

臓器・組織再生システムのための基盤技術の開発

(1) 概要ポンチ絵

「臓器・組織再生システムのための基盤技術の開発」

(H10年～H12年、第Ⅱ期)
 研究代表者: 近藤 寿人(大阪大学)
 研究体制: 大阪大学細胞生体工学センター 他 18機関

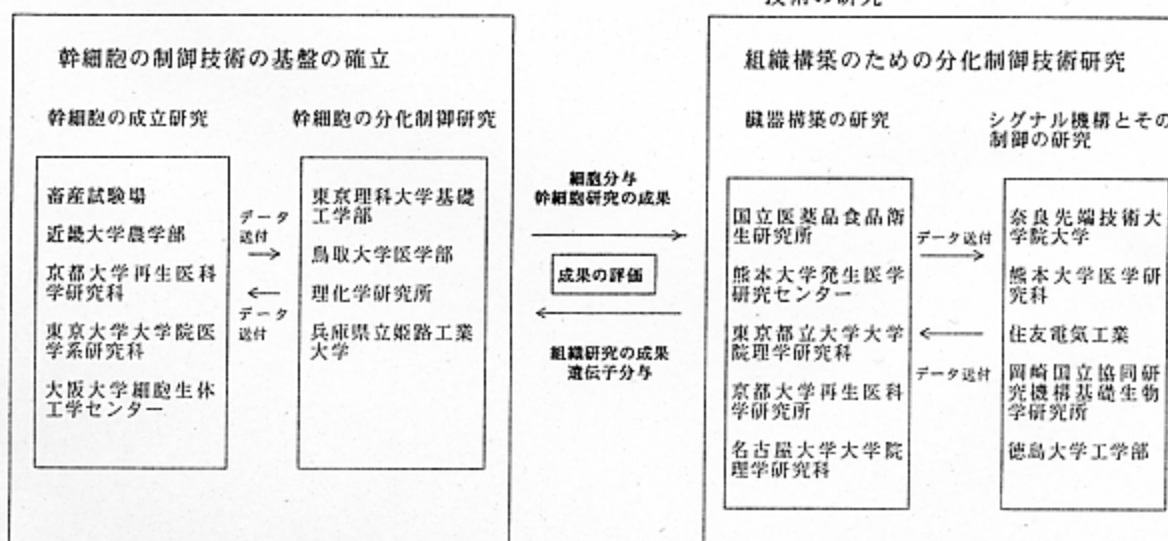
研究の概要・目標	諸外国の現状等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1 何を目標している ・臓器・組織再生技術の実現のため、単離・純化された幹細胞の分化を臓器・組織構築のために正しく制御する技術、さらに他段階の組織間の相互作用の制御技術を開発することを目指す。</p> <p>第Ⅰ期の目標: 組織・臓器の幹細胞の細胞特性・形態形成の制御機構を分子レベルで解明。</p> <p>第Ⅱ期の目標: 臓器・組織を再生・構築するための基盤技術の立ち立て。</p> <p>2 何を研究している ・分化能力を保持する細胞である幹細胞の分化制御に関する研究(細胞研究)と、臓器・組織間相互作用の制御技術に関する研究(組織研究)を行っている。</p> <p>3 何が新しいのか ・1班の細胞レベルの研究と2班の臓器・組織レベルの研究は、それぞれ単独でも極めて高い研究レベルを有している。本研究は他省庁の研究グループに加え、産学官のメンバーによる研究連携を行っており、従来の発生・分化の研究を一步進め、臓器・組織研究に特化・応用した基盤技術開発研究である。</p>	<p>現状と我が国の水準</p> <p>・「発生および分化」研究は現在最も競争の激しい研究領域であり、世界各国の研究者がしのぎを削っている。既にⅠ期研究において世界的成果も得られている。世界における日本のイニシアチブをとるためにも本グループの今後の成果が鍵となる</p>	<p>研究進展・成果がもたらす利点</p> <p>・これまでそれぞれの省庁単位の組織で単独に研究実施していた研究者が一同に会し研究材料・手法・情報の交換を行うことが可能となった。これにより研究が著しく加速されている。</p> <p>・先端成果の内容によっては、基盤技術としての利用が可能となる。例えば特定の遺伝子の発現が形態形成に関与することが明らかになれば、その遺伝子の操作により、形態形成をコントロールすることが可能になる。</p>

(2) 体制ポンチ絵

「臓器・組織再生システムのための基盤技術の開発」の研究体制

1班 幹細胞の分化制御による組織再生技術の研究

2班 組織間相互作用による臓器・組織構築技術の研究



臓器・組織の再構築技術の開発

(3) 所用経費

第Ⅱ期研究における所用経費

「臓器・組織再生システムのための基盤技術の開発」

(単位:千円)

研究項目	担当機関等	研究担当者	所用経費
1. 幹細胞の分化制御による組織再生技術の研究			
(1) 幹細胞の成立機構の研究			
①胚幹細胞の成立機構の研究	農林水産省畜産試験場	徳永 智之	26,016
②体細胞核の初期化の研究	近畿大学農学部	角田 幸雄	31,581
③多分化能の成立と制限機構の研究	京都大学再生医科学研究所	中辻 憲夫	18,479
④転写制御因子による幹細胞の制御の研究	東京大学大学院医学系研究科	嶋村 健司	16,020
⑤分化転換の機構の研究	大阪大学細胞生体工学センター	蒲池 雄介	34,098
(2) 幹細胞の分化制御技術の研究			
①神経系幹細胞の分化制御技術の研究	東京理科大学基礎工学部	友岡 康弘	24,688
②神経冠系列の分化制御技術の研究	鳥取大学医学部	國貞 隆弘	27,067
③間葉系幹細胞の分化制御技術の研究	理化学研究所	渥美 忠男	15,404
④組織再生の幹細胞の分化制御技術の研究	兵庫県立姫路工業大学理学部	渡辺憲二	33,614
2. 組織間相互作用の制御による臓器・組織構築技術の研究			
(1) 組織間相互作用による臓器構築の研究			
①原腸陥入をモデルとした組織系形成の研究	厚生省国立医薬品食品衛生研究所	相賀 裕美子	27,901
②脳をモデルとした組織領域化の研究	熊本大学発生医学研究センター	山本 郎仁	29,500
③消化管をモデルとした組織領域化の研究	東京都立大学大学院理学研究科	八杉 貞雄	23,461
④骨組織をモデルとした組織構築の研究	京都大学再生医科学研究所	開 祐司	31,578
⑤枝芽をモデルとした器官構築の研究	名古屋大学大学院理学研究科	黒岩 厚	16,759
(2) 組織間相互作用のシグナル機構とその制御の研究			
①組織の極性の決定機構の研究	奈良先端技術大学院大学	小椋 利彦	23,445
②神経系構築におけるリガンド-受容体の作用の研究	熊本大学医学研究科	田中 英明	22,239
③細胞外マトリックスによる組織間相互作用の制御	住友電気工業	平井 洋平	25,939
④TGF- β ファミリーと受容体による組織構築シグナルの研究	岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所	上野 直人	16,779
⑤FGFファミリーと受容体による組織構築シグナルの研究	徳島大学工学部	野地 澄晴	23,792
3 研究推進	文部科学省研究振興局		1,721
合 計			470,081

(4) 研究成果の概要

課題名：臓器・組織再生システムのための基盤技術の開発

研究代表者：近藤 寿人（大阪大学細胞生体工学センター）

全体の研究は2つのサブテーマに属する4つの研究から成り立っている（図1）。それらの研究は幹細胞から臓器に至るまでの各々のレベルに固有の問題をとり扱ったが、問題自体も相互に関連しており、サブテーマにとらわれない積極的な交流のもとで研究がすすめられた。

サブテーマ1では、胚の幹細胞の成立と特性について、斬新・挑戦的かつ高度な研究が企画・実施され、これまでの幹細胞観を塗りかえる、重要な研究成果がもたらされた。世界的にも、幹細胞の研究分野には、革命的ともいえる進展があったが、サブテーマ1の研究成果はその進展を直接に担うものであった。

体細胞核を未受精卵の細胞質の中に注入して新しい個体発生を開始させる研究は、稔性を有する個体の作出（クローン動物）にまで至っているが、本研究ではそれに必要な体細胞核の初期化の研究がすすめられ、クローン牛の誕生に大きな貢献をし、また同時にクローン動物が持つ生物学的な問題を指摘した。

体細胞の幹細胞については、神経系から間葉系への遷移など、状態の遷移がおきることを実証した。また、幹細胞間の状態遷移をも包括した分化転換現象一般についての基本機構を示した。特定の幹細胞状態を示す転写制御因子を指標に、成体中の幹細胞を検討し、たとえば成体の脳の中にも、神経の幹細胞の性質を持った細胞は存在するが、その細胞の神経への分化を妨げる機構があることを明らかにした。このように、体細胞の幹細胞について、これまでの通念を覆すさまざまな新しい発見がもたらされた。

また、幹細胞からの臓器（個体の大部分）の再生を行う、最もダイナミックな例として、プラナリアの再生過程の研究を強力に推進した。その結果、再生に関する一般的な基本過程が明らかになり、同時に、再生機構に関する現代の実験動物としてのプラナリアの評価を不動のものにした。

サブテーマ2では、幹細胞集団の多彩な分化から、分化細胞集団による臓器構築に至るまでの過程を、細胞・組織間のシグナル機構、具体的なモデル臓器の構築機構の2つに分けて研究を行った。各担当グループがその研究力を反映した、実質的な研究成果を着実にあげるとともに、この数年間の世界の新知見を代表する研究を行った。特に、さまざまな組織間シグナル分子が各細胞の中での転写制御を大きく変化させる機構について充実した研究成果が得られた。

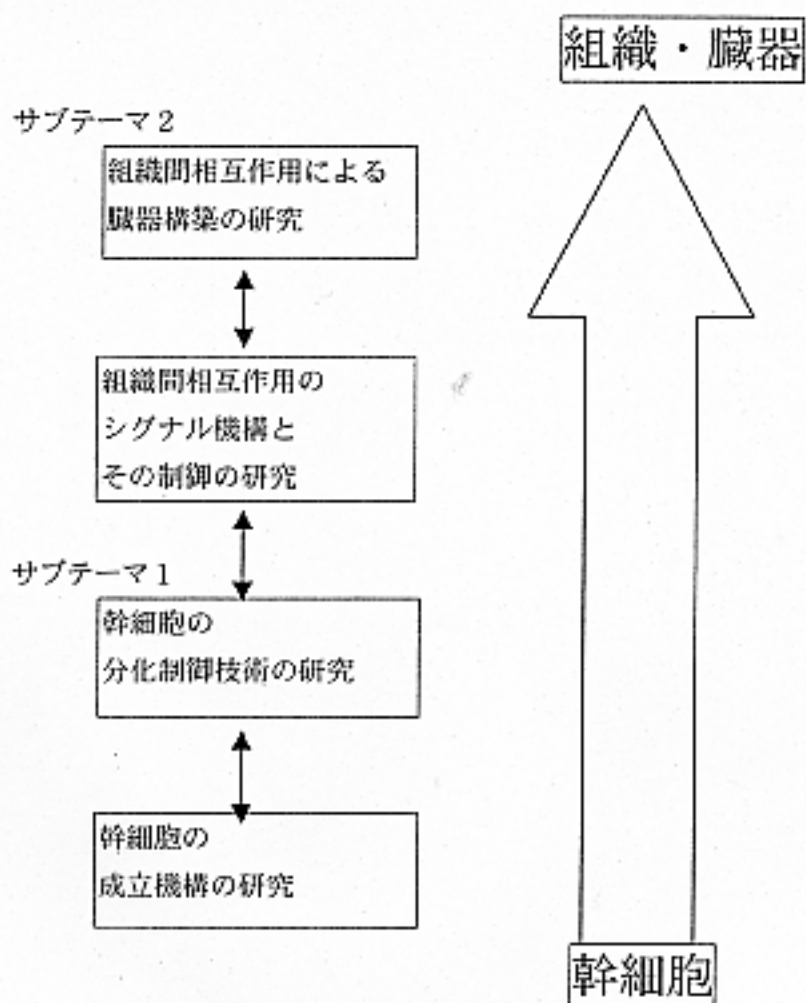
胚組織の区域化の機構はパターン形成の顕著な例であり、再生過程にも重要である。中胚葉や脳、消化管の区域化の機構について、シグナル分子と転写制御機構の間の制御の循環が見出され、区域化の進行過程が明らかにされた。さらに、パターン形成に関与する古典的な転写制御因子 Hox が直接に制御する遺伝子が明らかにされ、組織の極性決定に関与する Tbx の作用が示されるなど、充実した研究成果が生まれた。

Ephrin, BMP, FGF など、組織の構築と領域化に重要な細胞間シグナル分子の作用についても、世界の研究の最前線に位置する研究がすすめられた。一方細胞外マトリックス物質の作用に関する研究は、幾つかの技術的困難を伴っているが、その中でエビモルフィンに関する積極的な研究が行われ、細胞外マトリックスが細胞に対して与えるダイナミックな制御効果を明らかにした。

これらの研究を総合するものとして、成体関節の再生修復をモデルとした研究を実施し、発生生物学に基礎をおいた本研究が、今後の再生医療に直接的に貢献しうる具体例を示した。

図 1

幹細胞から組織・臓器への研究の配置



【研究成果発表等】

	原著論文による発表	左記以外の誌上発表	口頭発表	合計
国内	8 件	73 件	220 件	301 件
国外	173 (8) 件	14 件	62 件	249 (8) 件
合計	181 (8) 件	87 件	282 件	550 (8) 件

(注：既発表論文について記載し、投稿中の論文については括弧書きで記載のこと)

【特許出願等】 2 件 (国内 2 件、国外 件)

【受賞等】 2 件 (国内 2 件、国外 件)

上野直人・東京テクノフォーラムゴールドメダル賞 (平成 8 年 7 月 11 日)

八杉貞雄・日本動物学会賞 (平成 11 年 9 月 28 日)

【主要雑誌への研究成果発表】

	IF (1999 年)	サブテーマ 1	サブテーマ 2	合計
Cell	36.242		2	2
Nature genetics	30.693		1	1
Nature	29.491		2	2
Science	24.595	1	2	3
Genes & Dev	19.22	1		1
Neuron	16.782		1	1
J. Exp. Med	15.651	1		1
EMBO J	13.973		1	1
J. Cell Biol	12.88		3	3
PNAS	10.26	2	4	6
Development	10.088	4	21	25
MCB	9.866	2	1	3
Current Biol	8.733	1		1
JBC	7.666	3	4	7
J. Immunol	7.145	1		1
Dev. Biol.	6.049	6	6	12
Mech Dev	5.049	6	13	19
Genes to Cells	4.869		4	4
Dev Genet.	3.227		1	1
BBRC	3.1	7	4	11
主要論文合計		35	70	105
発表論文合計		66	107	173