

## さきがけ研究領域「iPS 細胞と生命機能」

### 追跡評価報告書

#### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

さきがけ「iPS 細胞と生命機能」（以下、本さきがけ研究領域）では、戦略目標「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作製・制御による革新的医療基盤技術の創出」のもと、細胞のリプログラム過程における分子生物学的機構に基づく、リプログラミング技術の高度化・簡便化の研究が行われた。また、この研究を通じて、患者由来の体細胞などからモデル細胞を構築し、疾患発症機構の解明や新規治療戦略、薬剤副作用の検出方法などの基盤技術を構築する目的で研究が進められ、多くの研究成果をあげた。

これらの研究成果は、本さきがけ研究領域終了後も発展、深化されているのみならず、ヒト iPS 細胞を安定化させる技術の開発、既存の iPS 細胞より未分化で安定しているナイーブ型 iPS 細胞の開発、ヒト iPS 細胞から様々な臓器への誘導、iPS 細胞を駆使する疾患発症機構の解析やヒト疾患モデルの構築、創薬研究に活用される技術等に展開された。

特に注目すべき研究成果としては、ヒト iPS 細胞から腎組織や胆管の作製に成功した長船の成果、ナイーブ型ヒト iPS 細胞を樹立し、培地や培養方法を開発した高島の成果、ダイレクトリプログラミングの手法を用いたヒト血管内皮細胞から肝前駆細胞の作製に成功した鈴木らの成果、脳科学研究のモデル動物として活用される遺伝子改変マーマーモセットを開発した佐々木の成果、センダイウイルスベクターによる iPS 細胞作成法を開発した房木の成果等が挙げられる。

また、本さきがけ研究領域とともに、iPS 細胞等の研究を加速し、臨床応用に結びつく成果を得る目的にて研究課題 1 件のみにて実施した JST-CIRM(カリフォルニア再生医療機構)共同研究プログラム（以下、CIRM プログラム）も追跡評価対象となっており、そのプログラム終了後の研究成果としては、マーマーモセットの損傷脊髄モデルを用いた細胞移植の至適時期の検討、移植治療用神経幹細胞の造腫瘍性評価系としての脳移植の検討、次世代シーケンサーを用いた脊髄損傷に対するヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植の安全性の検討、有効かつ安全なヒト iPS 細胞由来神経幹細胞の条件の解明の 4 つの研究が挙げられる。

論文については、本さきがけ研究領域の研究期間中にインパクトファクターの高い論文雑誌を含む 238 報の論文が得られ、研究期間終了後の発展論文として 343 報（そのうち 125 報は責任著者）が発表されている。研究期間中に比べ研究終了後の論文発表が多い長船、佐々木、堀田、渡部、山田は、その内容が臨床に近く実用化につながる基礎研究であったことを表していると思われる。なお、この中でも堀田、長船は被引用数 Top10%以内の論文を発展論文として数多く発表している。

特許については、本さきがけ研究領域の研究期間中に国内出願数 20 件(海外 9 件)、国内登録数 10 件(海外 6 件)であったのに対し、研究終了後は国内出願数 55 件(海外 43 件)、

国内登録数 11 件(海外 9 件)と出願数が大きく増加している。

また、CIRM プログラムの論文成果としては、研究期間中の成果論文が 41 報、特許出願数が国内 2 件、海外 2 件ですべて特許登録されており、研究終了後の発展論文が 37 報（うち 5 報が TOP10%以内の論文）、特許出願数が国内 1 件（審査請求中）である。論文数、特許数という定量的評価項目からも、本研究領域終了後においても研究が発展していることの傍証が得られていると考える。

本さきがけ研究領域終了後の受賞は、文部科学大臣表彰若手科学者賞や日本学術振興会賞を含み 22 件あり、招待講演は国内外の様々な学会やシンポジウムでの講演も多く、376 件であった。研究成果に関する報道も 788 件に上り、研究者別では長船(174 件)、山田 (129 件) 及び堀田(103 件)は特に多く、社会的にも注目されている。

本さきがけ研究領域に採択された 30 の研究課題には、研究終了後も継続して研究費を獲得し成果をあげている研究課題が多い。30 名中 23 名の研究者は本研究終了後も持続して科研費などの研究費を獲得し本追跡評価時点の 2021 年まで研究を続けている。中でも鈴木、長船、山田、佐々木などは大型のものを含め多数の研究費を獲得している。また特筆すべきは 30 名中 24 名が研究期間開始時よりも高いポジションに就いており、17 名が教授（あるいは教授相当）に着任していることである（研究開始時は 1 名）。そのうち、10 名は研究期間終了後に教授に昇進するなど、多くの研究者が研究室主宰者として様々な機関で活躍しており、多様な公的研究事業においても大きな存在感を示し中心的な役割を担うに至っている。これらは、発展性のある研究を的確に選び、研究のその後の発展だけでなく、若い新進気鋭の研究者を日本の科学を推進するリーダーに育てるという成果を着実にあげたことを示すデータである。

なお、本さきがけ研究領域と CIRM プログラムから、あわせて 2 つのベンチャー企業が誕生している。

## 2. 研究成果から生み出された科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果

### (1) 研究成果の科学的・技術的観点からの貢献

本さきがけ研究領域やその後の発展研究で得られたさきがけの研究成果は、科学技術の進歩に大きく貢献した。

一つ目は、モデル細胞や組織再生における成果である。その具体例として、長船はヒト iPS 細胞からネフロン前駆細胞、腎組織、胆管等の作製に成功した。多能性幹細胞からの多種類の細胞から成るオルガノイドの作製技術は神経系組織が抜きんでおり、腎臓を筆頭に他の組織については見通しさえ明らかではない時代に開始された。着実に研究を進め、最も複雑な構造を有する腎組織を再現するまでに至り、神経系以外でも複合的なオルガノイドを作製してモデル細胞・組織を構築するという現在の幹細胞生物学分野の大きな流れの先駆

けとなるものであった。また、世界で中心となる4つの研究室の中でも長船の方法が優位な点もあり、その技術をベースにベンチャー企業を設立し、事業化（＝実際の治療開発）に早期に着手している。研究で治療を作る手法を開発しても標準治療とするためには特許のライセンスや大量生産法など出口につながらないことも多く、早くからそれを見通して開発することが必要であり、その点でベンチャー企業を設立して取り組んだことは評価できる。さらに、創薬という点でも単にその組織の細胞ができるだけでは機能が生体内と異なるため、組織を構築し、それを利用することが重要であるため、その点に取り組んだことも評価できる。

鈴木はダイレクトリプログラミングによってヒトの血管内皮細胞から腸前駆細胞や腸幹細胞を作製することに成功し、インパクトのある成果を出した。ダイレクトリプログラミングは臨床応用にはまだ遠いが、将来的には体内で再生させる治療として発展する可能性もあり、また基礎研究の分野でもさまざまな観点を提供している。

山田のエピジェネティック制御による治療法開発、本多のカニクイザルのiPS細胞とES細胞を樹立させた成果等も重要なものである。

二つ目として、iPS細胞/ES細胞の作製技術や解析技術の向上における突出した成果をあげる。荒木や山田のより遺伝子変異の少ないiPS細胞の樹立法、高い発生能力を持つES細胞の樹立、高島の培地中MEK阻害剤の量調整によるナイーブ型ヒトES細胞の樹立と維持、堀田のHLA遺伝子を欠損させた低抗原性iPS細胞の作製法、渡邊の機械学習を用いた遺伝子等の解析技術の向上などがその代表例である。さらに、永松はテロメアテロメラーゼ逆転写酵素の欠損がiPS誘導効率を著しく減少させることを発見し、八木田はマウスES細胞の分化誘導系を用いることで、初めて細胞分化と体内時計の発生メカニズムの関係を解明した。遺伝子等の解析技術の向上においては、升井は、細胞リプログラミング過程における遺伝子の働きを評価するiPS干渉法を開発し、渡邊は、ラマン散乱スペクトラルから遺伝子発現を推定する技術を開発した。依馬は、マウス着床前胚のリン酸化を可視化する手法に世界で初めて成功した。

上記の科学的・技術的貢献に加え、本さきがけ研究領域の研究者は、国内外の研究者に数多くの突出した技術の指導も行っており、世界的にも大きな影響を与えている。例えば、荒木のマウスiPS細胞の提供、鈴木のiHep細胞誘導因子ベクター一式のaddgene（非営利プラスミドバンク）への提供、山田の発がんプロセスにおけるエピジェネティクス解析手法の確立、堀江のホモ変異体ES細胞株の世界の大学への譲渡、依馬の染色プロトコルの世界的使用、高島のナイーブ型ヒトiPS細胞の10か所以上の国内外研究機関への提供があげられる。また、佐々木の標的遺伝子ノックアウトマーモセット作製技術や本多の絶滅危惧種アマミトゲネズミのiPS細胞の樹立、生殖細胞の作製も科学的重要性が高い。

なかでも、荒木が「iPS細胞は自家移植でも拒絶反応を引き起こす」という米国研究チームの研究成果を覆す結果を示したこと、山田が本研究領域で研究に着手した当初は、エピジェネティクスの解析手法もいまだ黎明期にあったが、様々な研究室と積極的に連携しながら

ら着実に研究手法を発展させ、発がんプロセスにおけるエピジェネティクスの意義に関する革新的な成果を創出し、がん研究の分野に現在に連なる潮流に技術的な面からも病態理解の面からも大きなインパクトを与えたこと、高島が開発したナীব型多能性幹細胞は、胎盤等は下胚盤胞など胚体外組織への分化能力を有しているものであり、今日の初期発生研究領域で最もホットトピックスといえるブラストイド等の技術を可能にした基盤となっていることは評価に値する。

## (2) 研究成果の社会的・経済的観点からの貢献

本さがけ研究領域は、主に医療分野に関連する基礎研究を主対象としていることから、その成果が直ちに応用に結びつくものではないが、医療に結びつく貢献、製品化された技術、新たな事業の立ち上げ等の観点から今後の社会的・経済的貢献が期待される。

疾患特異的な治療法や疾患モデル等の開発として、長船のヒト iPS 細胞からネフロン前駆細胞等を作製する方法の開発、鈴木ダイレクトリプログラミング手法により作成された肝細胞による急性肝不全の新治療法の開発、高島のナীব型ヒト iPS 細胞由来の杯体外細胞への分化法の開発とさらなる卵黄嚢や胎盤細胞の誘導、佐々木の遺伝子改変マウスセットのアルツハイマー病モデル動物としての開発などが挙げられる。

特に、長船はヒト iPS 細胞からネフロン前駆細胞、三次元尿管芽様構造、胆管様構造等を作製する方法を活用して、腎嚢胞、アルポート症候群、肝嚢胞、2 型糖尿病、非アルコール性脂肪性肝炎、動脈瘤等の血管病変等の疾患モデル作製や細胞治療の開発を行っている。これは単にこの研究領域での成果にとどまらず、それによって刺激された同分野の研究者や企業の研究開発の進展にもつながり、一つの社会的効果と考えることができる。腎臓のような複雑な臓器の再構築について最近の世界での研究の進展は目を見張るものがあるが、本さがけ研究領域がその一端を担ったことは間違いない。鈴木ダイレクトリプログラミング手法により作製した肝細胞の特徴を有する細胞(iHep細胞)は、現段階では生体肝移植しか治療法が無い致死性の急性肝不全の新たな治療法として展開する可能性があり、次世代の治療開発の可能性を世界に示すものである。

また長船や鈴木が開発した上記の細胞・組織作成技術に加え、カニクイザルの常染色体優性多嚢胞腎モデル樹立(依馬)、デュシャンヌ型筋ジストロフィー患者由来 iPS 細胞の遺伝変異修復(堀田)、iPS 細胞から“ユニバーサル”な血小板製剤の開発につながる HLA ゲノム編集細胞作製技術(堀田)、薬効や毒性面での薬剤スクリーニングなどにつながるマウス ES 細胞を用いた心臓オルガノイド作成技術の開発(李)、エピゲノム制御による新しいがんの治療法につながるエピゲノムの状態変化によるがん化の仕組みの解明(山田)なども創薬研究をはじめとする治療開発につながる成果である。

これらの基礎研究主体の研究成果の中から実際に製品化や事業化に結びついた事例が出ている。製品化された技術としては、ナীব型ヒト iPS 細胞を維持するための培地(高

島)、センダイウイルスベクターを用いた iPS 作製キット (房木) が挙げられる。事業化事例としては、長船が 2019 年に RegeNephron 株式会社 (現リジェネフロ株式会社) を設立し、ヒト iPS 細胞から作成したネフロン前駆細胞を用いた腎疾患患者に対する細胞療法の開発を目指している。岸上は株式会社紀和実験動物研究所において糖尿 DOHaD モデルマウスの生産体制を確立した。佐々木は、所属する公益財団法人実験動物中央研究所にて遺伝子改変マーモセットの受託製造事業を実施している。

他方、CIRM プログラム (中村) においては研究終了後の成果として、マーモセットの脊髄損傷モデルを用いて損傷脊髄内の微小環境を網羅的に解析することによって、脊髄損傷を治療するための至適時期が種によって大きく異なることを示し、有効かつ安全なヒト iPS 細胞由来神経幹細胞の条件解明の研究を行った。その成果として慶應義塾大学では iPS 細胞を用いた脊髄損傷治療治験が開始され、iPS 細胞を活用した脊髄損傷との再生医療、疾患特異的 iPS 細胞を活用した医薬品開発を目的とした株式会社ケイファーマ (K Pharma, Inc.) が設立された。

本さきがけ研究領域は、研究者同士の共同研究に加えて本研究領域内や国内外の研究機関、あるいは企業等との共同研究が活発に行われたことでも際立っている。長船と堀田によるゲノム編集技術を用いた疾患特異的 iPS 細胞の樹立、佐々木と依馬による我が国初のトランスジェニックカニクイザル産子の作成などがそれにあたる。アカデミアのこのような研究が呼び水となり、実用化に向けては民間の研究費を獲得して進め、さらにそこから得られる知見も含めて基礎研究の課題を見つけ科学を進展させるという好循環が期待される。現在は医療が一つの巨大産業であり経済戦争の武器であるが、ベンチャーが開発し大企業が製品を作るというアメリカ等で成立しているエコシステムに関して日本では完全に出遅れている。エコシステムを構築するためには失敗があろうとも経験を積む必要があるが、上述のように、早期にベンチャーを設立していることは経験の蓄積につながる。さらに日本の再生医療では世界と異なり基礎研究と臨床家のアカデミアが中心となって法整備も開発も行っているという特徴があり社会的・経済的に重要な点である。

iPS細胞は、これまで模倣的に動物実験しか行えなかった疾患の病態研究や治療研究が、実際の患者の細胞を使って可能となり、より疾患の本態に迫ることができる可能性をもたらしたということ自体が社会的貢献の高い発明である。その可能性を最大限に引き出すためにいかに成熟した細胞を作り、生体内の状態に近づけるかという技術開発が、本研究領域の社会的貢献の一つである。そのためには臓器を構成する個々の細胞ではなく組織を作る必要がある。組織形成により、細胞のさらなる成熟や機能獲得が可能となる。

以上より、上記の研究成果はいずれも、一時の流行に乗った研究開発の成果ではなく、中長期的に幅広い研究開発の基盤となり得るものであって、間接的な成果も含めて考えると、大きな広がりをもつ社会的・経済的意義を有するものであると高く評価される。

### (3) その他の特記すべき波及効果

本さきがけ研究領域においては研究総括の熱意の下、優れた若手研究者のネットワークが形成されたことは特筆すべき点である。本さきがけ研究領域で採択された研究者間の共同研究が多くうまれているだけでなく、異なる領域の研究者間の共同研究（トランスジェニックカニクイザル産子の作出や、体内時計と細胞分化/がん化に関する共同研究など）や産学連携での共同研究が行われるなど、本さきがけ研究領域は多様な研究者との有機的な連携の核となり、また良好な関係構築の中で共同研究を実施する研究者を多く輩出した。しかも、各人が上の世代が展開する研究に従属的な研究内容ではなく、本質的に独自性の高いテーマに取り組んでいる。言い換えれば、生命科学において一つの新しい世代を形成したといっても過言ではないだろう。

また、採択時点ではいわゆる「若手研究者」であった多くの研究者が、課題実施の中で真に自立した研究者としての力を身に付け、研究終了時よりも教授職に就くものがさらに増えている（研究期間中に6名、研究終了後に8名、合計14名が教授に昇任）。本研究領域を皮切りにマネージメントに関する訓練を積み、各分野でリーダーとして活躍し、良い成果をあげて現在は後進の指導をするという事例も多く、人材育成の面でも大きな効果があった。

本さきがけ研究領域の戦略目標は、「細胞リプログラミングに立脚した幹細胞作成・制御による革新的医療基盤技術の創出」であるが、採択時点では学問的方法論が確立していなかったり、科学的意義に関する評価が必ずしも定まっていなかったりするテーマが数多くあった。それが現時点では、生命科学の最前線ともいえるホットトピックスに繋がっているということも、強調すべき点であろう。具体例としては、佐々木の標的遺伝子ノックアウトマーマーモセット作製技術は現在脳神経科学の国際プロジェクトのキーテクノロジーの一つとなっている。

また、依馬や佐々木を含む共同研究グループは霊長類モデル動物（カニクイザルとコモンマーマーモセット）の全ゲノム配列をほぼ完全に解読することに成功し、理化学研究所において霊長類（ヒト、カニクイザル、マーマーモセット）のゲノム・遺伝子モデル・遺伝子発現の情報を含むオミックス統合データベース「D3G (Database for Drug Development based on Genome and RNA)」が整備された。これにより今後、創薬研究における有効性評価、安全性の予測・解釈への利用等、医薬品開発における新たなイノベーションにつながることを期待される。また、絶滅危惧34種アマミトゲネズミのiPS細胞の樹立、生殖細胞の作製に成功し、種の完全喪失への備えとしてのiPS細胞活用の道を開いた本多の研究成果も、当初の目標から派生した新たな展開例であろう。さらに、ダイレクトリプログラミングや、iPS細胞干渉法、ラマン散乱スペクトルによる遺伝子発現解析などは新規技術であり、各種疾患の発症機構解明にもつながることが想定され、今後の水平展開が期待される。

これらの研究成果は、研究総括および領域アドバイザーのいわゆる「目利き」としての驚くべき見識の高さと人材育成力、リーダーシップによってはじめて実現したものであると

考えられる。これまで必ずしも多くなかった幹細胞研究者を発掘し、成長を促進することで、我が国が世界における iPS 細胞研究をリードする基盤を形成したと評価できる。

以上により研究成果の発展や活用が認められ、科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果が十分に生み出されている。

以上