疾患、神経細胞脱落が起こるということがわかっている。

また、最近では脳における α シヌクレインの蓄積が、脳幹から上昇して行くことがわかってきた。 α シヌクレイン蓄積が広がって行く様子は、 α シヌクレインの変性（ β シート化）が広がっていくという現象とも捉えられ、プリオン仮説や異常タンパクのがん化として考えられる。また、 α シヌクレインの凝集過程で生じる β シート型モノマーや β シート型オリゴマーが細胞障害に影響を与えとも考えられている。

α シヌクレインはアストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどで蓄積が見られ、それぞれが病理学的に活性化していることがわかってきており、神経細胞だけに注目してはパーキンソン病を理解できない。パーキンソン病の解析には、「細胞社会」を理解していくことが重要だと考える。また、病態が進展する過程で、異常タンパクと絡まって細胞が成長し、神経細胞と神経細胞の間で α シヌクレインが移動する経路ができる、もしくはエクソゾームにより排出される、といったことが起きていると考えられており、そのような意味でも「細胞社会」レベルでの理解が求められている。

α シヌクレインの結晶構造解析はまだ成功しておらず、我々のグループでは水中での α シヌクレインの凝集を、中性子散乱により計測しようとしている。また細胞内外での異常タンパクの動向も追いたい。細胞組織中でのタンパク質の構造、動態を検出することが必要であるが、最適な手法が開発できていないため、今後、工学の研究者と情報交換を進めていく必要を感じている。例えば、顕微鏡を開発している研究者との意見交換も必要ではないか、と考えている。

iPS細胞の利用も検討している。パーキンタンパクをコードするParkin遺伝子の変異でも、パーキンソン病が発症することが分かっている。このParkin遺伝子が欠損した患者のiPS細胞を用いて、Parkin遺伝子を欠損したiPS細胞を作製した。ここにParkin遺伝子を導入することには成功した。しかしながら、それを患者に移植する際には、現在

の外科技術では直接線条体に入れることしかできない。これでは、黒質から線条体に投射するような神経細胞を作ることができない。正常で、理想的な移植細胞、正常な神経「細胞社会」というのをつくるためには、発生過程や、移動をガイダンスすることが必要である。iPS細胞を利用して、パーキンソン病の患者にドーパミンニューロンをもう一回つくるのであれば、セマフォリンを用いた神経細胞伸展のためのガイダンスに関する研究開発が必要である。

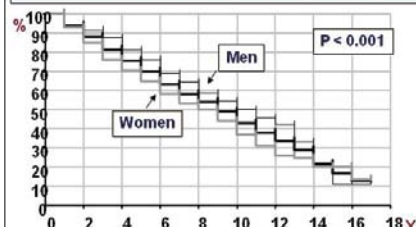
臨床現場から期待される『細胞社会』研究提案

神経疾患における『細胞社会』の破綻の解明

大阪大学神経内科学
望月秀樹

パーキンソン病

疫学: 120~130 人/10万人、発症年齢: 50~60歳
臨床症状: 振戦, 無動, 固縮, 姿勢反射障害
病理: 黒質神経細胞の脱落, レビー小体出現
発症機序: α -synucleinの沈着
嗅覚障害, 便秘, 心臓交感神経障害: 全身性疾患

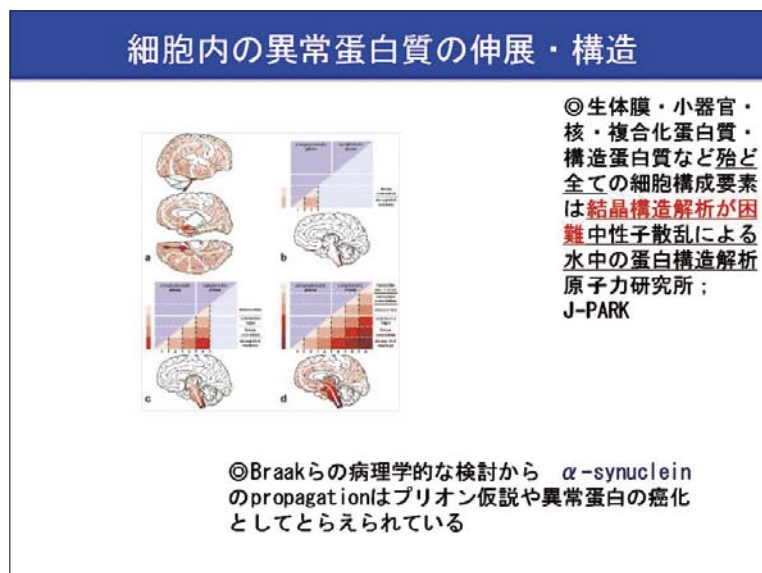
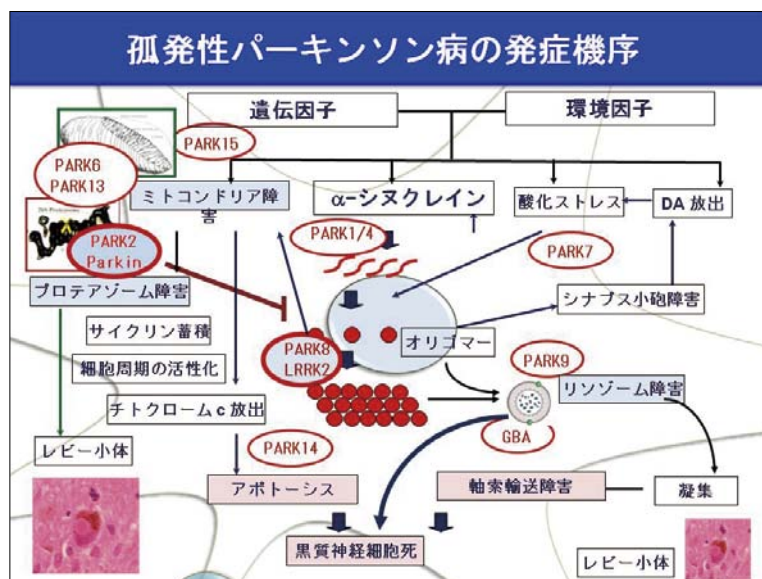


ヤール・ステージIIIまでの年数

- α -synuclein変異家族性パーキンソン病
- 孤発型パーキンソン病で α -synuclein凝集
- α -synuclein過剰発現は黒質障害を起こす

遺伝性（家族性）パーキンソン病

Name	Locus	Gene	Inh	LB
PARK1	4q21-23	α -synuclein	AD	+
PARK2	6q25.2-27	parkin	AR	-
PARK3	2p13	unknown	AD	+
PARK4(1)	4q21-23	α -synuclein	AD	+
PARK5	4p14	UCH-L1	AD	
PARK6	1p35-36	PINK1	AR	
PARK7	1p36	DJ-1	AR	
PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2, dardarin	AD	+/-
PARK9	1p36	ATP132A	AR	
PARK10	1p32	unknown	SP	
PARK11	2q36-37	unknown	SP	
PARK12	Xq21-25	unknown	SP	
PARK13	2p12	HTRA2	AD	
PARK14	22q13.1	PLA2G6	AR	
PARK15	2p12	FBXO7	AR	
PARK16	1q32	unknown	SP	
GAB	1p11	glucocerebrosidase	SP	



神経細胞社会における異常蛋白解析

- ・ 光散乱、中性子散乱で検討
- ・ 組織中の非標識のタンパク質のオリゴマーを証明困難
- ・ 神経細胞社会すなわち細胞内外での異常蛋白の動向
- ・ 組織中のタンパク質構造・動向を検出する方法の開発が急務
 - － 顕微レーザーラマン分光測定
 - ・ 解像度は低い
 - ・ β シート構造の特異性が証明困難
 - － FT-IR（Synchrotron infrared micro-spectroscopy）顕微鏡
- ・ 工学、物性科学との融合、人材の交流

冷中性子
ex. Cold neutron [λ : nm]

原子核で散乱
原子核で散乱

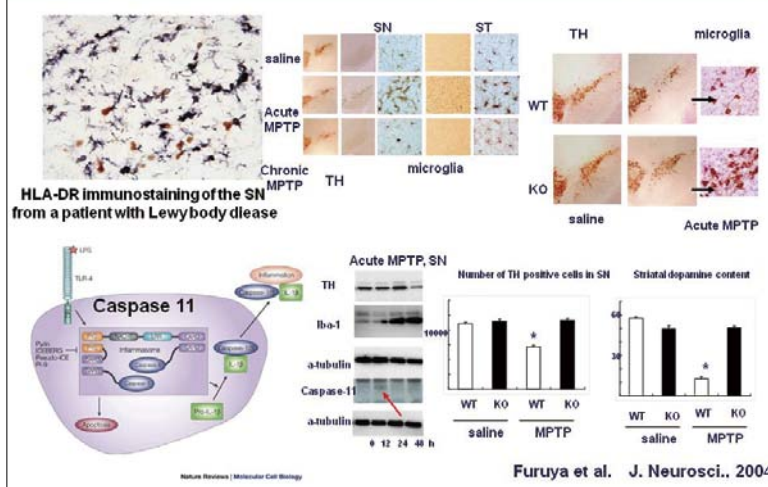
電子で散乱
ex. X-ray [λ : nm]

オリゴマーを証明困難

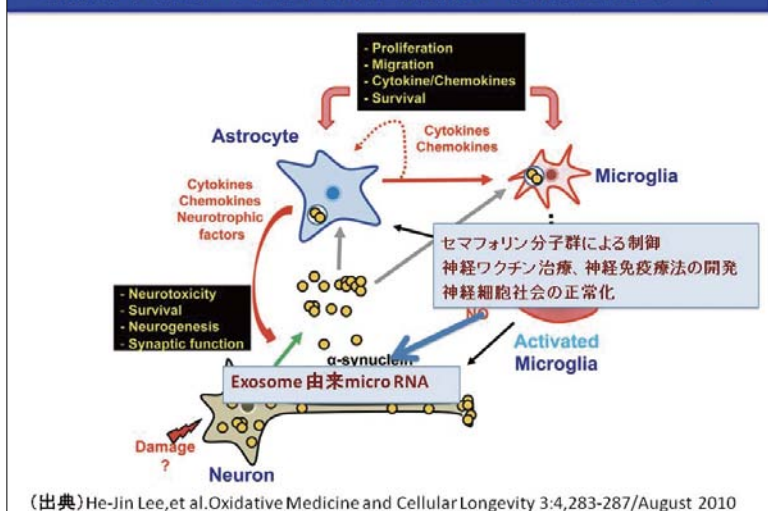
顕微レーザーラマン分光測定

FT-IR（Synchrotron infrared micro-spectroscopy）顕微鏡

ミクログリアの活性化と神経細胞死



細胞外環境の制御(神経細胞から細胞社会へ)



免疫研究が一つの契機となりセマフォリン分子群が「病気の鍵分子」であることが次々に明らかになっている

クラス3型

Sema3A欠損: 心臓の交感神経分布異常→突然死の原因 (*Nat Med*, 2007)、アトピー性皮膚炎
Sema3B, Sema3F: 肺がんのがん抑制遺伝子 (*PNAS* 2002等)
Sema3E: がん転移 (*JCI* 2010)

クラス4型

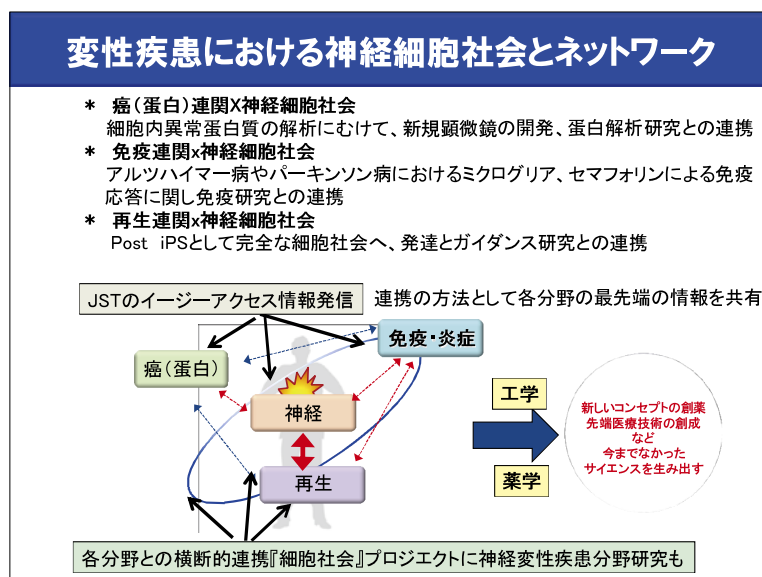
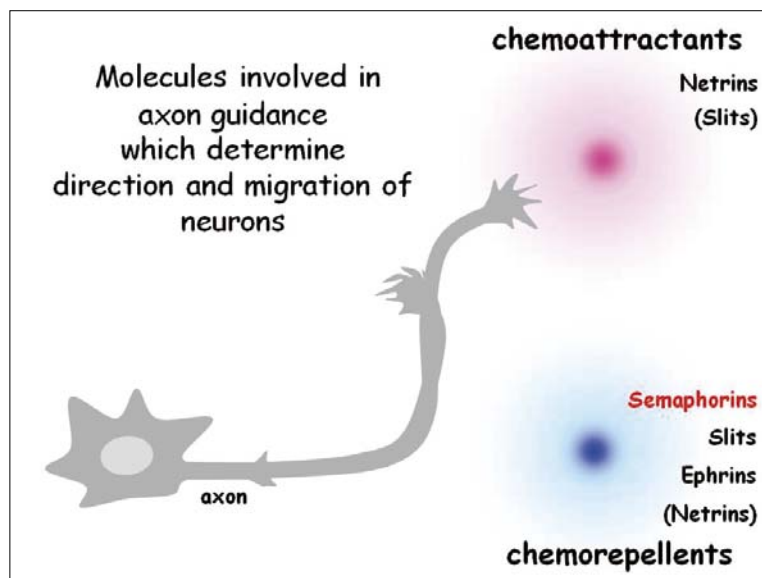
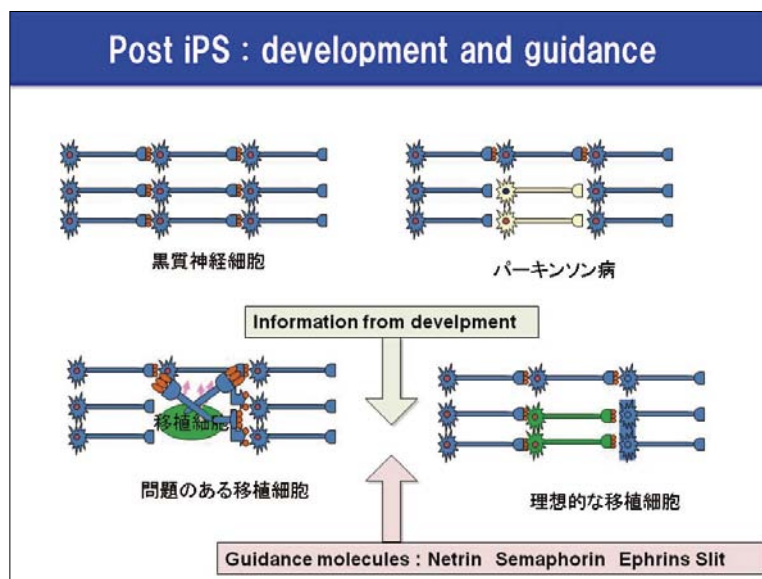
Sema4A欠損: アトピー性皮膚炎 (*Immunity* 2005)、多発性硬化症 (*Nature* 2002)
Sema4D欠損: 免疫不全症 (*Immunity* 2000)、がん浸潤 (*J Exp Med* 2009)

クラス7型

Sema7A欠損: 神経走行異常、接触性皮膚炎抵抗性 (*Nature* 2003, *Nature* 2007, *Cell* 2010)

セマフォリン受容体

Plexin-A1欠損: 骨粗鬆症 (*Nat Cell Biol* 2006)
統合失調症



【質疑・応答】

Q：神経変性疾患を現実に即した形で観察することは難しい。何か方策は有るか。

A：スライスカルチャーを用いる方法が1つ。これはプライマリーカルチャーに近いもので、長期の培養に難点がある。患者から作製したiPS細胞から黒質神経細胞を誘導して α シヌクレインの動態を観察することもできると考えられる。

Q：神経変性疾患は動的な生体反応が起こっている病気だという印象を受けた。例えば、脳炎後パーキンソニズムを調べることで、メカニズムの解明が進むのではないか。

A：脳炎後パーキンソニズム自体の症例が非常に少なく、解析対象とすることは難しい。ご質問と関係することとして、パーキンソン病の初期には嗅覚に異常が見られ、便秘も症状として表れる、ということがわかってきている。鼻、腸ともに外界に接する部分である。環境因子により、動的な生体反応が誘導され、 α シヌクレインの蓄積に至ることは十分に考えられる。

Q：神経細胞を移植するときにガイダンスが非常に重要だということで、問題のある移植細胞では細胞の配位に異常があるとされている。例えば、細胞の配置を考慮したように移植すれば神経細胞は定着するのか。

A：1960年代から胎児の脳を使った移植などが行われてきたが、成功していない。やはり移植後のマイグレーションなどを考えなければならないと考える。

コメント：脊髄損傷で、神経幹細胞を移植して効果が出ている場合、その細胞自身が貢献しているというよりも、その細胞の出すサイトカインによる栄養効果の方が大きいと言われている。神経細胞のかわりに表皮のシートを移植すると非常に脊損の回復がよかったりする。ガイダンスというのはとても重要な研究課題だと思う。

2. 2. 4. セッション2 全体討論

本セッションでは、臨床現場から期待される「細胞社会」研究の方向性についての議論が行われた。膵臓、肝臓、腎臓などの臓器疾患の治療に向けた研究、パーキンソン病などの難治性神経疾患の治療に向けた研究を行っている研究者から具体的な研究例が挙げられた。また、臨床検体から疾患特性を失わずに生体外で培養する技術 (CTOS) が発表された。これらの発表について、発表者以外の臨床現場で患者を治療している有識者から質問があり、その質疑応答について、以下 1) ～ 3) に掲載する。また、全体的な議論として、「細胞社会」研究の課題として、血管や神経との関係をどのように解明していくか、また臨床検体を直接扱う上で、臨床検体のライブラリー (バンク) の活用についての問題提起があった。それらの有識者のコメントについて、以下 4) ～ 5) に掲載する。

1) 臓器疾患の治療にむけた研究について

Q: iPS 細胞を用いた自己免疫疾患モデルからの薬剤開発について、詳しく説明して貰いたい。

A: 病態を示す臓器細胞から構築した iPS 細胞を経由して、血管などのモデル組織を作製し、マイクロアレイや質量分析法などを用いて、病態特異的でかつ未同定の分子を見つけて、それを標的とした薬剤を開発したい。

Q: 動物実験では自己免疫疾患は再現できないが、iPS 細胞ではそれが可能になるという点は、非常に楽しみである。iPS 細胞由来病態モデル臓器の移植は可能か。

A: 移植は一部の心筋のシートや神経で、実現化が進んでいる。一方で、臓器は 3 次元で極めて複雑な構造をしているために構築そのものが難しく、現状では移植までは難しい。*in vitro* で iPS 細胞や ES 細胞を培養しているだけで遺伝子異常などを生じるので、それらを疾患モデルとして利用し、治療薬あるいは再生を促進する化合物をスクリーニングする実験系にした方が、現実的だと考えている。

Q: 血液幹細胞を取り出し自己免疫疾患研究や治療に使う方法と、iPS 細胞を用いた治療法とを比較する方法が有効ではないか。

A: 体性幹細胞は増殖させるのが難しいため、治療に使えるほど確保できないだろう。

2) CTOS のがん研究への活用について

Q: CTOS を利用して、がん幹細胞の研究を進展させうるか。

A: 自身では直接解析していないが、がん幹細胞と言われる細胞が存在するかどうかを研究する上で、CTOS は良い材料であろう。

Q: CTOS では、細胞が幹細胞化しているのではないか。まず、遺伝子にどのぐらいの変化があるかを確認してはどうか。また、薬剤添加による発現パターン変化もオープンアクセスでデータが見られるようになった。遺伝子発現パターンががん化とは逆に動くような薬剤を探せば、そのまま抗がん剤になる可能性もある。

A: 遺伝子発現変化ならびに、エピジェネティックな変化は興味がある。

3) パーキンソン病研究の治療に向けた研究について

Q: アルツハイマーの原因である β アミロイド蓄積については、その抗体での治療などが試されている。パーキンソン病では α シヌクレインの蓄積が原因との話であるが、特異的抗体による治療などは試されているのか。

A: α シヌクレインは元来が細胞内タンパク質であり、抗体が届かない。最近、髄液などに α シヌクレインが存在することが証明されてきた。しかしながら、どれが毒性を持つシヌクレインで、どれが正常のシヌクレインかが、まだ同定されていない。異常分子が同定されれば、それに対する抗体を使って制御を試してみたい。

4) 臨床検体の活用について

(JST-CRDS) 本セッションの3演題ともに、疾患あるいはヒト由来の細胞を使って研究を進めるための非常に重要な新しい成果の発表であった。臨床検体をどのように利用して「細胞社会」研究を行っていくか、また臨床検体を扱う上での障害は何かという視点から、議論をまとめたい。

- CTOSなどをバンク化して商業利用を考えると、いろいろな障壁があるとのこと。大きな問題は、臨床サンプルの数量が圧倒的に足りないことではないか。今までいろいろなバンクが作られているが、企業としてはほとんど利用価値がないものばかりだったと思う。特に患者の材料は、やはりフレッシュなものが欲しい。その時々に応じて必要なものが手に入る体制という方が必要である。供給体制を臨床医のみで対応するのは非現実的であり、臨床サンプルの供給をサポートする体制が必要だ。それは、1つの病院、あるいは1つの研究所だけではなくて、地域のネットワークのような運営をするべきである。
- バンクの商業利用を難しくしている原因の1つは、インフォームドコンセント(IC)が適切に取れていないことであろう。倫理を担当する事務方の協力がないまま、研究者がICをつくると、忙しさもあり不完全なものになっているのではないかと推測する。配布を前提とするiPS細胞の寄託などで、他の研究機関への提供がICに書かれていないという事例もあった。プログラム全体できちんとした統一のIC書式を作り、倫理委員会に通せるだけのサポートをプログラム全体ですること、それを理解できない研究者はメンバーに入れないぐらいのことをするべき。ただし、倫理のサポートができる人材が国内に多くないことは課題である。創薬や治療を目指すiPS細胞関連研究プロジェクトに関しては、ICには知財放棄であるとか製薬研究での利用という条項を入れ、日本製薬工業協会などの協力を得るようにするべき。
- IC、バンク利用などは、基本的にルールがあいまいだというところが最大の問題である。自身が所属する組織では、以前はICに第3者利用が書かれていなかったが、いつのまにか第3者利用がやはり必要ということになり、現在は第3者利用が記載されている。問題は、過去のアーカイブの第3者利用を可能とするのか不可とするのか、意志決定できていない点である。この倫理の話は、最近どんどん厳しい方へ動いてきた。歴史的な推移も踏まえ、国内の統一ルールが欲しい。
- 倫理契約と研究は時に相反的だった。研究者はサンプルを集めやすく、使いやすくしたい。日本で契約を考えると、非常に厳しくなり、結果として誰も使わない。利用者側とバンク管理側との十分な擦り合わせがないと、使われないバンクが多くなる。

- 規制が厳しいから上手くいかないという論調では、話がまとまらない。上手く進むアプローチを研究者側が、バンクを設計している方々や倫理の方々ときちんと話をする事が大事である。ゲノム指針の見直しでも対立がでる。研究者はハードルを下げる話を出されるが、下げるだけの話では通らない。どういう条件なら通るかという具体的な議論をするべき。過去に遡ってという議論は、昔全ゲノムシーケンシングができなかった時代に同意をとったサンプルを、現在の全ゲノム解析にかけてよいものかと聞かれたこともあるが、これは現実的にある一定の基準を決めない限りは全部よしとするのは難しいと答えるしかない。ルールを定めて使うというアプローチをきちんと持ってやらないと、お互いの悪口の応酬という対立に発展する。それだけは避けたい。

5) 「細胞社会」研究を行う上での血管、神経の扱いについて

(JST-CRDS)「細胞社会」研究の中を行う上で、複雑な神経や血管との関係性を忠実に再現がボトルネックになっているのではないかという懸念について、有識者の意見を頂きたい。

- CTOS をマウスへ異種移植 (xenograft) した場合、間質が再現されるので、もとの腫瘍と同じような組織型になる。間質、上皮、ベースメントに血管がついているような構造ができる。血管というのはどっちかという後から付いてくるものかと大まかに考えている。
- 脾臓移植では多分そうだと思うが、腎臓では最初に糸球体ができないと血管が伴うことは難しい。単一細胞種を作ることは出来るが、それを神経とどう組み合わせるかとか、血管とどう組み合わせるかが臓器形成の1つの壁になっている。今はまだ、ガイドンス分子等が同定できていない。どのような時期の細胞をどこに移植するのか、そのような時間軸に関しても検討の余地があるのかと考える。
- 血管生物学は結構進んでいる。最初、原始血管叢ができて、その後、刈り取りがあって大血管になるものと枝分かれするものとに分かれていくという原則は、大体解明されたと考える。しかし、組織毎に血管の性質が全然違う。例えば、骨髄や肝臓はシヌソイドというシステムがあり、腎臓には動脈系が2つある。一言で血管といっても全部違う。
- 血管を作り分けるという研究提案を過去に行ったことがある。顕微鏡的多発血管炎は肺と腎臓の血管にしか起きない。高安病というのは大動脈といった大血管でしか起こらない。頭の血管というのは血液脳関門を形成し、他の血管と大分違う。臓器を作ることは難しいが、臓器別の血管は作れて、疾患モデルには使えるのではないかと考えている。

2. 3. セッション3

総合討論：「細胞社会」研究の推進上の問題への解決方策

ファシリテーター：及川 智博（JST-CRDS フェロー）

討論の開始に先立ち、ファシリテーターの及川フェローから、今回のワークショップの開催主旨に照らしたセッション1・セッション2のまとめと論点の整理が行われた。イメージング研究の拠点形成に関する検討などの自由討論を経て、2人の参加有識者から、セッション1、セッション2の発表や論点を踏まえた「細胞社会」研究の特色に関する意見が提案された。以下、討論の経緯について説明する。

1. セッション1、セッション2のまとめ（JST-CRDS）

分子から細胞、組織、臓器、個体という生命階層の中で今まで分子、細胞研究については細胞株を使った研究を中心に進められてきた。そのような素過程の研究成果の積み上げも大事にしつつ、個体の臨床知見の掘り下げとあわせて、「トンネルは両側から掘る」ように一気通貫してこの研究を進めていきたい。組織レベルのところはネックとなり、ブラックボックス化しているところに技術上の問題がある。現状の問題点を打破するための技術や推進体制について、具体的な解決策を検討していきたい。

「細胞社会」研究に適した実験系と技術手法として、疾患動物モデル、臨床検体についてご発表頂いた。*in vitro* と *in vivo* の系の相互の連関として、CTOS や疾患動物モデル、3次元培養などに関する研究が紹介された。イメージングも疾患動物モデルだけではなく、臨床検体でも行うために、どのようにして目的に合わせた技術手法を組み合わせ「細胞社会」研究を推進していくかを考えていく必要がある。

臨床検体と動物モデルの実験系とそこで扱われる技術を用いて、いかにして「細胞社会」研究を推進し、有効な治療法を開発できるか。移植でいえば、細胞を同定・再構築した後にはどのように生体に移植して使うことができるか。組織の中に放り込んで、後はお任せでは困るという話もあった。

例えば臨床検体に関する規制の問題をどのように解決していきながら研究を推進するか。分野間の連携の推進方策として、ファンディングで繋ぐ、拠点をつくる、等いろいろな議論があり得る。最終的に患者に還元できる研究へ進展させるためにはどうしたら良いか。臨床検体、動物モデルに関してもそれぞれの長所と短所がある。ただ、それらの短所も今後推進上の課題等含めて解決していかなければならない問題である。

「細胞社会」研究とは細胞同士の会話や、細胞の相互依存の構造を明らかにすることだが、今のイメージングの技術レベルでこれらを明らかにするのは非常に難しく、まず生きた組織の中のプレーヤーを同定し、それぞれの機能をしっかり見なければいけない。

研究の推進体制として学術分野間の連携とか産学連携の問題、イメージングの有用性の評価拠点を作る、ライブラリー（バンク）を作ることなどの提言があった。この中で本当に必要な推進を検討し、「細胞社会」研究の提案をブラッシュアップしていきたい。

2. 「イメージングの拠点」に関する検討（Q：JST-CRDS）

Q：イメージングの有用性評価の拠点について、どのような拠点を作り、どのように推進させるのかというのを具体的に説明して頂きたい。

A：既存のイメージング拠点は、ベースがPETであり、ニーズの数をこなすだけの動きがなく、遅い。もう少し基礎的なところに軸を置いた拠点があってもいいのではないかな。なかなかアウトプットが出ないというのは、きちんと評価できる体制の構築が難しいのだと思う。「負のスパイラル」に入ってしまうと評価体制が全く構築できない。しかし、「細胞社会」の中でどこにアウトプットを求めるかによって重点を置くところが違ってくると思う。細胞間の連関に軸足を置くなれば、細胞間・分子間のイメージングにまず力を入れるということから始めないといけない。生体レベルで使えるものを出したいという話であれば、ちゃんとしたシステムを組まないと多分アウトプットは出てこないと思う。

Q：「細胞社会」研究の最終的なゴールは疾患の制御だが、まずは分子細胞レベルのところでイメージングを正確に行えるということが大事だということに、順番に進めていかなければならないと思う。ただ、どういう拠点の形成のイメージなのか。バーチャルなイメージなのか、何か箱物をつくるのか、そこで人材育成を含めてやるのか。

A：「細胞社会」に必要なプローブを構築するということを目指すのであれば、箱物をつくったりする必要は多分ない。もちろどこかのワンフロアが全部そういうイメージングができるような機器を全部そろえることも効率的にはいいかもしれない。人材育成やイメージングの有用性を評価する体制をそろえるというのは難しいと思う。例えば5年後に何かアウトプットを求めるとすれば、箱物をつくれれば済むという話でもないように思う。

Q：人材がいらないのに拠点を作れるのか。

A：構想としては企業も入り、プローブ開発や機器開発まで、総合的に実施できるような場所が必要。これらの開発と併行して、人材も育てないと恐らく無理であろう。マルチモダリティに対応するのであれば、かなりの機器が必要になるということを考えるとイメージングの拠点が必要かと思う。ただ、「細胞社会」の軸足が組織細胞間レベルにあるとすれば、即座にそのような拠点が必要だとは思わない。

3. 「細胞社会」研究の内容に関する提案（1）

「細胞社会」という領域設定は免疫分野、がん分野、そして発生・再生分野が相互に関連する総合テーマを探ることから議論を開始した経緯がある。その中で、「細胞と環境」という問題が大事で、それは「細胞社会」という言葉に換わるのではないかという話から今日この議論に至っている。

細胞と細胞環境の関係性が大事というのは10年前から認識されている。「細胞社会」という概念のどこが新しいかについて、きれいなカッティングエッジを見せないと領域設定にはつながらない。さらに、例えば5～10年後に何を生み出すのか、どのようなことが明らかにされるのかを示す必要がある。疾患制御への応用は非常に大事だが、がんなど1領域に余り偏るのはよくない。

新しさとして、例えば幹細胞とnicheの関係性にフォーカスすると、nicheと幹細胞シグナルの双方向性、nicheからどういうシグナルが幹細胞に入っているかは随分わかって

きたが、がんの場合には幹細胞が **niche** に作用している可能性もあり、その解析はまだ不十分。

最近、ほとんど等価の細胞が競争し、わずかな適合性の差で最終的には増殖優位性を獲得する「細胞競合」という概念が報告されている。**niche** 因子を同定していても、最終的には幹細胞からなる組織を再構築できることが重要で、移植の議論にも繋がる。**niche** と幹細胞の位置関係、細胞極性なども、もう一度考えていいと思う。細胞が接触する側基底部分が重要なのではないかという見解もある。

発生学の権威であるギルバート博士が、2009 年の著書の副題として、「**Integrating Epigenetics, Medicine, and Evolution**」と記している。発生生物学が進歩して、予め決められた細胞の分化だけと見られていた現象が、外部環境の影響も受けているという趣旨で、「エコデボ (**Ecological Development**)」という言葉も出て来ている。

共生システムとして腸内細菌と腸管免疫の関係を見直すべきという議論もある。また、例えば妊婦の飢餓環境が胎児に大きな影響を与えているなど、環境が個体に大きな影響を与えていくというテーマがある。このようなエピジェネティックなモデルの探索に入ると、単なる疾患制御という臨床的なテーマではなくなるのではないかと。

4. 「細胞社会」研究の内容に関する提案 (2)

今までの議論を自分なりの視点でまとめてみる。ポイントは、「トンネルを両側から掘る」ということ。分子や細胞内のことも非常に重要であり、知見は必要だが、その上の階層である「細胞社会」における相互作用は、分子や細胞内の動きだけではわからないという考え方については、コンセンサスが得られているように感じる。それを調べるためには、直接もっと高い階層の相互作用をきちんと見ないといけないという視点も、当然の前提として共有されているように思う。

既存のプログラムとの差別化や特徴という意味もこめて「細胞社会」の見方の整理を試みる。細胞間のインタラクション、同じタイプの細胞とのインタラクションが組織構築をするというインタラクションと、違う性質の細胞がどうやってインタラクションするかということに分けられる。社会学の言葉を使うと、ゲマインシャフト（共同体組織）とゲゼルシャフト（機能体組織）という言葉にあたるかもしれない。

例えば同じ性質の細胞による相互作用がどのように組織を構築するか、という視点での研究もある。また、非常に重要なものとして、異質な細胞間の相互作用。これは発生の段階でも見られ、異なる胚葉に分かれてから、異なる胚葉同士が相互作用する。そのときに関与しているものは拡散性のものもあり、細胞の表面にあるリガンドの場合、例えば **Notch** の場合などは非常に複雑で、同じ細胞同士では抑制が起こり、異なる細胞同士では活性化が起こることがある。

おそらく、異質な細胞間の相互作用あるいはそれに関与するシグナルを可視化するためのイメージングや、現象を確認するための数理モデルやモデル動物、という視点でまとめていくというのは、今までにあまりきちんと整頓されてこなかった点ではないだろうか。

3. まとめ（ワークショップの成果と今後の方向性）

我が国における「細胞社会」研究の課題を明らかにして今後の推進方策を探るために、関係する専門分野の基礎研究者、ならびに臨床医、製薬企業の研究者によるワークショップを開催し、「細胞社会」研究の現状を踏まえ、その成果を疾患制御につなげるための技術的課題、推進上の課題を検討した。JST-CRDS では、本ワークショップにおけるコメント、指摘、議論をさらに精査し、以下のような共通見解がワークショップの成果として得られたと結論付けた。

セッション1においては、「細胞社会」研究を推進する基礎研究者の立場から、これまでの研究のように、単一細胞レベルで解明されてきた事も多いが、一方で種類や質の異なる細胞が作り出す「細胞の社会性」のメカニズムの理解は進んでいないことが明らかにされた。そのような現状から、「細胞社会」を理解する上で、その構造と機能を再現することの重要性が示唆された。特に疾患の因果関係の解明ため、疾患時の「細胞社会」を忠実に再現したモデル動物の作成は重要課題である。その様なモデル動物は、幅広い研究者による解析研究を促進することが見込まれる。また、モデル動物のリソース整備の必要性も提起された。

また研究の推進方策として、分野融合の重要性も挙げられた。例えば免疫学あるいは発生学、発生学とがん研究が対象とする「細胞社会」には非常に共通点が多く、研究領域にとらわれない広い視野に立ち、生体反応の仕組みを明らかにし、疾患の「細胞社会」を再現することが重要である。

また技術的な課題解決のためには、医学と工学との連携の重要性も挙げられた。例えば細胞集団における個々の細胞の立ち振る舞いを理解するためには、イメージング技術やプローブの開発により、生体内での細胞集団の組織化に関する情報を蓄積することが必要である。そして組織工学の技術を活かし、3次元培養など生体外で「細胞社会」を再現し、仮説を効果的に検証することが重要である。さらに移植に応用する場合、移植床が細胞集団を維持するのに適切か、という移植床側の遺伝学的背景や細胞社会の理解も必要である。

セッション2においては、基礎医学の知見を活用して疾患の克服を目指す臨床医や創薬研究者の立場から、臨床研究の現状を踏まえ、医療現場で将来的な「細胞社会」研究の方向性について、いくつかの示唆を得た。

根治的な治療薬がない疾患に対する方法として、移植医療が選択肢の1つである。移植する臓器などのドナーには、限りがある。その現状を打破するため、iPS細胞やES細胞を用いた再生医療が検討されているが、3次元の臓器や組織の作製は未だ困難であり、特に血管新生を伴う組織構築、臓器構築の再現がほとんどできていない。この課題の解決には、組織幹細胞から組織への分化誘導のメカニズムを明らかにすると共に、移植時に臓器を維持する組織（血管、神経）をつくるような細胞も同時に移植するという、方向性も有効かと考えられる。未だ根治療法がないパーキンソン病においても、複数の異なる細胞が複雑に関係し合う社会を形成し、細胞外の異常タンパクと絡まって疾患が進展することが明らかにされてきた。よって、「細胞社会」を研究する上で、細胞間だけでなく、細胞内外での関連物質（異常タンパク）の動向を研究することが必要である。がんも長年疾患

研究を行われてきた実績があるものの、未だ根治療法がない疾患の1つである。がんは個体間差が非常に高く、多様性に富む疾患であるが、従来のがん細胞株は多様性にも複雑性にも対応していない。この課題を打破するためには、患者個人の腫瘍を、その特性を損なうことなく培養できる技術でアプローチできる。しかし、このような研究は医療機関に限られるという現状がある。そのため今後は国内の臨床検体を用いた研究を円滑化し、真に利用価値のある検体バンクをつくる必要がある。また、規制の問題については、倫理規制の作成側と研究者がルールについて議論を行う必要がある。

セッション3においては、セッション1、2での議論を踏まえ、さらに「細胞社会」研究を今後推進していくための方策について具体的な議論を行った。セッション2までは現在の技術開発上の問題を解決するための方策が中心に議論されたが、それと切り離せない研究推進上の問題について、セッション3において議論を行った。

臨床検体については、インフォームドコンセント、検体の質を保持した保管・保存など、複数の問題があると指摘された。イメージングについては、生体レベルでの分子や細胞の動態を可視化できる技術の開発の必要性、疾患制御を目指したマルチモダリティ化の促進、それらの開発に対応できる体制の整った研究拠点形成、医学にも工学にも精通した研究人材の育成などが提案された。

4. 考察および今後の展望

これまでにヒト細胞株による疾患研究の成果は、多くの疾患の基になる遺伝子、液性因子、タンパク質などの構造と機能を明らかにすることに貢献してきた。代表的な例が1951年に世界で最初に樹立された、ヒト子宮頸癌由来の *hela* 細胞である。しかし一方で未だ原因も治療法も明らかになっていない疾患が存在しているのも事実である。JST-CRDS では、これまでの研究成果を活かし患者に還元する真の成果に繋げるためには、ヒト生体内をより忠実に反映した組織レベルの研究に発展させることにより、疾患メカニズムを解明していくことが重要であると考え、そのために必要とされる技術、推進する方法について本ワークショップにおいて議論を行った。

ワークショップでの議論においては、「異種の細胞集団」と「生体内環境」という2つのキーワードがクローズアップされた。この観点は「細胞社会」研究を考える上でまさに核心であり、今後の研究課題である。生体組織は研究者が日頃扱う単一細胞株とは異なり、種類も質も異なる細胞同士が相互に依存しながら生きていく社会である。疾患も含め生命現象の理解を深めていくためには、様々な性質を持つ細胞同士の社会の秩序がどのように維持され、また何が原因となり破綻していくのか、ということを科学的に解明する必要がある。

この「細胞社会」研究においても他のライフサイエンス分野と同様に、仮説を立て、それを証明することが必要であり、そのためには、①「生命現象を正確に捉える」こと、そしてその現象を②「再現する」ことが必要である。

①に関しては、JST-CRDS は生命現象を正確に捉える上で「細胞社会」を可視化させる必要があると考える。近年では細胞内の分子イメージングが発達し、細胞の動態を捉えることも可能になってきた。研究者らは次の段階として、細胞間の相互の機能を可視化することに目を向けつつある。それにより、「細胞社会」の中で、正常から破綻に及ぶまでの鍵となる因子の同定が可能になるかもしれない。

②に関しては、①の次に同定した因子の機能的重要性の検証に、「細胞社会」の再現という手段が有効になると考えられる。そのために生体外でも生体内の組織の性質を失うことなく、忠実に「細胞社会」を再現する培養技術が重要となってくる。生体内の生きた細胞を組織から切り離して個別化した時点から徐々に遺伝子発現の変化が起こり、数週間もすれば元の細胞とはかなり隔たりのある細胞になってしまう。細胞培養液に線維芽細胞増殖因子 (FGF) 等の成長因子を加えるなど、増殖を促す環境に細胞を置いて育てていくという手法が一般的であるが、そのような人工的環境では、生体内における細胞本来の性質をしばしば失ってしまう。細胞はそれを取り巻く環境との相互作用で初めて本来の機能を発現できるからである。それらの課題を解決するためには、組織・器官レベルでの細胞同士の振る舞いを逐次的に分析、調整できる培養技術の開発を進めなければならない。

そのため本ワークショップでは、研究の材料として、ヒト検体組織を直接扱う必要性、その利用上の問題点を議論した。ヒト検体組織を扱う研究者は現状限定されることを考慮する意味では、よりヒトに近い状態を再現できるモデル動物開発は今後も重要である。ワークショップにおいて提案された多様な研究、技術開発によって、この生体外で再現し

た「細胞社会」が、疾患研究の発展に寄与し、さらには組織修復の手段として有効な移植技術としても展開できること、ならびに具体的な技術開発課題、臨床検体・生体試料バンクやイメージング研究拠点の重要性と必要性については、本ワークショップを通じて参加者の間で確認され、当初の開催目的に見合った成果が一部達成できたと言える。

複雑な疾患メカニズムを理解するためには、従来の細胞株を材料にした研究成果を積み上げるだけではなく、患者体内で起こる現象を正確に捉え、その臨床知見を掘り下げ、様々な基礎研究知見と結びつけることが重要である。そのためには、異なる種類の細胞とその周辺環境の相互作用を含めた「細胞社会」の研究が、今後ますます重要となってくことを、本ワークショップを通して認識できた。また、「細胞社会」研究の様々な萌芽的かつ先端的研究が、本ワークショップにて示された。腫瘍学、神経科学、免疫学、発生学、再生医学、生命工学など、様々な学術研究領域における「細胞社会」研究への流れを統合的に推進することは、疾患制御という課題解決への最速解の1つになるであろう。JST-CRDSとしては、「細胞社会」の具体的な研究課題、研究推進体制などを更に検討し、「細胞社会」領域の研究開発に関する戦略提言書を作成する予定である。

付録

付録 1 ワークショッププログラム

開催日：2011 年 10 月 23 日（日）

場所：科学技術振興機構 研究開発戦略センター 2 階大会議室
（東京都千代田区 2 番町 3 番地 麹町スクエア）

全体司会進行：及川 智博（JST-CRDS フェロー）

13:00-13:20 CRDS 挨拶および趣旨説明

開催挨拶 浅島 誠（JST-CRDS 上席フェロー）

趣旨説明 及川 智博（JST-CRDS フェロー）

13:20-15:10 セッション 1：「細胞社会」研究の現状認識と技術開発の萌芽的事例

ファシリテーター：福田 哲也（JST-CRDS フェロー）

菊池 章（大阪大学大学院 医学系研究科 教授）

大島 正伸（金沢大学 がん進展制御研究所 教授）

西村 栄美（東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授）

近藤 科江（東京工業大学生命理工学研究科 教授）

セッション 1 全体討論

15:10-15:20（休憩）

15:20-16:50 セッション 2：臨床現場から期待される「細胞社会」研究提案

ファシリテーター：森 英郎（JST-CRDS フェロー）

長船 健二（京都大学 iPS 細胞研究所 准教授）

井上 正宏（大阪府立成人病センター 生化学部 部長）

望月 秀樹（大阪大学 医学系研究科 教授）

セッション 2 全体討論

16:50-17:00（休憩）

17:00-17:55 セッション 3

総合討論：「細胞社会」研究の推進上の問題を解決するための方策

ファシリテーター：及川 智博フェロー（JST-CRDS）

17:55-18:00 特任フェローコメント、閉会挨拶（JST-CRDS）

牛島 俊和（JST-CRDS がん分野特任フェロー）

須田 年生（JST-CRDS 発生・再生分野特任フェロー）

付録２ ワークショップ参加有識者一覧（各項目 50 音順）

< 招聘有識者 >

氏名	所属（役職）
井上 正宏	大阪府立成人病センター 生化学部（部長）
今井 浩三	東京大学 医科学研究所附属病院（病院長）
榎本 秀樹	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）
大島 正伸	金沢大学 がん進展制御研究所（教授）
長船 健二	京都大学 iPS 細胞研究所（准教授）
菊池 章	大阪大学大学院 医学系研究科（教授）
熊ノ郷 淳	大阪大学大学院 医学系研究科（教授）
近藤 科江	東京工業大学大学院 生命理工学研究科（教授）
佐藤 俊朗	慶應義塾大学 医学部（特任講師）
竹田 潔	大阪大学大学院 医学系研究科（教授）
武藤 誠	京都大学大学院 医学研究科（教授）
西村 栄美	東京医科歯科大学 難治疾患研究所（教授）
平山 良孝	アステラス製薬株式会社 薬理研究所（主任研究員）
望月 秀樹	大阪大学大学院 医学系研究科（教授）

< 特任フェロー >

牛島 俊和	国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野（分野長）
須田 年生	慶應義塾大学 医学部（教授）

< 関係省庁 >

文部科学省	研究振興局ライフサイエンス課
-------	----------------

< JST >

浅島 誠	研究開発戦略センター	ライフサイエンス・臨床医学ユニット	上席フェロー
及川 智博	研究開発戦略センター	ライフサイエンス・臨床医学ユニット	フェロー
栗木 一郎	研究開発戦略センター	電子情報通信ユニット	フェロー
福田 哲也	研究開発戦略センター	環境・エネルギーユニット	フェロー
森 英郎	研究開発戦略センター	ライフサイエンス・臨床医学ユニット	フェロー
波羅 仁	イノベーション推進本部	研究領域総合運営部	主査

■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・臨床医学ユニット
及川 智博	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
栗木 一郎	フェロー	電子情報通信ユニット
福士 珠美	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
福田 哲也	フェロー	環境・エネルギーユニット
森 英郎	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
波羅 仁	主査	イノベーション推進本部 研究領域総合運営部

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2011-WR-05

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

細胞社会の統合的解明に向けた戦略研究

平成 24 年 1 月 January 2012

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・臨床医学ユニット

〒 102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町

電 話 03-5214-7481

ファックス 03-5214-7385

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

© 2011 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。

