

# アジア圏ワクチン再生統合医科学機構の構築

実施予定期間：平成 22 年度～平成 24 年度

代表機関：東京大学医科学研究所

代表者：清野 宏

国内参画機関：SBI バイオテック株式会社、Nature Japan 株式会社

代表者：新井 賢一 (SBI バイオテック株式会社) David Swinbanks (Nature Japan 株式会社)

国外参画機関：International Vaccine Institute、AMDI, Universiti Sains Malaysia、National Health Research Institute、National Taiwan University、BIOTEC、Bio Max Institute、Seoul National University、The University of Melbourne

代表者：John D. Clements (International Vaccine Institute)、Asma Ismail (AMDI, Universiti Sains Malaysia)、Kenneth K. Wu (National Health Research Institute)、Pan-Chyr Yang, Jih-Luh Tang (National Taiwan University)、Kanyawim Kirikara (BIOTEC)、Myung Chul Lee (Bio Max Institute, Seoul National University)、John Hamilton (The University of Melbourne)

## I. 概要

免疫、ワクチン、再生の分野について、アジアの研究者と共同して三分野融合領域を創成し学術的貢献とアジア地域のニーズにあった予防と医療開発にも貢献する。東大医科研の参画グループがマトリックス的に連携し、アジア圏研究者を受け入れ、新規統合型医科学創出を進める。それを俯瞰する為に Nature Asia とともに、優れた研究を即時的に世界に紹介・共有する Web site を運営・発展させ、アジア発国際科学技術ネットワークの基盤とする。

## 1. 共同研究の内容

東大医科研の特徴ある、そして最先端の研究分野が融合し、ここにアジア諸国の研究グループを組み入れ、それぞれのニーズと特徴を生かした共同研究を同時に、かつ協調的に展開する事により、「新世代ワクチン・再生統合型医科学」というべき新しい分野の創成を目指す。その際、これまで東大医科研を中心に育んできた様々なアジア科学コミュニケーションの活動により収集した情報と人的交流ネットワークの両方を活用し、さらにこれらの活動を利用して協調的に展開する事で本提案を最大限生かしていくことを特徴とする。複数の具体的で相互に関連したテーマを連携しながら進めるが、経口ワクチン開発とその基礎研究、iPS 細胞から免疫細胞の分化と感染症、がん治療への応用、胎盤、iPS 細胞からの神経細胞分化制御技術開発とその免疫学的手法による評価などが中心になる。一方で、アジア諸国が連携する必要性が強調されているが、依然、日本を中心としたアジア圏全体の戦略的向上に繋がるようなネットワークとしての新しいコミュニティの構築の取り組みは少ない。従来型の特定の研究領域についての共同研究あるいはシンポジウムなどではカバーできないアジア地域での最新研究成果の有効な交換と世界への発信は、世界に向けてアジア研究ネットワークを構築し、効率の良い共同研究を展開するために極めて重要な点である。この解決のためアジア発信型医科学生命科学ネットワークの中核的情報発信・交換媒体として Nature Publishing Group とともにアジア各国におけるライフサイエンスの優

れた成果をリアルタイムに紹介して web サイト“Nature Asia A-IMBN Research Highlights”を開始した。本研究の一翼として同サイトの運営の基盤を確固たるものにし、同時に、研究の展開とともに、Research Highlight の将来像についての現場のニーズを汲み上げフィードバックしていく機構として、本提案で新たに組まれる国際研究グループが核となり最も効率的でかつ必要とされる形態の議論を NPG と連携して行なっていく。こうしてサイトが同新学問領域においても創成発展に並行した継続的進化することにより真の研究ネットワーク構築を実現し、更なる展開についての検討・推進を行なっていく。

## 2. ネットワーク構築の実現可能性

本研究により、初めて横断的領域の研究者ネットワークが構築され、これによる大きな波及効果が期待される。Nature-Asia Research Highlight サイトがこれまでの種々のアジア圏ネットワーク実現を目的としたコミュニケーションシステムの中核的存在になり基盤を支える事により、様々なレベルでのネットワーク構築への大きな推進力となると同時に、世界へのアジア圏での研究、開発成果の発信の窓口としての重要な役割を果たす事が期待される。

我々はアジア地域での研究成果の戦略的発信、というカテゴリでの情報提供の仕組みがこれまで存在していなかった事に着眼し、A-IMBN と Nature Publishing Group (NPG) の一員である Nature Asia と共同してアジア各国におけるライフサイエンスの優れた成果をリアルタイムで紹介して web サイト“Nature Asia A-IMBN Research Highlights”

(<http://www.natureasia.com/A-IMBN/index.php>) を開始した。テスト形式で 2006 年より約 1 年近くの試行期間を設けた後、本格的な運用を 2007 年 11 月より始めた。このサイトは、アジア、オセアニア地区の Advisory board (約 30 名) と editorial board (8 名) メンバーに、最新の優れた国際誌にアジア、オセアニア地域の研究グループから発表された論文で注目すべきものを紹介してもらい、これを NPG に所属する Writer が 200 語の英文のハイライトとして、その論文で提供された新しい概念や注目点について紹介文を書き、Nature が運営するサイトに随時発表していくという形態をとっている。このサイトの購読は無料で、すでにアジア、オセアニア諸国から発表された論文について 300 以上のハイライトが紹介され、そのうち 30% 近くが我が国から発表された論文である。このサイトの閲覧者は当初期待していたアジア各国のみならず、全世界に広がり (2009 年末時点で世界 150 ヶ国、4000 の異なる場所より閲覧されている)、この試みがアジア間での情報交換のみならず、世界への情報発信の場として極めて有効であることが示された。予備的な運用期間が極めて順調に進んだが、本研究「新世代ワクチン・再生統合型医科学」という新領域での成果発信の場として本研究計画の一翼として同サイトの運営の基盤を確固たるものにするると同時に、同サイトが新学問領域の創成発展に並行した継続的に進化することにより次の展開についての検討・推進の母体となっていく事が本提案の実施にとって極めて重要である。

研究グループメンバーも加わり、Nature-A-IMBN Research Highlight についてその運用と将来像について、「新世代ワクチン・再生統合型医科学」の創成も含めてその情報発信と交換の場としての有用性も含めた検討グルー

ブを立ち上げる。新たな研究領域の立ち上げには、アジア地域での研究の動向の情報が必須であるが、これを研究に関わるすべての者が簡単にそして費用の負担無く得られるシステムは必須で、研究遂行上で Research Highlight は重要な役割を果たす事が期待される。研究の展開と共に、Research Highlight の将来像についての現場のニーズを汲み上げフィードバックしていく機構として、本提案で新たに組まれる国際研究グループが核となり最も効率的でかつ必要とされる形態の議論をNPG, A-IMBNと連携して行なっていくことが期待される。

より研究に根ざしたネットワーク構築の背景として、A-IMBN(アジア太平洋分子生物学ネットワーク Asia-Pacific International Molecular Biology Network)がある。A-IMBN は 1997 年に EMBO(European Molecular Biology Organization)の協力をえて、アジア、オセアニア領域の研究者、コア研究所によりなる分子生物学研究者を中心としたネットワークを設立した。初代表は新井賢一で現在は約 280 名の研究者、15 研究所で構成され、今回の提案に加わるすべての研究施設はこのネットワークに参加している。平成 13-15 年度の科学技術振興調整費で現在の活動の基盤となる体制を整えた。アジア分子生物学機構(AMBO)技術コースの共同開催、EMBO 高等技術コースの共同開催、などは現在も続く重要な技術移転の活動である。2003 年、APEC 第 13 回産業科学技術ワーキンググループ、2004 年第 4 回 APEC 科学大臣会議にて、A-IMBN の提案する e-IMBL(Electronic International Molecular Biology Laboratory) が認められ、助成を受けている。一年一回年会、運営会議が行なわれ、アジア、オセアニア地域での連携のあり方、ニーズについて議論を重ねている。この場が、ネットワーク構築の背景として、議論の場を定期的にあたえ、構築されるネットワークの成果の発表、新たなネットワークの発展について重要な役割を果たす事が期待される。また、清野を中心とする東大医科学研究所とソウル国立大学分子生物学遺伝学研究所は 1994 年より、毎年合同シンポジウムを開催して、密接な交流を行ってきた。この過程で、国立台湾大学医学部、中国科学院なども加わり東アジアシンポジウムとして発展し、単なる研究成果交換に留まらず、アジアにおける有効なネットワーク作りについて議論を重ね、2009 年第 16 回シンポジウムでは、今回の提案にいたる議論の重要な場を提供した。さらに清野は「粘膜免疫学に立脚したワクチン開発」を共通の課題としてアドバイザーや協同研究者として IVI とは深い科学的交流を進めている。さらに IVI が毎年アジア地域を含めて世界に向けて定期的に毎年開催しているワクチン開発研究講習会に講師として招聘され参画している。本年も 5 月中旬に開催される予定である。A-IMBN 年会にも定期的に参加している。新井は、タイ政府、マレーシア、台湾政府などの招きにより、アドバイザーとして本申請参加機関に毎年一回以上訪問し、感染、がん、再生研究についてのアジア戦略について議論を重ねてきた事など、これまで育んできた様々なチャンネルを生かし、新たな切り口の

ネットワーク構築が着実に進展する事が期待される。

### 3. 本制度により取組を支援する必要性

本提案の取り組みは開発途上にある先端技術での研究開発協力であり、単なる先端の技術の移転ではないため、すでに確立した技術の移転を目的とした ODA を初めとするプログラムではカバーされない。また多国間での共同研究であるため種々の 2 国間研究支援、さらには融合領域を目指しているため、個々のすでに確立された研究領域を対象とし仕組みではカバーされない。

### 4. 継続性

本提案で行われる研究テーマは研究期間に基盤が確立された後、東大医科研、各参画機関でさらに発展継続されることが期待される内容であり、さらに派生したテーマとして、新たな共同研究へと展開する事が期待される。また本提案の特徴の一つであるこれまで構築してきた様々なネットワークを生かし、相互作用により活用していく事で、継続発展の期待は高い。Nature-Asia Research Highlight については、3 年間の本研究期間にそのよい必要とされる形態を十分なニーズのデータの解析により検討し、終了後はその検討に基づいて、各国の政府あるいは国際的な機関による公益性の高いサイトとして発展継続し、同時にアジア初の Nature 誌として NPG 単独で商業誌として発展継続する事などが期待されている。

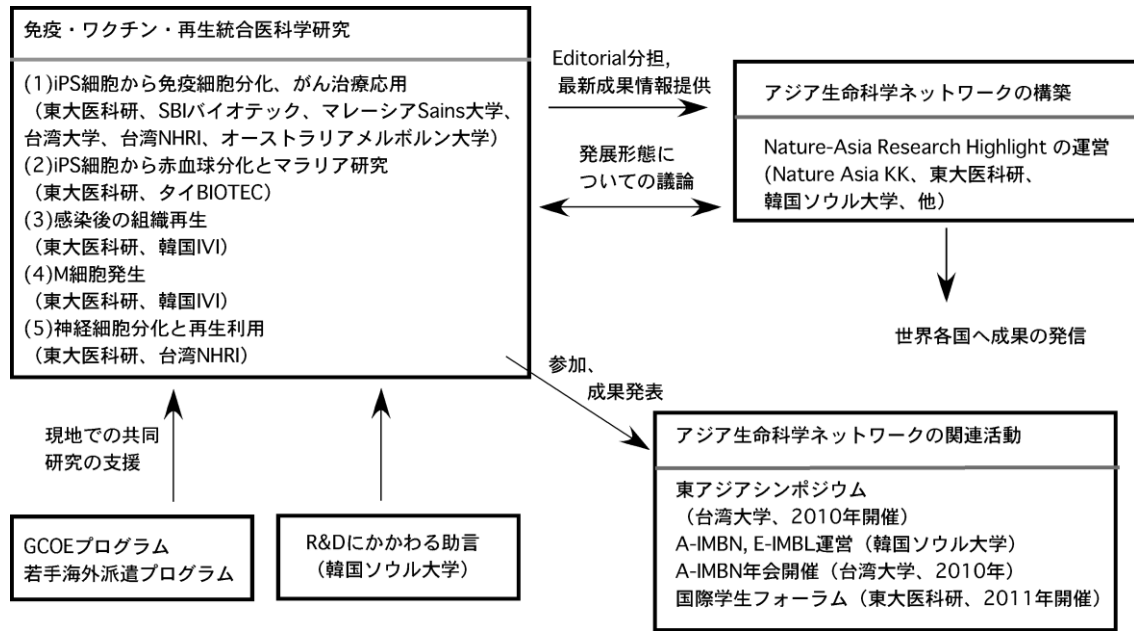
### 5. 相手国・地域との政府レベルでの協力関係の強化・構築への発展性

A-IMBN 活動は APEC においてすでに数回取り上げられ支援を受けている。研究内容が各国政府の重要課題として選定されている内容と直結しているため、個々の政府間の協力関係としての発展も期待されるが、今回の申請を通じて、新たな成果と取り組みが実現化する事により、APEC を通じてアジア・パシフィック全体取組みとして、本申請の成果がより恒常的な協力関係へと発展していくことを期待している。

### 6. 生命倫理・安全面への配慮について

東大医科研では遺伝子組み換え生物など安全委員会、動物実験委員会、研究用微生物安全委員会、倫理審査委員会が設置されており、審査などの組織内の体制は万全に準備されている。本提案では共同研究は東大医科研で遂行されるので、実験計画のすべてはこれらの委員会に適宜申請し、審議、承認のもとで行われる。動物実験については、東大医科研実験動物施設のみで動物の飼育が行われ、動物愛護、安全対策などの配慮すべき面で高い水準の施設である事から、施設の規準を遵守しながら飼育を行なうことで問題がないと判断される。ヒト由来試料を用いる研究については、倫理指針にもとづき東大医科学研究所倫理審査委員会の承認を得た上で研究を進める。

7. 研究実施体制



氏名	所属部局・職名	提案課題における役割
◎清野 宏	東京大学医科学研究所・副所長／教授	研究代表者
渡辺 すみ子	東京大学医科学研究所・特任教授	再生医療の立場から、自己の組織幹細胞あるいは iPS 細胞を用いた免疫細胞治療を開発する。具体的には、骨髄系樹状細胞と、形質細胞様樹状細胞を用いたがんワクチンとウイルスワクチンを開発する
佐藤 伸哉	東京大学医科学研究所・特任助教	再生医療の立場から、自己の組織幹細胞あるいは iPS 細胞を用いた免疫細胞治療を開発する。具体的には、骨髄系樹状細胞と、形質細胞様樹状細胞を用いたがんワクチンとウイルスワクチンを開発する
中内 啓光	東京大学医科学研究所・教授	再生医療研究の最先端の立場から研究開発を統括
國澤 純	東京大学医科学研究所・講師	新規ワクチン開発研究の推進
幸 義和	東京大学医科学研究所・助教	M 細胞研究の推進
新井 賢一	SBI バイオテック株式会社・代表取締役社長	次世代がんワクチンとしての iPS からの樹状細胞ワクチンを作成する。骨髄系樹状細胞からは、目的とするがん細胞を標的とするワクチン、形質細胞様樹状細胞からは、抗ウイルスワクチンを開発する
赤川 栄二	SBI バイオテック株式会社・研究員	iPS 細胞より樹状細胞の分化プロトコールの確立
David Swinbanks	Nature Japan 株式会社・代表取締役	Nature-Asia Research Highlight 執筆、運営の統括
Matthew Salter	Nature Japan 株式会社・Editor and Publisher	Nature-Asia Research Highlight 執筆、運営の統括
Ishak Mat	Advanced Medical and Dental Institute, Universiti Sains Malaysia ・ Associate Professor	自然物からの生理活性物質精製、ナノ物質開発研究の統括
Siti Razila Abdul Razak	Advanced Medical and Dental Institute, Universiti Sains Malaysia ・ Research Officer	iPS から誘導した免疫細胞によるがん治療研究の推進

権 美那	International Vaccine Institute・Chief of Mucosal immunology section	新規ワクチン開発研究の推進
Kenneth K. Wu	National Health Research Institutes・Distinguished Investigator and President	iPS からの神経誘導、胎盤幹細胞研究の統括
Wan-Wan Lin	College of Medicine, National Taiwan University・Professor	幹細胞シグナル伝達研究の統括
Jih-Luh Tang	Tai Cheng Stem Therapy Center, National Taiwan University・Director	免疫療法の新しいプロトコール制作研究の統括
Sumalee Kamchonwongpaisan	National Center for Genetic Engineering and Biotechnology・Principal Researcher	iPS から赤血球細胞誘導とそのマラリア研究への利用の推進
Chairat UTHAIPIBULL	National Center for Genetic Engineering and Biotechnology・Research scientist	赤血球細胞を用いたマラリア研究の解析系の開発
Philip James SHAW	National Center for Genetic Engineering and Biotechnology・Senior Researcher	CD34 陽性細胞からの赤血球細胞分化誘導の方法の確立
Jeongbin Yim	Bio Max Centre, Seoul National University	A-IMBN 運営の統括と Nature-Asia Research Highlight の編集統括
John Hamilton	Arthritis and inflammation Research Centre, The University of Melbourne・Director	樹状細胞を用いた新たな治療戦略プロトコール作りの研究の統括

## 8. 各年度の計画と実績

### a. 平成 22 年度

#### ・計画

- (1) Nature A-IMBN サイト運営、及び、Nature A-IMBN Research Highlight 執筆運営  
 “Nature Asia A-IMBN Research Highlights” を運営、発展させる。これにより、アジア地域での最新研究成果の有効な交換と世界への発信を行い、アジア圏での新たな領域での共同研究の活性化を行う。
- (2) ワクチン再生統合医科領域の構築による免疫・ワクチン再生医療研究の実施
  - ・ iPS 細胞から免疫細胞分化、がん治療応用  
iPS 細胞から様々な免疫細胞への分化誘導法を検討し、誘導した免疫細胞のがん細胞への作用を in vitro、in vivo の解析系を作製して測定する。
  - ・ iPS 細胞から赤血球分化とマラリア研究  
iPS 細胞への遺伝子導入を試み、遺伝子発現の改変によるマラリア感染性の制御の可能性について検討する。さらに、薬剤スクリーニングに用いることのできる均質な赤血球を iPS 細胞から大量に生産することを試みる。
  - ・ 感染後の組織再生促進  
感染症による NP 組織の破壊からの再生過程の解析を開始する。
  - ・ M 細胞発生  
自然免疫を担う M 細胞がどのような環境でどのように分化するかを解析する。
  - ・ 神経細胞分化と再生利用  
iPS 細胞から分化誘導した神経細胞等を用いて、神経細胞の分化過程と障害からの再生過程を測定する。
- (3) アジア生命科学ネットワーク構築、免疫ワクチン共同研究の推進  
 東アジアシンポジウムを開催するとともに、免疫ワクチン（台湾大学）、アジア生命科学ネットワーク構築（ソウル大学）、開発途上国で使えるワクチンの開発（国際ワクチン研究所）、免疫ワクチン・再生研究（マレーシア・AMDI、タイ・BIOTEC、オーストラリア・メルボルン大学）などの国際共同研究を行う。

#### ・実績

Nature A-IMBN サイトは順調に運営が進み、多くのハイライトを web に掲載し、世界より閲覧があった。また年度末には内容をまとめた小冊子を作成し、またこの内容を web 上に公開し、誰でもダウンロードできるようにするなど、Nature-Asia の技術の提供により、より広くアクセスが可能になる工夫がされた。共同研究の推進は、タイより長期滞在の研究者を医科研に受け入れ、計画に従って赤血球系の疾患研究への iPS の利用について共同研究を行った。現在タイで iPS の立ち上げを行っており順調に進んでいる。シンポジウムはすべて予定通り開催され、議論の場とすると同時に本事業を国際的に周知せしめる場となった。本プロジェクトのホームページを立ち上げ各所より閲覧可能になった。

### b. 平成 23 年度

#### ・計画

- (1) Nature A-IMBN サイト運営、及び、Nature A-IMBN Research Highlight 執筆運営  
 前年度の試みについて、その効果をアクセス数、アクセス地域、Highlight の他のメディアでの取り上げられ方などによる評価を行ない、この年度の運営に反映させる。長文のバージョン、冊子の発刊などの試みを継続させる。
- (2) ワクチン再生統合医科領域の構築による免疫・ワクチン再生医療研究の実施
  - ・ iPS 細胞から免疫細胞分化、がん治療応用。臨床治験スキームの組み方、アジアでの治験の連携について、がん免疫療法を共通テーマに韓国、台湾との情報交換を行ない、迅速な臨床応用への対応を検討するネットワークを構築し、本研究によるネットワークの一部として機能させる。
  - ・ iPS 細胞から赤血球分化の技術の発展とマラリア研究への応用検討。
  - ・ 感染後の組織再生促進におけるシグナル制御の役割。
  - ・ M 細胞発生について、さらにそのニッチとの関連で検討を進める。

・神経細胞分化と再生利用における microRNA 操作技術の利用の検討。

(3) アジア生命科学ネットワーク構築、免疫ワクチン共同研究の推進

台湾大学、ソウル大学、国際ワクチン研究所、マレーシア・AMD I、タイ・BIOTEC、オーストラリア・メルボルン大学と上記プロジェクト胃ついて国際共同研究を実施する。シンガポールにて、A-IMBN 年会の開催を共催し、共同研究、Highlight の運営についての議論の場とする。医科学研究所にて開催されるアジア学生フォーラム、上海で開催される東アジアシンポジウムを支援、参加し、ネットワーク、共同研究の成果の発表を行なうと同時に議論の場とする。

・実績

Nature A-IMBN サイトには毎月 10 報前後のアジア各国からの研究成果が web にハイライトとして掲載され、世界より多くの閲覧があった。また昨年度末に作成した小冊子の作成をもとに、Nature-Asia Research Highlight の将来像についての議論、検討を行った。iPS 細胞から免疫細胞分化、がん治療応用ではマウス、ヒト iPS から樹状細胞への分化プロトコルの確立に成功した。iPS 細胞からの赤血球分化とマラリア研究では、タイ BIOTEC との共同研究を開始した。感染後の組織再生、M細胞発生についても機能分子の解析

系の検討が進み、microRNA を利用した神経分化の培養条件の検討も進んだ。

これらの研究テーマに対応した各協働研究機関との国際共同研究により、アジア科学コミュニケーションとネットワーク構築が進展した。A-IMBN 年会をタイ BIOTEC で開催した。

c. 平成 24 年度

・計画

- (1) Nature A-IMBN サイト運営、及び、Nature A-IMBN Research Highlight 執筆運営を継続する。
- (2) ワクチン再生統合医科領域の構築による免疫・ワクチン再生医療研究の実施。

以下の項目について、引き続き研究を進展させる。

- ・iPS 細胞から免疫細胞分化、がん治療応用
- ・iPS 細胞から赤血球分化とマラリア研究
- ・感染後の組織再生促進
- ・M細胞発生
- ・神経細胞分化と再生利用

(3) アジア生命科学ネットワーク構築、免疫ワクチン共同研究の推進

台湾大学、ソウル大学、国際ワクチン研究所、マレーシア・AMD I、タイ・BIOTEC、オーストラリア・メルボルン大学と国際共同研究を実施する。

9. 年次計画

研究項目	1年度目	2年度目	3年度目
(1) 研究統括、主たる研究実施 Nature A-IMBN を基盤としたネットワーク構築についての検討拠点 (東京大学)	←	Nature A-IMBN サイトの運営	→
	←	免疫ワクチン再生医療研究の開発	→
(2) 免疫・ワクチン・再生研究実施 (SBI バイオテック株式会社)	←	研究員の東大への派遣など	→
(3) アジア生命科学ネットワーク (Nature Japan 株式会社)	←	Nature A-IMBN Research Highlight 執筆運営	→
(4) アジア生命科学ネットワーク構築・免疫ワクチン共同研究 (台湾大学)	←	東アジアシンポジウム開催	→
(5) アジア生命科学ネットワーク構築 (ソウル大学)	←	スタッフ人件費	→
(6) 発展途上国で使えるワクチンの開発 (IVI)	←	研究員短期派遣、現地での研究実施	→
(7) 免疫ワクチン・再生研究実施 (AMD I)			
(8) 免疫ワクチン・再生研究実施 (BIOTEC)			

(9) 免疫ワクチン・再生研究実施 (メルボルン大学)		樹状細胞研究の実施	
--------------------------------	--	-----------	--