

国立研究開発法人 科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
ERATO
追跡評価用資料

「中内幹細胞制御」プロジェクト
(2007 年度～2013 年度)

研究総括：中内 啓光

2024 年 3 月

目次

要旨	1
ERATO「中内幹細胞制御」プロジェクト まとめ図.....	3
第 1 章 プロジェクトの概要.....	4
1.1 研究期間.....	4
1.2 プロジェクト発足に至る科学技術や社会の背景.....	4
1.2.1 科学技術の背景.....	4
1.2.2 社会の背景.....	4
1.3 プロジェクトのねらい.....	4
1.4 研究体制.....	4
1.5 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義.....	5
1.5.1 小動物研究グループ.....	5
1.5.2 大動物研究グループ.....	7
第 2 章 プロジェクト終了から現在に至る状況.....	8
2.1 プロジェクトの終了後の状況に関する基礎データ	9
2.1.1 調査方法	9
2.1.2 競争的研究資金の獲得状況.....	11
2.1.3 論文の発表状況.....	11
2.1.4 特許の出願・公開・登録状況.....	13
2.1.5 受賞状況	13
2.1.6 ベンチャー企業の設立状況.....	13
2.2 プロジェクト終了後の発展状況.....	14
2.2.1 ES 細胞よりも分化が進んだ前駆細胞から特定の組織に限定したキメラを作製 する手法の開発	14
2.2.2 異種キメラ動物体内に作った膵臓で、糖尿病マウスの治療に成功.....	15
2.2.3 次世代型の胚盤胞補完法と多能性幹細胞の新規培養系による、機能的な肺臓 器再生法の開発	16
2.2.4 ドナー細胞のキメリズムを異種キメラ体内にて飛躍的に上昇させた.....	18
2.3 プロジェクト参加研究者の活動状況.....	19
2.4 第 2 章のまとめ.....	20
第 3 章 プロジェクト成果の波及と展望.....	21
3.1 科学技術への波及と展望.....	21
3.1.1 学術的な新発見や発明による科学技術の波及.....	21
3.1.2 新規な理論や概念の提唱.....	22
3.1.3 新たな研究領域や研究の潮流の形成.....	22

3.1.4 共同研究（国内・海外）	22
3.2 社会経済への波及と展望	23
3.2.1 ヒトの臓器を動物の体内で作出する	23
3.2.2 移植医療への応用	23
3.2.3 モデル動物への応用	24
3.3 第3章のまとめ	24

要旨

本資料は、戦略的創造研究推進事業の ERATO「中内幹細胞制御」プロジェクト（2007 年 10 月～2014 年 3 月）において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）事業および事業運営の改善などに資するために、追跡調査を実施した結果をまとめたものである。

近年、生体内ですべての細胞への分化が可能な多能性幹細胞である胚性幹細胞（embryonic stem cell; ES 細胞）や人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell; iPS 細胞）の研究の急速な発展に伴い、ES/iPS 細胞を用いて組織や臓器を再生する「再生医療」への期待が高まっている。特に、慢性腎不全など臓器不全症に対する根本的な治療には、人工臓器または臓器移植が必要であるが、人工臓器は生体適合性や生理機能の限界等の課題があり、臓器移植は感染や倫理の問題だけでなく、臓器提供者の絶対数が少ないという問題を抱えている。そのため、患者自身の多能性幹細胞を用いて移植可能な臓器を作ることとは、再生医療において究極かつ重要な目標として、その実現が期待されている。臓器は立体的な空間で多種多様な細胞が複雑な相互作用によって形成されていることから、臓器の発生過程や機能形成の解明といった基礎的な研究だけではなく、再生医療への応用を見据えた実証的な研究を進めることで、臓器再生の実現に必要な課題を明らかにして解決を目指す基礎研究が求められている。

本プロジェクトは、異種動物の体内にヒトの多能性幹細胞からなる臓器を作出するという究極の目標を掲げて発足した。中内啓光研究総括は、ヒトの臓器を異種動物の体内で作出することで、臓器不全症の根本的な治療である臓器移植を可能にすることを念頭に、異種間の個体で目的の臓器を三次元的に構築する技術基盤の確立とその実証を目指した。そのために、小動物モデル研究グループと大動物モデル研究グループが、特定の臓器発生の基礎的なメカニズムの解明、幹細胞を用いた胚盤胞補完（Blastocyst Complementation）法による異種動物個体内の臓器作出の実証、キメラ作製や臓器不全動物の作製等に必要な発生工学的な基盤技術の開発に取り組んだ。

第 1 章では本プロジェクトの概要と期間中の成果をまとめた。小動物モデル研究グループは、世界で初めてラット-マウスのキメラを作製し、マウスの体内にラットの ES 細胞および iPS 細胞由来の膵臓を作出することに成功した。また、マウスにおいて iPS 細胞由来の血管が作出されていることを確認し、再生した臓器の血管も患者の幹細胞由来で構成できる可能性を示した。大動物モデル研究グループは、実用的なブタの遺伝子ノックアウト技術が確立されていなかったにも関わらず、遺伝子導入による膵臓欠損クローン豚の作製に成功し、胚盤胞補完法による臓器再生が可能であることを証明した。

第 2 章では、本プロジェクト終了後から現在に至るまでの研究成果の発展と展開についてまとめた。本プロジェクト研究参加者らは、研究終了後も国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）、文部科学省／日本学術振興会 科学研究費、米国 California Institute

for Regenerative Medicine (CIRM)、米国国立衛生研究所 (NIH) 等の大型競争的資金を獲得し、本プロジェクトの研究成果を発展・展開させている。

第 3 章では、科学技術的および社会・経済的な観点から、本プロジェクトが与えた波及効果についてまとめた。本プロジェクトは、「胚盤胞補完法」による臓器再生を目指し、臓器形成制御の原理解明と臓器創成のための基盤技術を開発した。将来の移植医療および臓器不全治療への波及効果は計り知れない。

戦略目標、達成目標	インプット	アクティビティ ／アウトプット	アウトカム（short/mid-term）		アウトカム（long-term） ／インパクト																																					
			～追跡調査時点	今後予想される展開	今後想定される波及効果																																					
戦略目標 生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出 達成目標 本戦略目標は複雑な生命システムの動作原理を検証可能な程度に理解し、検証過程で創出されるツールやソフトウェアなどが医療、バイオエンジニアリングなどの分野で活用される基盤技術となることを目標とする。 1. 生命システムを制御する動作原理を明らかにするためのモデル系の開発 2. 生命システムの分子機構の動特性を把握するためのイメージング、網羅的解析などの計測・測定技術の開発 3. 生命システムの時空間動態の計算機シミュレーション技術の開発 4. 上記基盤技術を活用した薬剤、ワクチンや生物生産技術、疾患の予防、診断、治療技術や生体機能の解明に資する技術	研究総括 中内 啓光 研究体制 研究グループ 本期間 小動物Gリーダー 山口 智之 大動物Gリーダー 長嶋 比呂志 特別重点期間 小動物1Gリーダー 中内 啓光 小動物2Gリーダー 平林 真澄 大動物Gリーダー 長嶋 比呂志	論文 <table><tr><td>成果論文</td><td>44 (19)</td></tr><tr><td>発展論文</td><td>73 (16)</td></tr><tr><td>展開論文</td><td>73 (11)</td></tr></table> ()はTop10%以内論文 特許 <table><tr><td></td><td></td><td>期間中</td><td>終了後</td></tr><tr><td rowspan="2">出願</td><td>国内</td><td>31</td><td>14</td></tr><tr><td>海外</td><td>5</td><td>14</td></tr><tr><td rowspan="2">登録</td><td>国内</td><td>9</td><td>5</td></tr><tr><td>海外</td><td>2</td><td>3</td></tr></table> 受賞 <table><tr><td>賞の名称</td><td>受賞年</td></tr><tr><td>ISEH Donald Metcalf Lecture Award</td><td>2009</td></tr><tr><td>第2回日本再生医療学会 山中伸弥賞</td><td>2011</td></tr><tr><td>12th Royan International Research Award</td><td>2011</td></tr><tr><td>Research Leadership Award</td><td>2014</td></tr><tr><td>Ernest McCulloch Memorial Lecture</td><td>2015</td></tr><tr><td>第4回日本血液学会賞</td><td>2015</td></tr></table>	成果論文	44 (19)	発展論文	73 (16)	展開論文	73 (11)			期間中	終了後	出願	国内	31	14	海外	5	14	登録	国内	9	5	海外	2	3	賞の名称	受賞年	ISEH Donald Metcalf Lecture Award	2009	第2回日本再生医療学会 山中伸弥賞	2011	12th Royan International Research Award	2011	Research Leadership Award	2014	Ernest McCulloch Memorial Lecture	2015	第4回日本血液学会賞	2015	研究成果 1. 多能性幹細胞を用いてマウスの体内でラットの膵臓を作製することに成功 2. 神経系による造血制御の機構を発見 3. 膵臓欠損ブタの作出とこれを利用したブタにおける胚盤胞補完による膵臓の作出に成功 4. ES細胞よりも分化が進んだ前駆細胞から特定の組織に限定したキメラを作製する手法の開発 5. 異種キメラ動物体内に作った膵臓で、糖尿病マウスの治療に成功 6. 次世代型の胚盤胞置換法と多能性幹細胞の新規培養系による、機能的な肺臓器再生法の開発 7. ドナー細胞のキメリズムを異種キメラ体内にて飛躍的に上昇させることに成功 ↓ 文部科学省の「特定胚の取扱いに関する指針」の改訂により、ヒトの多能性幹細胞を用いた動物性集合胚の研究が可能となった 研究の展開 JST : SICORP 日本学術振興会 : 科研費 [基盤研究(S)、基盤研究(A)、新学術領域研究]、学術国際交流事業 AMED : 戦略的国際共同研究プログラム、革新的先端研究開発支援事業 (LEAP)、再生医療実現拠点ネットワークプログラム 米国助成金 : National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Office of The Director, National Institutes of Health (NIH) California Institute for Regenerative Medicine (CIRM) ベンチャー企業 iPS細胞を用いた移植用臓器の作製や造血幹細胞の臨床応用を目指して 株式会社 iCELL 株式会社メガカリオン 株式会社ボル・メド・テック セレイドセラピューティクス株式会社 Century Therapeutics, Inc. を設立	1. 胚盤胞補完法により動物の体内でヒト臓器を作出する技術の確立 対象臓器： 膵臓・腎臓・肝臓・心臓・肺・眼球・胸腺・副甲状腺・骨格筋・生殖器官等 2. 有用実験動物の作製 3. ヒト臓器を有する動物を用いた創薬および安全性試験 患者由来iPS細胞を用いて作製した臓器の移植の実現 臓器に疾患を持つ患者自身の細胞からiPS細胞を作製 ↓ その臓器を作ることのできないブタ等動物の胚盤胞に注入 ↓ 患者のiPS細胞由来の細胞からなる臓器が再生 ↓ 再生された臓器を患者に移植 臓器移植におけるドナー不足の解消 患者のQOLの向上 医療費の削減 新しい予防法・診断法・治療法・治療薬の開発
成果論文	44 (19)																																									
発展論文	73 (16)																																									
展開論文	73 (11)																																									
		期間中	終了後																																							
出願	国内	31	14																																							
	海外	5	14																																							
登録	国内	9	5																																							
	海外	2	3																																							
賞の名称	受賞年																																									
ISEH Donald Metcalf Lecture Award	2009																																									
第2回日本再生医療学会 山中伸弥賞	2011																																									
12th Royan International Research Award	2011																																									
Research Leadership Award	2014																																									
Ernest McCulloch Memorial Lecture	2015																																									
第4回日本血液学会賞	2015																																									

第 1 章 プロジェクトの概要

本調査の対象である ERATO「中内幹細胞制御」プロジェクト（以後、本プロジェクトと記載）の概要を下記に示す¹。

1.1 研究期間

研究期間は 2007 年 10 月～2014 年 3 月。ただし、最後の 1 年（2013 年 4 月～2014 年 3 月）は特別重点期間として継続された。

1.2 プロジェクト発足に至る科学技術や社会の背景

1.2.1 科学技術の背景

臓器不全症に対する治療には、あらゆる種類の細胞や組織を作り出す能力を持った ES 細胞や iPS 細胞を用いた再生医療に大きな期待が寄せられている。一方、胚操作研究分野では遺伝子の変異や欠失を有する個体の発生初期の胚盤胞内に、ES 細胞などを注入しキメラ個体を作製することで、遺伝子の変異や欠失を補完する技術である胚盤胞補完法という技術が開発され、ドナー幹細胞を発生 of 適切な段階に導入することで、ホストが持っている臓器形成不全の表現型を代償し、ドナー由来の臓器を作製することが可能となった。

1.2.2 社会の背景

臓器不全症に対する治療には人工臓器あるいは他人からの臓器移植による臓器置換療法が主流であるが、人工臓器には生理機能や生体適合性といった問題が、臓器移植には免疫拒絶反応や感染、倫理の問題に加えて絶対的なドナー臓器の不足が大きな問題となっている。このような状況下、組織や臓器を再生させる「再生医療」は常に注目され続けてきた。しかしながら、臓器そのものの再生は実現していないのが実情であった。

1.3 プロジェクトのねらい

本プロジェクトは、最先端の幹細胞研究成果と動物生殖工学技術とを融合させ、試験管内ではなく、動物個体を用いて臓器を再生し、移植臓器として提供するための新しい基盤技術を開拓することを目指すものである。

1.4 研究体制

各研究グループの研究体制について一覧表で示す。

- (1) 小動物研究グループ
- (2) 大動物研究グループ

¹ ERATO「中内幹細胞制御」プロジェクト研究終了報告書

表 1-1 研究グループと人員および実施場所
【ERATO 本期間】(2013 年 3 月現在)

グループ名	小動物	大動物	事務所
実施場所	東京大学医科学研究所	明治大学	東京大学医科学研究所
リーダー	山口 智之	長嶋 比呂志	技術参事：渡部 素生 事務参事：小澤 敦美 事務員：松浦 双葉
研究員	4 名	1 名	
技術員	6 名	1 名	
研究補助員	3 名 (時給制 2 名)	0 名	
計	14 名	3 名	3 名
総計	20 名		

【ERATO 特別重点期間】(2013 年 12 月現在)

グループ名	小動物(1)	小動物(2)	大動物
実施場所	東京大学医科学研究所	生理学研究所	明治大学
リーダー	中内 啓光	平林 真澄	長嶋 比呂志
研究員	5 名 (3)	0 名 (0)	5 名 (0)
技術員	4 名 (4)	1 名 (0)	1 名 (1)
研究補助員	1 名 (1)	1 名 (0)	1 名 (1)
計	11 名 (8)	3 名 (1)	8 名 (2)
総計	22 名 (11)		

*括弧書きの人数は、特別重点期間の研究費で雇用した人数

1.5 プロジェクト終了時点での研究成果やその意義

1.5.1 小動物研究グループ

分子生物学、細胞生物学、発生生物学の専門家より構成され、遺伝子の分離、解析、遺伝子コンストラクトの作製、遺伝子組み換え、ES 細胞や ES 様細胞の樹立、トランスジェニック小動物の作製、病理診断などの技術を用いてプロジェクトのコンセプトのデザイン、プローブ実験、材料の作製などをマウスやラットを用いて行った。特筆すべき成果を下記に記載する。

(1) 多能性幹細胞を用いてマウスの体内でラットの膵臓を作製することに成功²

膵臓ができないように遺伝子操作した *Pdx1* ノックアウト (KO) マウスの受精卵が胚盤胞 (受精 3~4 日後) に達した段階で、正常なラット由来の多能性幹細胞を内部に注入し、仮親の子宮へ移植した。その結果、生まれてきたマウスには膵臓が存在し、膵臓を構成する細胞は全てラットの多能性幹細胞由来の膵臓に置き換わっていた (図 1-1)。また、このマウスは成体にも発育し、インスリンを分泌するなど臓器としても正常に機能した。これにより本プロジェクトの概念が原理的に実施可能であることが裏付けられた。

² Cell. 2010, 142(5):787-99. doi: 10.1016/j.cell.2010.07.039

マウスとラットという種を超えた胚盤胞補完法に成功したことから、本研究成果を応用すれば、ヒトの臓器がどのように形成されるのか、そのメカニズムを異種動物の体内で解析することが可能になる。さらに大型動物の体内でヒト臓器を再生するといった、全く新しい再生医療技術の開発に道を拓く研究成果であった（JST プレスリリース³⁾。

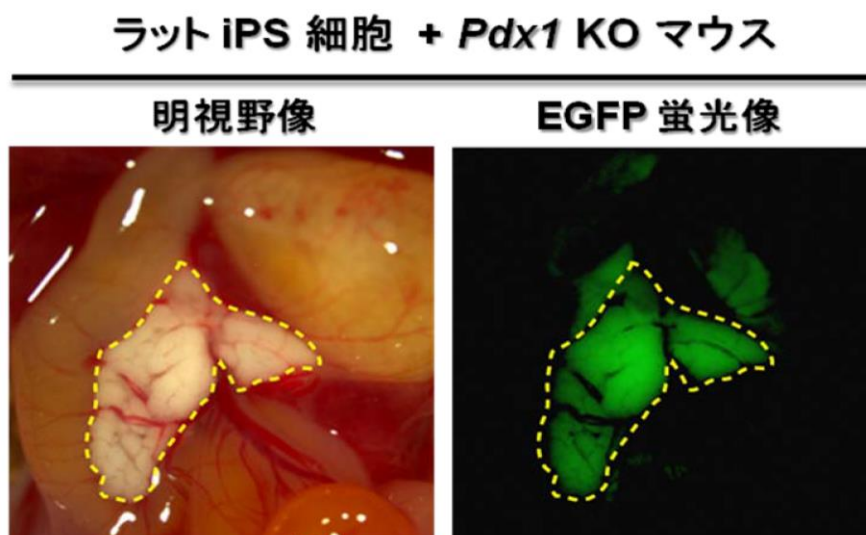


図 1-1 膵臓欠損マウス (*Pdx1*-KO マウス) 体内に作られたラット iPS 細胞由来の膵臓 (点線内)

(2) 神経系による造血制御の機構を発見⁴

造血幹細胞の冬眠状態に着目し、骨髄ニッチには造血幹細胞の細胞周期を止めて冬眠を維持する働きがあるという仮説を立て、造血幹細胞の細胞分裂を抑制する分子をスクリーニングした。その結果、サイトカインの一種である活性型 TGF- β が造血幹細胞の分裂を抑制することを見出した。そこで活性型 TGF- β の骨髄中における存在場所を詳細に検索したところ、血管様構造をとる細胞であることが判明した。さらにその血管様細胞がどのような細胞なのか詳しく解析した結果、驚くべきことに TGF- β が貯まる場所は血管細胞ではなく、血管と並行して局在する神経系の細胞であることが確認された。さらに詳細な解析から、この神経細胞はグリア細胞の一種である非ミエリン髄鞘シュワン細胞 (non-myelinating Schwann 細胞) であることが明らかとなった (図 1-2)。以上、造血幹細胞の冬眠状態を維持する骨髄中のニッチを構成する細胞として神経系細胞の一種であるグリア細胞が関与していることを明らかにした (JST プレスリリース⁵⁾)。本成果は、三次元の臓器を再生する方法の開発に活用していくための先駆的な基礎的知見である。

³ <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20100903/index.html>

⁴ Cell. 2011, 147(5):1146-1158. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.053.

⁵ <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20111124/index.html>

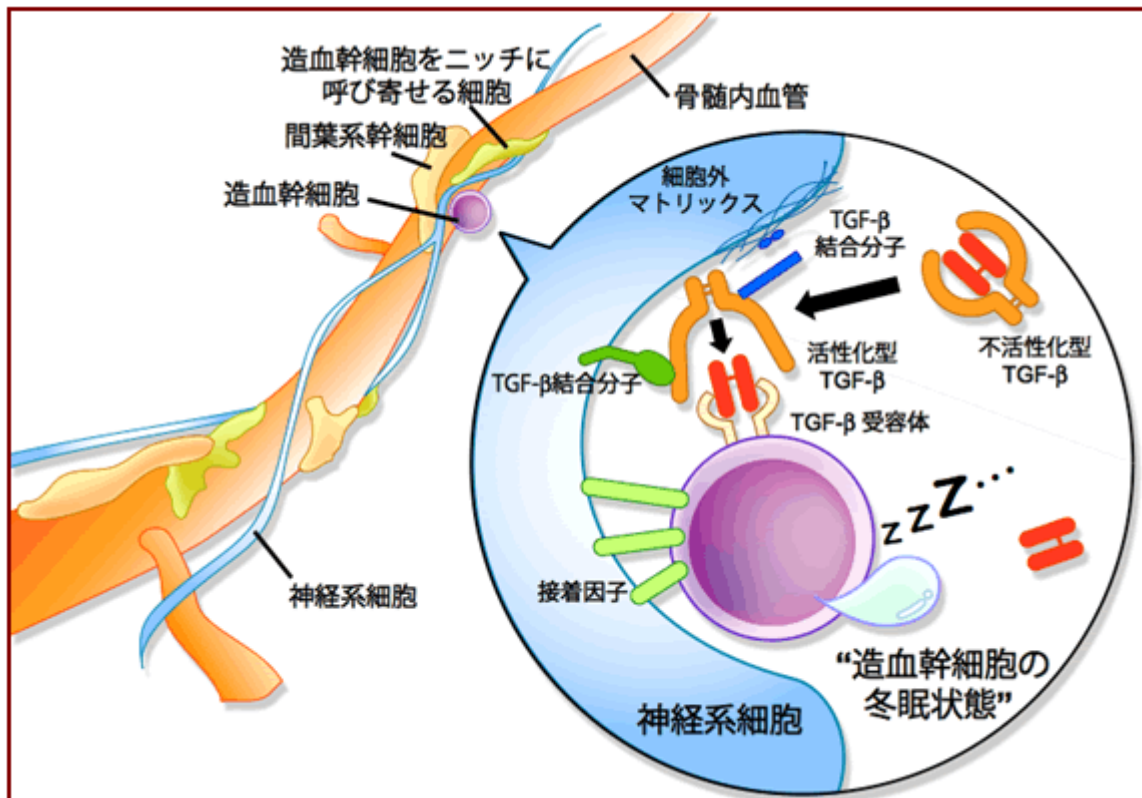


図 1-2 TGF- β の活性化による造血幹細胞の冬眠状態の仕組み

1.5.2 大動物研究グループ

獣医学および家畜の発生工学の専門家などによって構成され、トランスジェニック動物作製、核移植動物作製、胚盤胞補完による臓器再生、再生された臓器の移植などを行った。

(1) 脾臓欠損ブタの作出とこれを利用したブタにおける胚盤胞補完による脾臓の作出に成功⁶

脾臓の形成を抑制する機能を持つ *Pdx1-Hes1* 遺伝子を導入することにより脾臓欠損ブタのラインを確立した。このクローン胚由来の胚盤胞を宿主とし、正常ブタ由来のクローン胚細胞をドナーとした胚盤胞補完により、脾臓欠損ブタに外来性同種細胞由来の脾臓を作出することを試みた。*Kusabira-Orange* 遺伝子導入ブタ、*Pdx1-Venues* 遺伝子導入ブタおよび有色野生型ブタ由来のクローン胚で補完する実験を行い、合計 354 個の補完胚（キメラ胚）を 5 頭のレシピエントに移植して得た 24 頭の産仔を解析した結果、5 頭（20.8%）がキメラ

⁶ Proc Natl Acad Sci U S A. 2013, 110(12):4557-4562. doi: 10.1073/pnas.1222902110

であり、膵臓が再生していることが確認された。以上の結果から、ブタにおいても膵臓形成不全のクローン個体の作出が可能なこと、その表現型を胚盤胞補完法によって修復可能ながことが証明された。本来なら致死である膵臓欠損ブタは胚盤胞補完により成体まで生存し、正常な血糖値を示していることから、この膵臓が正常に機能していることが確認された。さらに交配させることも可能であり、次世代胎仔の表現型の確認（野生型ブタとの交配では半数の胎仔で膵臓欠損が生じた）にも成功した。以上の成果は本プロジェクトの開始時点で構想した、臓器欠損動物の作製と、胚盤胞補完による臓器の作出が大型動物でも可能であることを証明するものであった（JST プレスリリース⁷）（図 1-3）。

第 2 章 プロジェクト終了から現在に至る状況

本章では、プロジェクト終了から現在に至るまでの状況を述べる。

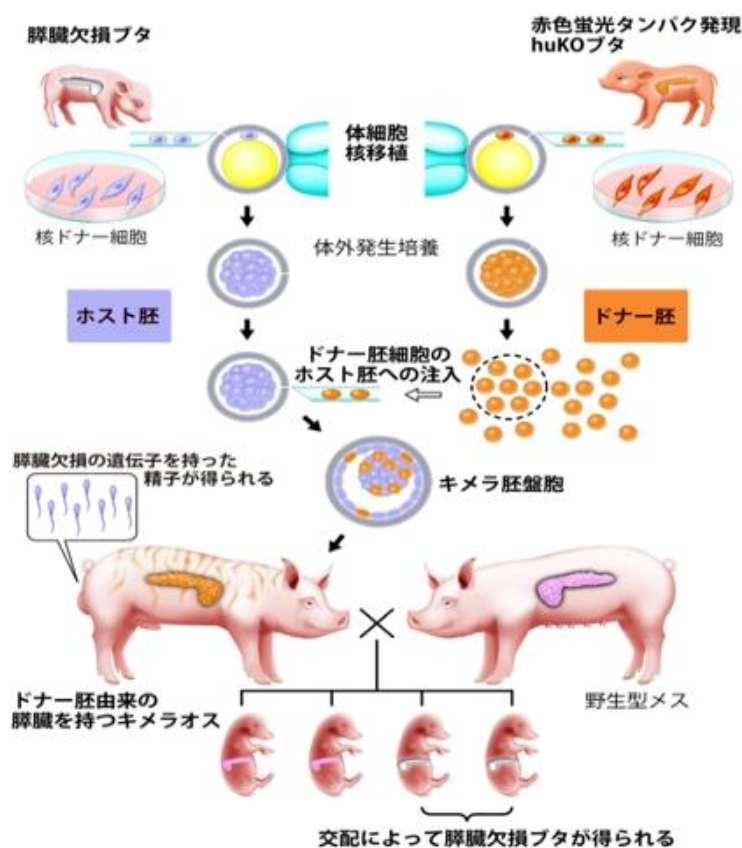


図 1-3 研究内容全体を示す模式図

Pdx1-Hes1 遺伝子を持つ、膵臓欠損ブタ由来の胚（ホスト胚）に赤色蛍光タンパク遺伝子（huK0）を持つ正常ブタ由来の胚（ドナー胚）を注入し、仮親の体内で成長させたところ、ドナー由来の膵臓を持ったキメラブタ（♂）が誕生した。このキメラブタ（♂）は正常に発育し、野生型雌ブタと自然交配することにより、常に一定の割合ですい臓を欠損する個体を得ることができる。またこのキメラブタの精子は膵臓欠損の性質を引き継いでいるので、今後この精子を利用することで、膵臓欠損ブタの再生産が容易になる。

⁷ <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20130219/index.html>

2.1 プロジェクトの終了後の状況に関する基礎データ

2.1.1 調査方法

追跡調査として、文献調査（プロジェクト終了報告書、解説、原著論文など）、インターネットによる調査、各種データベースによる業績（論文・特許）の調査からなる基礎データ調査と、中内啓光研究総括（以下、中内と記載）へのインタビュー調査を行った。これらに基づき、本プロジェクト期間中の研究成果に加え、本追跡調査時点までの各研究課題の発展状況および波及効果などについてまとめた。

(1) 基礎データ調査の方法

基礎データ調査については、基本的に中内を対象として、プロジェクトの研究に関連した成果の発展状況に関し、文献による成果の把握と論文や研究助成金の獲得状況などのデータ調査を行った。各項目について利用したデータベースと調査範囲などを以下に記す。

①競争的研究資金の獲得状況

中内、グループリーダーおよび研究員を対象として、競争的研究資金の総額が1千万円以上のものを抽出した。調査対象期間は、本プロジェクト期間を含めて現時点までとする。ただし、本プロジェクトの開始後に研究助成を受け、本プロジェクトが終了する前に、その助成金による研究が終了してしまう事案に関しては対象外とし、一方、本プロジェクト終了後も続いた研究事案は対象とした。研究助成資金の獲得状況については、中内へのインタビューによって調査するとともに、以下のWebサイトを用いて2022年12月に検索した。

- ・科学研究費助成事業データベース⁸
- ・日本の研究.com⁹
- ・NIH Research Portfolio Online Reporting Tools (RePORT) ¹⁰

②論文

研究終了報告書としてJSTへ報告された論文を「成果論文」と定義する。研究終了後に出版された中内が著者となっている論文のうち、「成果論文」を引用している論文を「発展論文」、それ以外の論文を「展開論文」と定義する。

文献データベースは、エルゼビア社のScopusを利用し、文献タイプ（ドキュメントタイプ）Article、Review、Conference Paperを収集した（調査日 2022年9月1日）。

⁸ <https://kaken.nii.ac.jp/ja/>

⁹ <https://research-er.jp/search/>

¹⁰ <https://reporter.nih.gov/>

各論文についての評価指標の一つである Field-Weighted Citation Impact (FWCI)¹¹、および Journal の指標となる CiteScore¹²（論文の出版年に対応する CiteScore）についても調査した。

③特許の出願・登録状況

本プロジェクト期間中の特許は、中内から成果として報告されたもの、終了報告書に記載のあるものなど JST が成果として把握しているものとし、本プロジェクト終了後に出願された特許と区分しリスト化した。特許検索のデータベースとして、主に PatentSQUARE を利用し、補助的に特許情報プラットフォーム¹³と espacenet¹⁴を利用した。

④受賞

プロジェクトの主要メンバーの本プロジェクト終了後の受賞実績を調査対象者の所属機関や本人の WEB サイト、Researchmap¹⁵、Google¹⁶等の検索サイトで調査した。

⑤ベンチャー

中内へのインタビューおよび Google 等検索サイトを用いて調査した。

⑥参加研究者の動静

終了報告書を基にプロジェクト参加研究者を特定し、プロジェクト参加時、終了時および現在の所属および職位を調査した。

(2) インタビュー調査の方法

中内にインタビューを実施し、基礎調査で知り得た情報の本プロジェクトとの関連や、その後の展開などについての情報を収集した。さらに、当時の研究環境やその後の発展、展開について、率直な感想および意見を伺った。

¹¹ Field-Weighted Citation Impact (FWCI)：1 文献あたりの被引用数を世界平均（年別・分野別・文献タイプ別に算出）で割った数値

¹² CiteScore：Scopus データに基づいたジャーナル評価指標。あるジャーナルに出版された論文が平均で何回引用されたかを示す。

¹³ <https://www.j-platpat.inpit.go.jp/>

¹⁴ <https://worldwide.espacenet.com/>

¹⁵ <https://researchmap.jp/>

¹⁶ <https://www.google.com/?hl=ja>

2.1.2 競争的研究資金の獲得状況

中内および本プロジェクト参画研究員は、プロジェクト終了後、大型研究費を獲得している。中内は、科学研究費（以下、科研費と記載）（基盤研究(A)、基盤研究(S)、新学術研究）、AMED（戦略的国際共同研究プログラム、革新的先端研究開発支援事業(LEAP)など）、さらに現在拠点とする米国において California Institute for Regenerative Medicine (CIRM) および NIH より大型競争的資金を継続的に獲得している。長嶋は科研費（基盤研究(A)）を、平林、山口は科研費（基盤研究(B)）を獲得した。また、小動物グループの山崎聡研究員は、科研費（若手研究(A)、基盤研究(B)）、AMED（再生医療実現拠点ネットワークプログラム）を、小林俊寛研究員は、科研費（基盤研究(B)、新学術領域研究）および AMED（再生医療実現拠点ネットワークプログラム）を、柿沼晴研究員、正木英樹研究員は科研費（基盤研究(B)）を獲得した。

2.1.3 論文の発表状況

本プロジェクトの成果論文、発展論文、展開論文の全論文数、FWCI 中央値、Top 0.1%, 1%, 10%の論文数を表 2-1 に示す。

表 2-1 論文の数と指標¹⁷

	論文数	FWCI 中央値	FWCI Top%			
			0.1%以内	1%以内	10%以内	10%圏外
成果論文	44	2.02	0	5	19	20
発展論文	73	1.08	0	0	16	57
展開論文	73	0.80	0	1	11	61

調査日 2022 年 9 月 1 日

(1) 本プロジェクトの成果論文

前述の「2.1.1 調査方法」で定義した本プロジェクトの成果論文 44 報の被引用数を調査した。上位 5 位までの論文について表 2-2 に CiteScore を記載する。極めて CiteScore の高い学術専門誌に掲載され、多く引用されていることが判る。

¹⁷ 各 Top%論文数は“以内”を意味し、例えば Top10%の欄には 1%以下も含む件数がカウントされる。

表 2-2 被引用数上位 5 位の成果論文

掲載誌/発行年/ 巻(号)/ページ	タイトル	被引用数	CiteScore	
			発行年	2021 年
Nature. 2011, 478(7367):64-69	Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia.	1422	53.1	70.2
Cell. 2011, 147(5):1146-1158	Nonmyelinating Schwann cells maintain hematopoietic stem cell hibernation in the bone marrow niche	527	56.8	77.0
Cell. 2013, 154(5):1112-1126	Clonal analysis unveils self-renewing lineage-restricted progenitors generated directly from hematopoietic stem cells	439	52.4	77.0
Cell. 2010, 142(5):787-799	Generation of Rat Pancreas in Mouse by Interspecific Blastocyst Injection of Pluripotent Stem Cells	396		77.0
Nature. 2009, 460(7257):904-908	Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms	322		70.2

(2) 本プロジェクト終了後の発展論文

本プロジェクト終了後に発表された発展論文は 73 報あり、プロジェクト終了後も順調に論文発表がなされている。その中で被引用数上位 5 報に関して表 2-3 に CiteScore を記載した。発展論文も極めて CiteScore の高い学術専門誌に掲載され、多く引用されている。

表 2-3 被引用数上位 5 位の発展論文

掲載誌/発行年/ 巻(号)/ページ	タイトル	被引用数	CiteScore	
			発行年	2021 年
Cell Stem Cell. 2014, 14(4):535-548	Expandable megakaryocyte cell lines enable clinically applicable generation of platelets from human induced pluripotent stem cells	213	38.0	31.7
Nature. 2016, 530(7589):223-227	Hoxb5 marks long-term haematopoietic stem cells and reveals a homogenous perivascular niche	197	49.2	70.2
Nature. 2017, 542(7640):191-196	Interspecies organogenesis generates autologous functional islets	169	53.7	70.2
Nature. 2019, 571(7763):117-121	Long-term ex vivo haematopoietic-stem-cell expansion allows nonconditioned transplantation	139	51.0	70.2
Nature. 2016, 540(7631):51-59	Stem cells and interspecies chimaeras	103	49.2	70.2

2.1.4 特許の出願・公開・登録状況

プロジェクト期間中および終了後の特許出願状況を表 2-4 に示す。プロジェクト終了後の特許件数は中内が発明者として含まれるすべての特許件数を示した。今後の審査で登録される特許の数が増えてくる可能性がある。

表 2-4 プロジェクトの特許出願状況一覧

	出願件数		登録件数	
	国内	海外	国内	海外
プロジェクト期間中	31	5	9	2
プロジェクト終了後	14	14	5	3
合計	45	19	14	5

検索日 2022 年 5 月 16 日

更新日 2022 年 7 月 14 日

2.1.5 受賞状況

中内は、プロジェクト期間中に International Society for Experimental Hematology (ISEH) Donald Metcalf Lecture Award (2009 年)、日本再生医療学会 山中伸弥賞 (2011 年) および Royan International Research Award (2011 年) を、終了後に日本血液学会賞 (2015 年) を受賞した。また、山崎は日本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞 (2020 年) および日本学術振興会賞 (2021 年)、小林は科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2021 年) を受賞した。長嶋および柿沼も関連学会から多数表彰された。

2.1.6 ベンチャー企業の設立状況

中内は 2009 年に iPS 細胞等多能性幹細胞から膵臓・肝臓・腎臓等の臓器を再生する特許、および免疫 T 細胞を iPS 細胞経由で T 細胞に戻し再活性化する特許を効率的に管理し、子会社を通じた事業化を目指して、株式会社 iCELL (アイセル) を設立し、社外取締役就任した。2011 年には東京大学医科学研究所中内啓光研究室および京都大学 iPS 研究所江藤浩之研究室の研究成果を事業化するため、株式会社メガカリオンを設立し、現在、中内はサイエンティフィック・アドバイザーに就任している。2020 年には、中内と山崎が共同創業者として造血幹細胞を医療に応用するセレイドセラピューティクス株式会社を設立し、両名ともサイエンティフィック・アドバイザーとなっている。さらに中内は、悪性腫瘍治療のための iPS 細胞由来細胞療法を提供する米国 Century Therapeutics, Inc. を設立し、サイエンティフィック・アドバイザーに就任している。また、長嶋は 2017 年に、医療用ブタを利用した臓器移植・再生医療の実現を目指して株式会社ポル・メド・テックを創業し、代表取締役 チーフ・サイエンティストとなっている。

2.2 プロジェクト終了後の発展状況

2.2.1 ES 細胞よりも分化が進んだ前駆細胞から特定の組織に限定したキメラを作製する手法の開発¹⁸

ES 細胞／iPS 細胞といった多能性幹細胞は、相当する発生段階が子宮に着床する前か、着床後かで大きく性質が異なることが知られている。ヒトを含むげっ歯類以外の動物種の ES 細胞／iPS 細胞は着床後段階にあると考えられていて、着床後多能性状態にある細胞を、発生段階の異なる着床前胚に移植しても、キメラ個体は形成されないか、ごく低頻度にしか形成されてこなかった。中内らは、着床後の多能性状態にあるエピブラスト幹細胞 (EpiSC) を着床前胚に移植すると、移植細胞がアポトーシスによって排除されることを見出した。さらに、アポトーシス阻害因子を一過性に強制発現することによってアポトーシスを阻害したところ、マウスおよびラットの EpiSC、さらにより進んだ発生段階にあるマウス内胚葉系前駆細胞をマウスの着床前の胚に移植してもキメラ形成することを確認した。これらのキメラ動物は移植細胞の発生運命に従ったキメラ状態を示し、EpiSC でつくられたキメラは全身の組織がキメラであったのに対し、内胚葉系前駆細胞でつくられたキメラでは内胚葉由来組織のみがキメラであった (図 2-1)。この成果は、ナイーブ型多能性幹細胞を用いなくてもキメラ動物作製が可能になること、前駆細胞を用いれば目的以外の臓器形成を回避できることから生命倫理的な懸念の解消につながることなど、動物体内でのヒト臓器作製の実現化に大きく貢献するものと考えられた (AMED プレスリリース¹⁹)。

¹⁸ Cell Stem Cell. 2016, 19(5):587-592. doi: 10.1016/j.stem.2016.10.013.

¹⁹ https://www.amed.go.jp/news/release_20161104-02.html

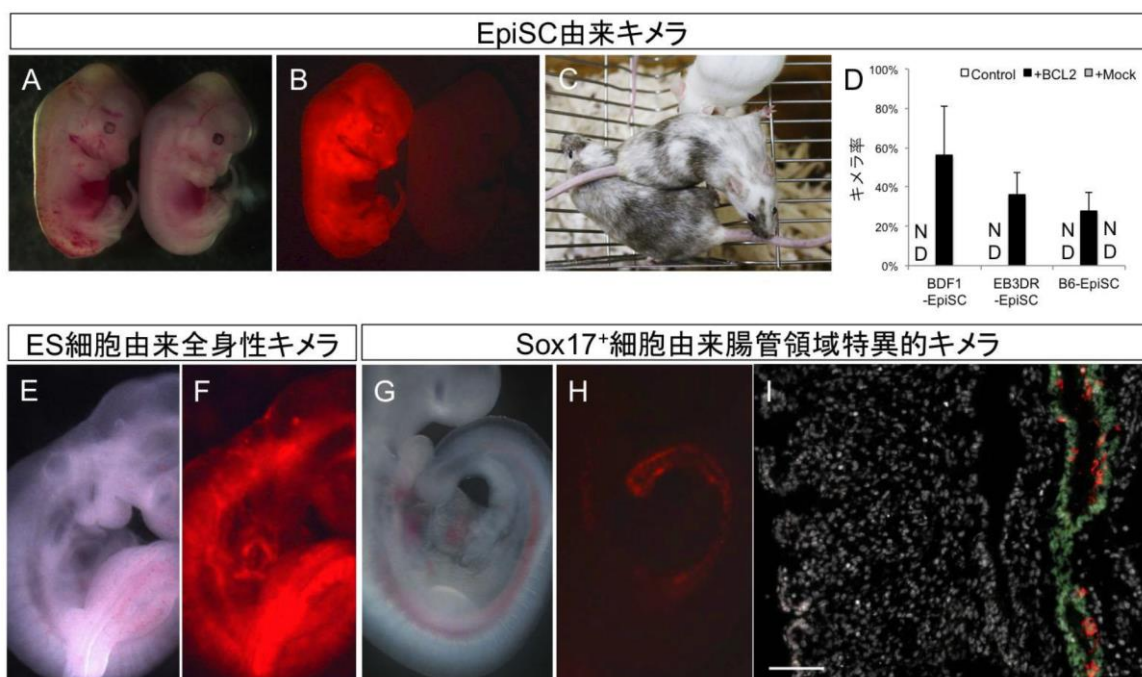


図 2-1 ES 細胞よりも分化が進んだ前駆細胞を細胞死阻害することにより形成されたキメラ個体

(A-D) はマウス EpiSC とマウス着床前胚から作製されたキメラマウスについての結果、(G-I) はマウス Sox17 陽性内胚葉系前駆細胞から作製されたキメラマウス、(E, F) は比較対象として ES 細胞から作製されたキメラマウスを示す。(A, C, E, G) は明視野像、(B, F, H) は蛍光像である。移植した EpiSC および Sox17 陽性内胚葉系前駆細胞に由来する細胞は赤色蛍光を呈する。一過性に細胞死阻害処理を施された EpiSC はキメラを形成し (A, B)、EpiSC 由来キメラマウスは成体まで成長する (C)。EpiSC 由来キメラ個体は部分的に黒色の毛色を呈する。細胞死阻害処理しなかった EpiSC からはキメラは得られなかった (D)。BCL2 は細胞死阻害のために強制発現させた抗アポトーシス因子である。ND はキメラ率が 0%であったことを示す。ES 細胞由来のキメラ個体は全身がキメラになるが (E, F)、Sox17 陽性前駆細胞由来のキメラ個体は腸管のみがキメラであった (G, H)。(I) はこの胎仔から作製した組織切片像。緑が腸管細胞、赤が移植された Sox17 陽性細胞由来の細胞、白が視野にある全ての細胞の核 (腸管細胞とそれ以外の細胞) を示す。移植された細胞は腸管以外の領域には分布していないことが確認できる。白線は長さ 100 μm を示す。

2.2.2 異種キメラ動物体内に作った膵臓で、糖尿病マウスの治療に成功²⁰

移植治療に十分な量の膵臓を得るために、胚盤胞補完法を利用してマウスより体が 10 倍程度大きい膵臓欠損ラットの体内にマウス多能性幹細胞由来の膵臓を作製することを試みた結果、ラット体内にラットの膵臓と同程度の大きさのマウス多能性幹細胞由来膵臓を作製することに成功した。このマウス膵臓から膵島を分離し、詳細に解析したところ、血管などの支持組織はキメラ状態であることが確認された。分離した膵島を薬剤で糖尿病を誘導したマウスの腎皮膜下に移植したところ、移植されたマウスは正常に糖を代謝し、移植直後

²⁰ Nature. 2017, 542(7640):191-196. doi: 10.1038/nature21070

の 5 日間を除き免疫抑制剤無しで 1 年以上正常血糖値を維持することができた (図 2-2)。この結果から、異種動物体内で作製された多能性幹細胞由来の膵島は移植後も正常に機能を発揮し、異種由来の微小な支持細胞は膵島の体への定着や機能発揮に影響しないことが明らかとなった。また、移植を受けたマウスには腫瘍形成などの異常は一切観察されなかった。この成果により、異種キメラ動物体内で作製した臓器を移植した際の有効性および安全性が確認された (JST プレスリリース²¹)。

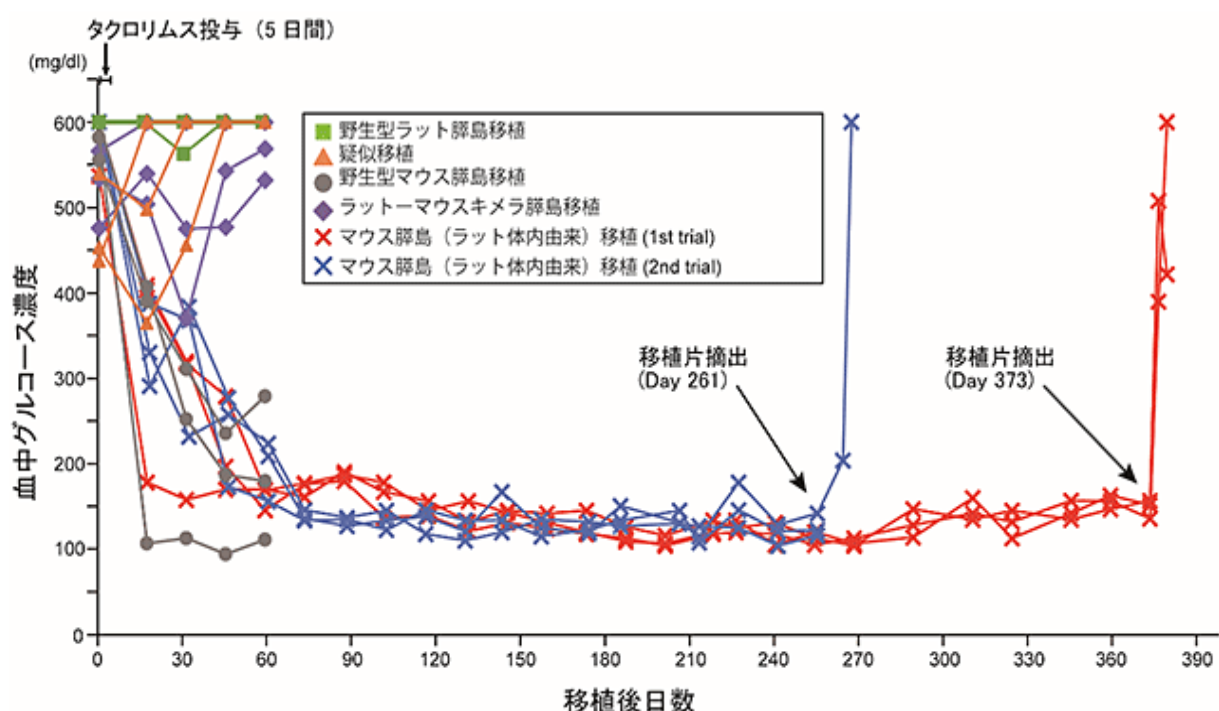


図 2-2 膵島移植後の血糖値の推移

ラット体内に作製したマウス膵臓から分離した膵島を移植した糖尿病モデルマウスは 1 年以上正常な血糖値を維持し、移植部位を摘出すると高血糖となった。ここでは、「野生型ラット膵島移植」とは正常ラットの膵島を移植した場合、「疑似移植」とは手術はしたが何も移植しない場合、「野生型マウス膵島移植」とは正常マウスの膵島を移植した場合、「ラット-マウスキメラ膵島移植」とはラット膵臓細胞とマウス膵臓細胞が混在している膵島を移植した場合をいう。

2.2.3 次世代型の胚盤胞補完法と多能性幹細胞の新規培養系による、機能的な肺臓器再生法の開発²²

中内は米国コロンビア大学の Cardoso 研究室の森宗昌研究チームリーダーと共同研究を行い、肺形成に必須の分子である遺伝子 *Fgfr2* を内胚葉特異的に欠損させて、他の臓器に

²¹ <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20170126/index.html>

²² Nat Med. 2019, 25(11):1691-1698. doi: 10.1038/s41591-019-0635-8

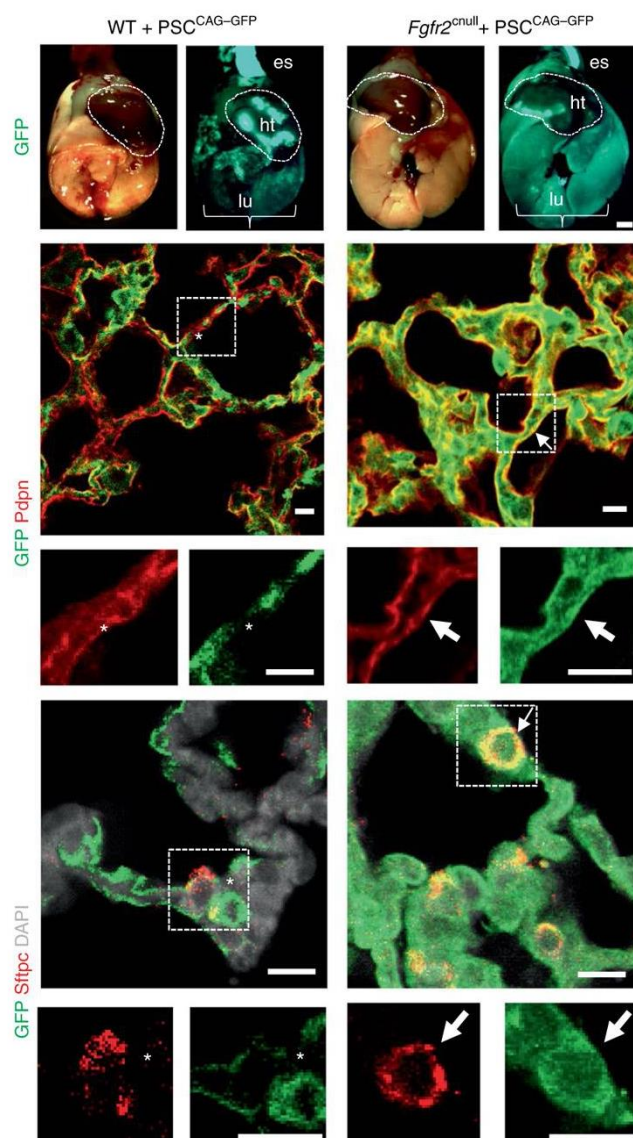


図 2-3 a2i/VPA/LIF 培地による機能的な肺臓器再生
a2i/VPA/LIF 培地で培養されたドナー細胞（多能性幹細胞）を胚盤胞形成期に移植すると、*Fgfr2* 条件付き遺伝子組み換えマウスにおいて、ドナー細胞由来の機能的な肺臓器を形成した。Pdpn は I 型肺胞上皮マーカー、Sftpc は II 型肺胞上皮マーカー。白線は 1 mm（最上段）および 10 μ m（中・下段）を示す。

能であることが証明された（東京大学医科学研究所プレスリリース²³）。

まり影響を及ぼさず、肺だけができない条件付きのモデルマウスを作製し、胚盤胞補完法で機能的な肺臓器を再生することを目指した。このマウスは産まれた直後、肺がないため、呼吸ができずに死亡する。中内らは、キメラ形成能が高い多能性幹細胞を極めて高効率に維持する新規の培養系（a2i/VPA/LIF）を開発し、そこで培養されたドナー細胞を胚盤胞形成期に移植することで、ドナー細胞由来の肺を高効率に作製できることを証明した（図 2-3）。この再生肺は、肺の機能検査でコントロールである野生型キメラマウスと同等の肺機能を維持し、その遺伝子改変マウスは生後から成体まで、全く問題なく、生きのびることができるということを示した。さらに、内胚葉特異的に Beta-Catenin を欠損させることで、肺と気管支が発生しない、別の肺無形成マウスモデルも作製し、このマウスモデルにおいても、新規培養系で培養されたドナー細胞を移植すると、肺と気管支の両方が補完され、マウスが成体まで生きることが明らかになった。すなわち、構造が複雑で細胞種が多い肺のような臓器でも、機能臓器の再生が可

²³ <https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/content/900004359.pdf>

2.2.4 ドナー細胞のキメリズムを異種キメラ体内にて飛躍的に上昇させた²⁴

これまでは異種間のキメラ作出において、高いドナーキメリズムは初期胚発生の段階で異種キメラ胚の胎生致死を誘導することから、高いドナーキメリズムを持つキメラを得ることができなかった。中内らは、初期発生を妨げずにドナーキメリズムを上昇させる手法の開発を目的として、胚発生後期から細胞の増殖・分化に重要な役割を持つインスリン様成長因子1受容体 (*Igf1r*) に着目し、同種マウスキメラ胚において宿主細胞の *Igf1r* を欠損させることでドナー細胞が優位に増殖・分化できるような微小環境 (ニッチ) の誘導を試みた。その結果、本キメラ胚において胎生期 10 日頃から複数の臓器でドナーキメリズムの上昇が認められた。また、本キメラマウスの成体で、腎臓をはじめとして肺、脳がほとんどドナー細胞で構成されていることをいくつかの個体で確認した。さらに、*Igf1r* 欠損マウス胚にラット多能性幹細胞を移植し異種キメラ胚を作製したところ、ドナーキメリズムの上昇が異種キメラ胚においても確認され、その胚発生率に変化は見られなかった (図 2-4)。この結果から、宿主胚の *Igf1r* 欠損は、同種および異種キメラ胚の両方においてドナー細胞優位な微小環境 (細胞競合ニッチ) を誘導することが明らかとなった。また、細胞競合ニッチはドナーキメリズムを胚発生後期から上昇させることから、異種キメラ胚の初期発生を妨げないことが判明した (AMED プレスリリース²⁵)。

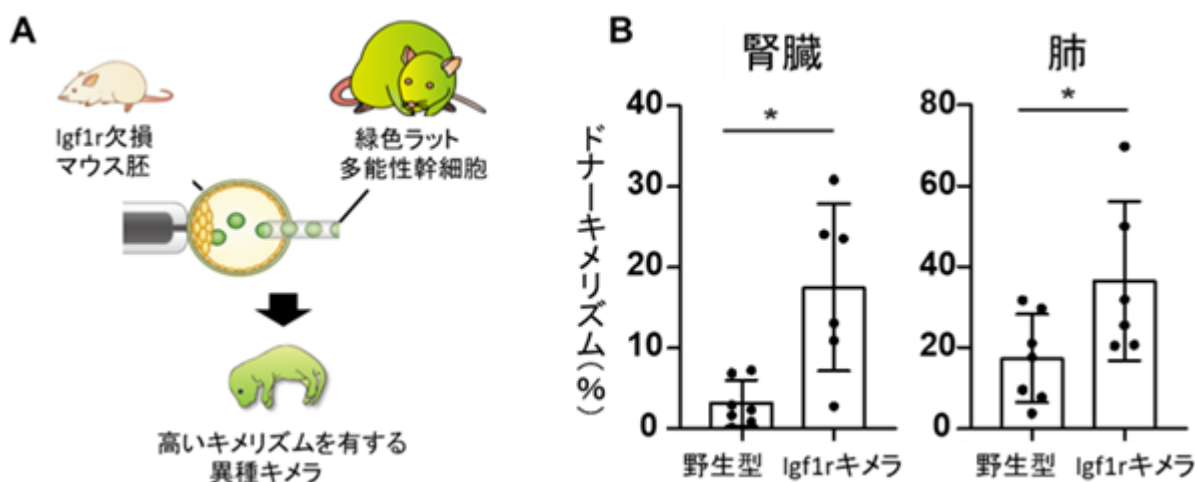


図 2-4 異種キメラ胚におけるドナーキメリズムの上昇

(A) *Igf1r* 欠損異種キメラ胚の作製模式図 (B) *Igf1r* 欠損マウス着床前胚にラット多能性幹細胞を移植して作製された *Igf1r* 欠損キメラ胚の胎生期 18.5 日における腎臓および肺でのドナーキメリズム。野生型：野生型マウス胚にラット多能性幹細胞を移植して作られた異種キメラ、*Igf1r* キメラ：*Igf1r* 欠損マウス胚に移植して作られた異種キメラ。

²⁴ Cell Stem Cell. 2021, 28(1):141-149. e3. doi: 10.1016/j.stem.2020.11.019

²⁵ https://www.amed.go.jp/news/release_20201229.html

2.3 プロジェクト参加研究者の活動状況

中内は、本プロジェクト期間中から科研費新学術領域研究「循環極少数細胞を標的とする閉鎖系高速細胞解析分離装置の開発」、基盤研究(A)「骨髄造血幹細胞ニッチの構造と機能の解明」、および JST SICORP (3 年目に AMED 戦略的国際共同研究プログラムに移管)「正常造血および血病における幹細胞性とエピジェネティクス」、プロジェクト終了後は、AMED LEAP「発生原理に基づく機能的立体臓器再生技術の開発」、科研費基盤研究(A)の「アミノ酸による造血幹細胞制御と新規治療法の開発」および「マウス造血幹細胞体外増幅系を用いた幹細胞性・加齢・発癌機構の解析」、基盤研究(S)の「造血幹細胞体外増幅系を用いた幹細胞性・加齢・発癌機構の解析」、AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「動物生体内環境を利用した移植用ヒト臓器の開発」等大型研究費を獲得し、再生医療の臨床応用を実現させるための幹細胞研究を発展させ続けている。中内は、本プロジェクト発足時には東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター教授であったが、2008 年に東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター長に就任した。2014 年からは米国スタンフォード大学幹細胞生物学・再生医療研究所教授を兼任し、米国 NIH や California Institute for Regenerative Medicine (CIRM) より大型競争的資金を獲得している。2022 年に東京大学を定年退官後、東京医科歯科大学高等研究院特別荣誉教授に就任し、日米両方の研究チームを率いて臓器再生の研究を続けている。発明の事業化も積極的に行っており、前述した通りベンチャーも 4 社設立している。

大動物研究グループのグループリーダーであった長嶋は、明治大学農学部教授を継続し、2011 年に明治大学バイオリソース研究国際インスティテュート所長に就任した。明治大学バイオリソース研究国際インスティテュートにおける遺伝子改変ブタ作出技術の事業化を目的に株式会社ボル・メド・テックを設立し、臨床応用を目指した研究を展開している。

小動物研究グループのグループリーダーであった山口は、本プロジェクト発足時には理化学研究所研究員であったが、終了後東京大学医科学研究所助教となり、2021 年に東京薬科大学生命科学研究部教授に就任した。再生医科学研究室を主宰し「多能性幹細胞からの臓器創出と再生医学への応用」をテーマとして研究に取り組んでいる。

小動物研究グループの研究員であった山崎は、東京大学医科学研究所助教を経て、現在、筑波大学トランスボーダー医学研究センター教授となっている。研究費も科研費若手研究(A)の「造血幹細胞の未分化性を維持する人工骨髄微小環境の構築」、「骨髄微小環境における造血幹細胞の時間的動態解析」、基盤研究(B)の「アルブミン機能を代替える化学物質における造血幹細胞への機能解析と応用」、AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラムの「生体外におけるヒト iPS 細胞由来造血幹細胞の増幅技術開発」、「造血幹細胞の医学への最新技術強化」等を獲得し、幹細胞治療に向けた基礎研究を推進している。また、造血幹細胞による臨床応用を目指すセレイドセラピューティクス株式会社の共同創業者であり、サイエンティフィック・アドバイザーに就任している。

本プロジェクト発足時には、東京大学医科学研究所の大学院生であり、小動物研究グループの研究補助員であった小林は、英国ケンブリッジ大学ガードン研究所への留学を経て、2017 年より生理学研究所行動・代謝分子解析センター遺伝子改変動物作製室の助教となり、2021 年に、同准教授に昇進し、東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センターの特任准教授を兼任している。小林は、科研費新学術領域研究（研究領域提案型）の「新規キメラ作製法を用いた目的臓器の再生」、基盤研究(B)の「目的臓器作出に向けた一胚葉特異的なキメラ作製法の開発」、「ブタエピブラスト幹細胞とそのクローン胚による始原生殖細胞の遺伝子機能解析」、AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「新規キメラ作製法を用いた目的臓器の再生」、「多能性幹細胞から生殖系列への種を越えた運命決定機構の解明」の研究代表者として大型研究費を獲得している。

2.4 第2章のまとめ

上述の通り、中内はプロジェクト終了後も科研費や AMED の大型研究費を獲得し、さらに米国スタンフォード大学幹細胞生物学・再生医療研究所にも研究拠点をもち、米国でも大型予算を得て、本プロジェクトの研究成果を大きく展開させている。プロジェクト終了後の発表論文は 146 報、特許出願は国内 14 件、海外 14 件に達している。発表した論文の被引用数の多さからも、研究内容が国内外から高く評価されていることが解る。一方、iPS 細胞を用いた再生医療の臨床応用を目指すベンチャー企業を設立し、研究成果を社会実装に結び付ける活動を積極的に推進している。また、参画研究員の多くが昇進を果たし、幹細胞研究の発展に貢献している。

することに成功したことから、「動物体内でヒト臓器を作る」という夢が現実味を帯び、多くの研究者によって胚盤胞補完法による心臓、肺、眼球、胸腺、脾臓、腎臓、副甲状腺、肝臓、骨格筋、生殖器官等様々な臓器の作出が試みられている。また、コモンマーモセット、カニクイザル等の霊長類やウサギ、ヤギ、アマミノトゲネズミ等哺乳類だけでなく、ゼブラフィッシュ、ターコイズキリフィッシュ等魚類でも胚盤胞補完の技術が応用されており、新たな実験系が多数生み出されている。一方、胚盤胞補完法の応用により遺伝子改変動物作製の効率化に成功する等、細胞工学の発展にも影響を与えている。

3.1.2 新規な理論や概念の提唱

中内は、「リンパ球を欠損する *Rag2* ノックアウトマウスの胚盤胞に、正常マウスの ES 細胞を注入すると、注入された細胞に由来するリンパ球が作られる」²⁷という報告にヒントを得て、「遺伝子改変により臓器を作ることのできないヒツジやブタなどの大型哺乳類の胚盤胞にヒトの iPS 細胞を注入することにより、ヒトの細胞からなる臓器を動物の体内で作製可能となる」と発想した。そのアイデアは前述のように現実のものとなり、この方法を実施する研究者が増加し、胚盤胞補完に関連する発表論文数も年々増加している。

3.1.3 新たな研究領域や研究の潮流の形成

本プロジェクトは「多能性幹細胞を用いてヒトの臓器を異種の動物体内で作出する」という極めて挑戦的な目標の下、異種間の動物モデルにおいて胚盤胞補完法による臓器再生の実証を目指す独創的なものであった。中内は、本プロジェクト開始後3年という短期間で、異種間キメラの作製および臓器の再生に成功し、これまでの発生生物学の常識を完全に打破した。また、この成果は動物種の生物学的特性の決定や生体内における臓器サイズの決定機構など、これまで問うことのできなかった問題の解決に道筋を与えるものであり、新たな研究分野を開拓したとも言える。さらに、ラットやブタにおける発生工学技術の発展と確立は、これまでマウスでしかなし得なかった発生生物学、疾患モデル作製を介した医薬研究に広く資するものであり、生命科学の今後の発展へつながることが期待できる。

3.1.4 共同研究（国内・海外）

中内は、本プロジェクト期間中、国内では金沢大学（平尾敦教授）、横浜市立大学（谷口英樹教授）、千葉大学（岩間厚志教授）、慶応大学（佐藤俊朗講師）、国立国際医療研究センター（大河内仁志部長）、東京大学（小川誠司教授）他、海外とはスタンフォード大学（Leonard A Herzenberg 教授）、独国ウルム大学（K Lenhard Rudolph 教授）他、多くの共同研究が行われた。プロジェクト終了後も、国内では、京都大学（江藤浩之教授）、順天堂大学（小松則夫特任教授）、全国農業協同組合連合会飼料畜産中央研究所（普川一雄室長）他、海外と

²⁷ Proc Natl Acad Sci U S A. 1993, 90(10):4528-32. doi: 10.1073/pnas.90.10.4528

は、スタンフォード大学 (Irving L Weissma 教授、Vittorio Sebastiano1 教授、Matthew H Porteu 教授、Vinit B Mahaja 教授)、コロンビア大学 Irving 医療センター (Wellington V Cardoso 教授)、英国ウェルカム・トラスト・サンガー・インスティテュート (Pentao Liu 教授)、キングス・カレッジ・ロンドン (S Tamir Rashid 教授)、ケンブリッジ大学 (Azim Surani 教授、Austin Smith 教授) 他多数の共同研究を展開している。また、本プロジェクトの参画研究者とも連携して研究を継続している。

3.2 社会経済への波及と展望

3.2.1 ヒトの臓器を動物の体内で作出する

本プロジェクトの、究極の目標は「患者自身の細胞に由来する iPS 細胞からブタ体内で作製した臓器を患者に移植する」ことである。中内は、再生した臓器を移植する際の課題であった動物由来の血管への解決策を見出し、さらには、キメラに寄与するブタ等大動物の iPS 細胞を樹立するための基盤技術を開発するなど、臨床へ応用するための技術的な課題を次々とクリアしてきた。移植治療を目的とした「ヒト臓器を異種動物の体内で作出する」という目標には、動物性集合胚 (特定胚) を用いることから、文部科学省の「特定胚の取扱いに関する指針」を遵守した形で進めなければならない。異種間キメラの作製に関わるガイドラインの改正といった社会的問題、安全面やコスト面での問題等高いハードルが存在していたが、2019 年 7 月 24 日文部科学省の専門部会が iPS 細胞を使って動物の体内でヒトの臓器を作る中内らの研究計画を了承²⁸、8 月 21 日ついに文部科学相が承認した²⁹。これにより、臨床応用に向けた基盤研究が飛躍的に加速することが予想される。

大動物研究グループリーダーであった長嶋は株式会社ポル・メド・テックを設立し、医療用ブタを利用した臓器移植・再生医療の実現を目指している。「ヒトへ移植可能な臓器・組織を次世代再生医療等製品として製造・販売し、世界の医療と人々の健康に貢献する」ことをミッションとして掲げ、この目的の早期実現のため、1) 体細胞クローニング技術による遺伝子改変ブタの創出、2) 医療用指定病原体フリーブタの開発、3) ヒト iPS 細胞等用いたヒト化臓器作出技術を基盤として、医療用に開発された高付加価値ブタを創出・利用し、製品を安価・安定に供給する革新的ビジネスを展開している³⁰。

3.2.2 移植医療への応用

現在、臓器移植は「病気や事故によって臓器の機能が低下し、移植でしか治らない人に、他の人の臓器を移植し、健康を回復する医療」とされており、我が国において移植希望登録

²⁸ 日本経済新聞 (<https://www.nikkei.com/article/DGXMZ047715900U9A720C1CR0000/>)

²⁹ 日本経済新聞 (<https://www.nikkei.com/article/DGXMZ048832720R20C19A8000000/>)

³⁰ 株式会社ポル・メド・テックホームページ (<https://pormedtec.com/#>)

者数約 16,000 人に対して、提供者数約 110 人とドナーが圧倒的に不足している³¹。胚盤胞補完法の応用により、患者自身の細胞から作った臓器を移植することが可能になれば、ドナー不足の解消だけでなく、拒絶反応を抑制し、患者の生活の質（QOL）の向上と社会復帰に大きく貢献することができる。

慢性腎臓病で人工透析を行っている患者は 2020 年 12 月 31 日時点で 347,671 人となり³²、患者の身体的負担のみならず、国の医療費負担も患者 1 人当たり年間 500 万円におよぶ³³。人工透析に至った末期腎不全の根治法は腎移植のみであり、胚盤胞補完法で機能的な腎臓が構築され移植できれば、透析での患者の身体的負担のみならず、医療費の削減や QOL の向上等波及効果は計り知れない。

現在、中内は AMED の再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患・組織別実用化研究拠点「動物生体内環境を利用した移植用ヒト臓器の開発」および、米国 NIH の NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES における Transplantation, Tolerance, and Tumor Immunology Study Section で “Understanding the developmental xenobARRIER” の研究代表者を務め、移植の実現に向けた研究を推進している。

一方、中内は、株式会社 iCELL（アイセル）を設立し、中内の特許による iPS 細胞から胚盤胞補完法を用いて脾臓・肝臓・腎臓の再生を目指している³⁴。

3.2.3 モデル動物への応用

医学、薬学、生物学等生命科学の多くの研究において、動物実験は必須なプロセスであり、動物実験の効率だけでなく、動物愛護の観点からも最適な動物を最小限使用することが求められる。これまで、研究者はヒトでは不可能な実験を *in vitro* ではヒト細胞を、*in vivo* ではマウス、ラット、ウサギ、サル等の実験動物を用いて行ってきたが、細胞や実験動物の結果をそのままヒトに外挿することができないことに苦慮してきた。胚盤胞補完法により動物体内にヒト細胞から構成される様々な臓器を作ることができれば、ヒト疾患に対する発症機序の解明、新しい診断法、治療法／治療薬、予防法の開発、薬剤の安全性試験等に極めて有用なツールとなる。

3.3 第 3 章のまとめ

中内は、上述のように「胚盤胞補完法」という技術を基盤として、特定の臓器を異種動物の体内に作出することに成功した。このことにより、「臓器に疾患を持つ患者自身の細胞から iPS 細胞を作製→その臓器を作ることのできないブタのような異種動物の胚盤胞に注入→患者の iPS 細胞由来の細胞からなる臓器が再生→再生された臓器を患者に移植」という

³¹ 日本臓器移植ネットワーク (<https://www.jotnw.or.jp/>)

³² 日本腎臓病協議会 (<https://www.zjk.or.jp/kidney-disease/cure/>)

³³ バイエル薬品 (https://better1.bayer.jp/chojurin/learn/from_doctor/06#)

³⁴ 株式会社 iCELL (<http://www.icell.co.jp/index.html>)

画期的な移植医療への道を切り拓いた。中内は、これまでの「異種間のキメラは作れない」という定説を覆したのである。この研究領域に関する中内の学術論文は世界中の注目を集め、数多く引用され、応用研究が行われている。この中内の研究成果は、科学技術的にインパクトを与えただけでなく、ヒト患者に対する臨床応用が実現すれば、社会的・経済的なインパクトは計り知れない。現在、中内はスタンフォード大学を拠点とし、また東京医科歯科大学にも籍を置き、国際的に研究を推進している。移植医療における課題の解決に向けての期待が高まっている。