

ICORP「器官再生プロジェクト」 追跡評価報告書

総合所見

1989年にアクチビンの機能を発見した浅島研究総括の器官形成の研究は、CREST 研究領域「生命活動のプログラム」研究課題「器官形成の分子機構」(1996～2001年度)及びSORST 研究課題「多機能細胞からの器官形成」(2001～2003年度)を経てICORPによる本プロジェクトに展開され、世界的にみてもトップレベルの研究成果が発信された名実ともに我が国を代表する研究である。

本プロジェクトでは(1)ツメガエルの未分化細胞塊を用いて得られた研究成果を発展させ、マウスおよびヒトES細胞から、膵臓および腎臓領域の細胞を誘導する基盤技術の実験系の開発に世界で初めて成功した(2)マウスES細胞を培養するための完全無血清培地の開発に成功した(3)心臓特異的に発現する新規遺伝子XHAPLN3を同定し、ヒアルロン酸マトリックスの心臓形成における重要性を明らかにした(4)マウスES細胞において未分化状態特異的に発現するタンパク質の網羅的なプロテオーム解析を行い、新規のタンパク質因子を多数同定するとともに、クロマチン関連タンパク質が未分化状態特異的に発現する主要なタンパク質であることを明らかにした(5)17種類のヒトES細胞株を網羅的に解析し、ヒトES細胞の分化能には株間で著しい違いがあり、分化しやすい臓器の種類も異なっていることを明らかにした、など数多くの成果が得られた。

本プロジェクト終了後、浅島研究総括は独立行政法人産業技術総合研究所(産総研)に新設された幹細胞工学研究センター長に就任し、産総研における幹細胞研究を牽引している。グループリーダーの伊藤、栗崎、原本も産総研に移籍し、プロジェクトの成果を基にして体性幹細胞やiPS細胞の標準化に取り組んでいる。

一方、共同研究の相手先であったハーバード大学のMelton研究総括は、本プロジェクト終了後ES細胞から中胚葉を経て膵臓前駆細胞へ分化させる低分子化合物を見出し、更に、肝臓や脂肪細胞から膵β細胞再生に関わる新たなホルモンを発見した。これらの成果は、糖尿病の新たな治療薬開発に役立つ重要な知見である。また、ごく最近では、ヒトES細胞やiPS細胞からグルコース濃度依存的にインスリンを産生する膵β細胞の大量生産に成功し、I型糖尿病の細胞医薬品への道を開き、世界的な注目を集めている。

浅島研究総括が、器官形成における機能を発見したアクチビンは本プロジェクト及びその後の研究の発展により単に両生類の未分化細胞のみならず、マウスやヒトのES/iPS細胞の分化の最初の重要な共通の分化誘導因子となっている。本プロジェクトの研究成果は、マウスES細胞、マウス個体を用いた研究だけでなく、ヒトES細胞、iPS細胞を用いた器官形成研究にも応用され、体軸幹細胞を経由してマウス腎臓前駆細胞をつくる方法が確立され三次元の腎臓組織である糸球体と尿細管をつくることが報告されている。また、iPS細胞を用いた研究では、腎臓の元になる中間中胚葉細胞群が90%以上の高効率で生成される等の成果に発展している。

また、本プロジェクトに参加した研究者は現在のiPS細胞や再生医療の中核となる研究

者として研究をリードしており、本プロジェクトが多く の若手研究者に飛躍の機会を与えたことも特筆される。

以上のように、本プロジェクトの研究成果は、その後の間葉系幹細胞などの体性幹細胞や ES/iPS 細胞研究における分化誘導技術の確立をもたら し、幹細胞生物学、再生医学の興隆に非常に大きく貢献したと言える。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

1.1 プロジェクト終了後の研究の継続、発展

本プロジェクトでは、マウス ES 細胞を培養するための完全無血清培地の開発に成功し、膵臓および予定膵臓領域の細胞を誘導する実験系の開発に世界で初めて成功した。また、心臓特異的に発現する新規遺伝子 XHAPLN3 を同定し、さらにマウス ES 細胞において未分化状態特異的に発現するタンパク質の網羅的なプロテオーム解析を行い、クロマチン関連タンパク質が未分化状態特異的に発現する主要なタンパク質であることを明らかにした。

本プロジェクト終了後、浅島研究総括は産総研に新設された幹細胞工学研究センター長に就任し、産総研における幹細胞研究を牽引している。グループリーダーの伊藤、栗崎、原本も産総研に移籍し、プロジェクトの成果を基にして体性幹細胞や iPS 細胞の標準化に取り組んでいる。

浅島研究総括らは両生類の各臓器の形成過程の全体像をほぼ描き出し、分化と器官形成に係わる新たな遺伝子を 30 個以上同定した。また浅島研究総括を中心に伊藤らは、本プロジェクトにおける両生類の研究を総括し、心臓については器官形成に関与する遺伝子の系統図を作成した。さらに両生類での知見を活かして研究の主たる対象は哺乳類へ移り、転写因子 Pdx1 遺伝子を利用した糖尿病マウスの治療、腎臓形成遺伝子 Dullard の機能解明など、マウスやヒトにおいて幅広い研究が展開されている。また、京都大学 iPS 細胞研究所に移籍した長船は、成長因子と低分子化合物を組み合わせ、腎臓の元になる中間中胚葉細胞を高効率に作製する技術を確立した。

一方、共同研究の相手先であったハーバード大学の Melton 研究総括は、本プロジェクト終了後ヒト ES 細胞から中胚葉を経て膵臓前駆細胞へ分化させる低分子化合物を見出し、更に、肝臓や脂肪細胞から膵β細胞再生に関わる新たなホルモンであるベータトロフィンを発見した。ごく最近では、ヒト ES 細胞や iPS 細胞からグルコース濃度依存的にインスリンを産生する膵β細胞の大量生産に成功し、I 型糖尿病の新しい治療法を目指した細胞医薬品への道を開き、世界的な注目を集めている。

以上のように、本プロジェクトの器官形成に関わる研究は、その後の体性幹細胞や ES/iPS 細胞研究における分化誘導技術の確立につながり、再生医療の基盤研究として非常に重要な位置を占めている。

1.2 相手国チームとの交流の効果

本プロジェクトは、浅島研究総括がハーバード大学の Melton 研究総括との共同研究を構築するにあたって役割分担を明確にし、日本側は両生類とマウス、米国側はヒト ES 細胞を

担当することにより、情報と技術を補完しながら進展した。このような役割分担は過剰な利益相反を排除し、双方にプロジェクトの最大限の恩恵をもたらしたと考えられる。本プロジェクトで行われた共同研究の枠組みは、他の国際共同研究のみならず、国内の共同研究の組み方についても勘案すべきことであり、今後の共同研究の進め方において教訓を残した。

また 2009 年に日本で開催された国際シンポジウム (Symposium of ICORP Organ Regeneration Project 2009 at Tokyo) は、内外の主要研究者が一堂に会し、iPS 細胞研究の隆盛期とも重なり 1,000 名以上の参加者で成功を収めた。この分野に大きな影響力を持つ Melton 研究総括との共同研究が、研究の具体的成果の交流のみならず、若い研究者の派遣、合同会議、合宿など、我が国の若い研究者に世界の研究をリードする研究チームとの交流のチャンスを与えたことは、プロジェクト終了後、直接、間接に大きな効果をもたらしている。

2. 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的な効果・効用及び波及効果

2.1 科学技術の進歩への貢献

本プロジェクトは、日本側の研究総括である浅島研究総括の両生類を用いた基礎的および基盤的な研究の成果を、マウスやヒト ES 細胞を用いた器官形成の研究に応用するという、「基礎研究と応用研究の橋渡し研究」であり、その後の器官形成研究と幹細胞研究の発展に大きく貢献したと考えられる。

両生類を用いた研究では、各種臓器から器官形成に係わる遺伝子が網羅的にスクリーニングされて新規遺伝子が多数発見され器官形成を行うために必須な遺伝子が同定され、マウスやヒト ES 細胞からの器官形成研究に応用されている。特に心臓と腎臓については器官形成に関与する遺伝子の系統図が提示され、これをベースに「心臓および腎臓器官形成のロードマップ」が作成されている。

本プロジェクトの研究成果は、マウス、ヒト ES 細胞だけではなく iPS 細胞を用いた器官形成研究にも応用され、体軸幹細胞を経由して腎臓前駆細胞をつくる方法が確立され三次元の腎臓組織である糸球体と尿管をつくることが報告されている。また、iPS 細胞を用いた研究では、腎臓の元になる中間中胚葉細胞群が 90% 以上の高効率で生成される等の成果に発展していると同時に、ヒトの腎疾患の原因究明に結びついている。

2.2 応用に向けての発展

本プロジェクトで得られたヒト ES 細胞 17 株の分類に関する結果は、ヒト ES 細胞から種々の臓器を分化誘導させる時の基盤データとなっており、ある臓器を分化誘導する時には、その臓器の分化特性を有した ES 細胞が優先的に使用されるようになってきている。

また、本プロジェクトの成果である器官形成のメカニズム解明や幹細胞の分化誘導方法の確立は、ヒト幹細胞を用いた再生医療を目指した応用研究に大きく貢献した。殊に膵臓 β 細胞再生研究では本プロジェクトの成果が基盤となり、ハーバード大学の Melton 研究総括らは臨床応用の段階まで研究を推進している。また神経幹細胞からのインスリンの発現

と糖尿病治療への利用、ベータトロフィンの発見と糖尿病治療への新たな利用、さらにプロジェクト後半の2006年にiPS細胞が登場し、再生医療や創薬に向けた期待が一気に高まったことは本プロジェクトによる研究成果の発展が大きく寄与している。

また、本プロジェクトに参加した若手の研究者がこの分野をリードする研究者に育って活躍していることも、この分野の研究の原動力となっている。このように、本プロジェクトは再生医療研究や幹細胞研究に大きな波及効果を及ぼしているといえるが、さらに社会的・経済的に波及効果を生み出すためには、産業界も巻きこんだ実用化研究をより強く推進する必要がある。

2.3 参加研究者の活動状況

本プロジェクトに参加した多くの研究者は、現在、日本において指導的立場で研究を展開しており、本プロジェクトで培った研究成果を更に発展させ、腎臓、膵臓をはじめとする臓器の再生医療研究の最先端を走っている。産総研の道上、伊藤、栗崎らは、プロジェクト後に11件の科研費を獲得して独立して研究を推進している。また、本プロジェクトによりMelton研究室に留学した長船は、その後、京都大学iPS細胞研究所に移り、「さきがけ」研究者に採択された後、京都大学教授に就任しiPS細胞分野の中心的研究者として活躍している。

このように、本プロジェクトに参加した研究者が現在のiPS細胞や体性幹細胞などの再生医療の中心的研究者として成長し、当該分野の研究をリードしていることは人材育成の面においても本プロジェクトは大きな役割を果たした。

3. その他

(1) ICORPの意義

ICORPは、国際共同研究事業として本プロジェクトも含め大きな研究成果を挙げてきた。これらの共同研究プロジェクトは、互いの研究総括により実施されたものである。本プロジェクトでは日本側は両生類、マウスを用いた器官形成研究を、相手方の米国側はヒトES細胞を用いた器官形成研究を実施し、既に述べたように大きな成果を挙げてきた。また本プロジェクト実施中はもちろんのこと、終了後から現在も若手の研究者が次々と継続してハーバード大学で研究しており、国際共同研究は大きな発展につながっている。今後、本プロジェクトの様な研究者間の共同研究をさらに発展させ、研究組織間の共同研究へと枠組みを拡大させることによりICORPが継続的な国際共同研究に貢献できるのではないかと考える。近年、我が国は他国と比較して国際共同研究が少ないことが指摘されているが、そのことが日本の研究力の低下の原因の一つとなっていると思われる。我が国の研究力の強化のためにも、本プロジェクトの研究の仕組みを組織間の共同研究に発展させる新たな仕組みの導入を期待したい。

(2) 今後の研究推進への提言

ICORP、ERATO、CREST等の大型研究費によるトップダウン型の研究プロジェクトは大きな

研究成果を挙げるために有効であり、重要な仕組みである。一方で、若手研究者に対する研究プログラムとしては「さきがけ」があり、若手研究者の育成に必要な不可欠な研究費を提供しているが、一定期間に公募される研究分野には限りがあり、様々な研究分野の優れた若手研究者が、必ずしも必要な時期に支援を受けられる訳ではない。本プロジェクトでは研究総括の方針に従って若手研究者が海外の研究者やCREST研究領域「iPS細胞」の研究者と交流することにより大きく成長した。そこで、若手支援の一つの方策として、ICORP、ERATO、CREST等の大型研究費を持つプロジェクトの研究総括や採択された研究代表者に、その研究費の枠組みの中で、学内外の若手研究者をPIとして雇用することを義務付け、教育することを提案したい。なぜなら、若手研究者の育成のためには、研究費が必要であることはもちろんであるが、優れたメンターによるアドバイスは常に必要である。ICORP、ERATO、CREST等の大型研究費を持つプロジェクトでは、確実な技術の習得、ディスカッション、セミナーにおける研究者同士の交流などにより相乗効果を生み出しており、そのような体制が十分確立できると考えられるからである。優れた研究を発展させる若手研究者の育成をICORP、ERATO、CREST等の大型研究費を持つプロジェクトの中で実施することにより将来を担う若手研究者が大きく成長できると思われる。また、昨今、海外留学する若手研究者の数が大きく減っている中で、本プロジェクトは若手研究者に海外研究機関への短期の派遣から長期の留学、海外研究者との合宿、国際的な研究集会の開催などさまざまな形で直接海外の第一線の研究者・研究内容に接する機会を与えた。海外の一流の研究室で研究し、討論し、交流したことによってその後大きく才能が伸びている事例は本プロジェクトにおいて非常に多い。従来型の海外留学という形をとるのが困難である若手研究者に、本プロジェクトで実現されたような海外研究者との交流を実現する仕組みが一般的になることがのぞまれる。

以上