

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：脊椎動物の多能性細胞からの器官・組織形成

2. 研究代表者：浅島 誠（東京大学大学院総合文化研究科 研究科長）

3. 研究内容及び成果：

胚発生の胞胚期のアニマルキャップ（未分化細胞塊）にアクチビン処理細胞と未処理細胞を混合することによって、新しく血管系および高頻度に拍動する心臓をつくることに成功した。このことによって、VEGFなど既知の因子の他に血管形成や心臓形成に関与する新規の遺伝子などもみつまっている。また一方、未分化細胞から軟骨をつくることも成功した。特に顎骨をつくることができたため、長期培養によってアミロゲンなどを発現することができたので、歯形成も一部できることを示した。未分化細胞から出来た眼球や心臓の生体への移植にも成功した。また、マウスのES細胞を用いて、新しいモルフォジェンによって、高率にかつ多数の心筋細胞、脂肪細胞や平滑筋などの分化が可能となった。このとき、Nkx-2.5や心筋特異的なC-ミオシンなどの遺伝子の発現やタンパク質も存在していることを明らかにした。また、このような未分化細胞の各臓器形成に関すると思われるTGF- $\beta$ 系とWnt系のシグナル伝達系に関して、新規の遺伝子であるELL遺伝子と29B遺伝子をクローニングし、その働きを明らかにした。

4. 事後評価結果：

4-1. 外部発表、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果

この研究は、両生類（Xenopus）における未分化細胞を分化させる系をほ乳類（マウスやヒト）において作成することを意図していたが、研究期間中に、達成されたとは言い難い。両生類と同様の分化のコントロールをほ乳類（マウス、ヒト）についても行う予定であったが、結局、発表のみで in press までには至らなかった。この研究が本当に成功すれば、Nature クラスの超一流国際誌に出せる筈である。主目的以外の研究が通常国際誌に載るだけでは満足とは言い難い。特許については、Xenopus での眼球移植について日本特許を1件出願し、マウスのES細胞を用いた誘導系については特許申請を行う準備段階に留まっていた。研究体制については職員が少ない部分を学生で補い、工夫していることは窺われる。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

この研究テーマについては、代表者も言っているように、分化のメカニズムを知る上でも、細胞治療を行う上でも極めて重要な仕事である。ほ乳類における分化の決定を自由にプログラム出来る系は、国内外で成功してない。このグループもその点では抜きん出た成果を発表するに至らなかった。研究成果の科学的・技術的インパクトについては、現時点で

は、両生類 (Xenopus) における研究では、通常程度に進んでいるとしかいえない。

両生類では、レチノイン酸やアクチビンの濃度変化でかなり分化を支配できたが、哺乳動物では、これら2つの物質だけで十分なのであろうか？ 現象を絞って、他の分化因子を探索する必要があるのではなかろうか？ また、ヒトの ES 細胞を臓器再生のために用いることは、倫理規制もあって、その扱いはマウス以上に問題であり、慎重な対応が求められると思われる。

#### 4 - 3 . 総合的評価

問題の困難性を予期しながらも、一部、マウスES 細胞からいくつかの組織や器官を作っているが、まだ途上であったと考えられる。新しいアプローチを含めた着実な研究方向の開拓が望まれる。SORSTでの2年間では、マウスやヒト ES 細胞を扱える研究者を集め、実験設備の整備などにかかなりの時間を要したが、哺乳類での見るべき研究成果は一部であるので、それらを早期にまとめ、次の発展に更なる努力が必要である。それらの成果に更に大きな改良を加えて、2004年4月からの ICORP でのプロジェクトでは、日本の臓器再生分野の研究を代表して、ハーバード大学医学部と国際共同研究を行うとのことなので、大きな成果を期待したい。