

【学術変革領域研究（A）】

生命を創発する次世代生命工学

	研究代表者	京都大学・iPS細胞研究所・教授 高島 康弘（たかしま やすひろ）	研究者番号：70469930
	研究課題 情報	課題番号：25A306 キーワード：幹細胞、胚モデル、発生工学、シミュレーション、デジタル胚	研究期間：2025年度～2029年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

一見単純な細胞の集合がいかにか生命としての機能を保持し発生するのか？という生命創発の謎は未だ明らかでない。近年になり、幹細胞のみを用いることで試験管内（In vitro）で妊娠初期の胚を模倣する再構成胚「幹細胞胚モデル（In vitro胚モデル）」を作製することが可能になった。したがって、これまで困難であったヒト初期発生の研究が可能になると期待される。しかし、世界中でこれまで報告されたIn vitro胚モデルは着床直後で発生を中断し、器官形成期まで発生できない。すなわち、In vitro胚モデルには、通常の受精で得られるIn vivo胚に内包される発生の進行を支える仕組み「発生保証機構」が備わっていない。

本領域では、細胞の集合が生命体としての機能を保持し発生していく「生命創発」の原理を構成的に理解するために、In vitro胚モデルを活用する。さらに、生命創発と発生保証機構を体系的に理解するために、In vivo胚の複雑な発生過程における細胞間相互作用や転写因子ネットワークのオミクス解析、単一細胞計測、光学測定等の先端技術を活用し、多角的かつ大規模な計測を行う。得られた計測データからデジタル胚モデルを構築し、生命創発の鍵となる要素をIn silicoシミュレーション予測する。

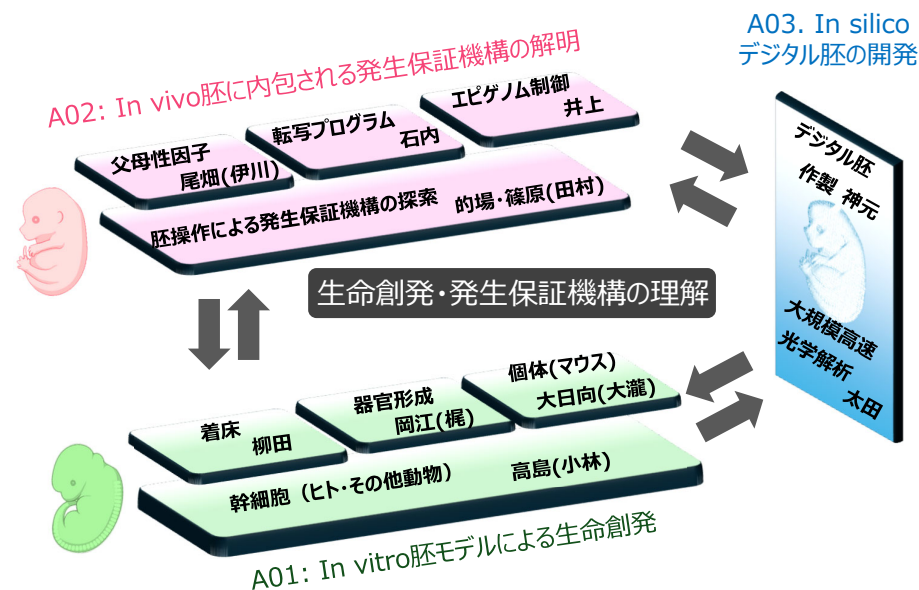


図1 生命創発・発生保障機構の理解に向けた領域体制

●研究戦略

本研究領域の主な目的は、少数の細胞集合体から生命が創発され、それが世代を越えて連続するメカニズムを構成的に理解することである。幹細胞を用いて試験管内で再構築されたIn vitro胚モデルは、形態的、遺伝子発現的にはIn vivo胚と似ているが、生命を内包しない。A01では、出発点となる幹細胞、その幹細胞から作られるIn vitro胚モデルを着床、器官形成、個体形成の観点から解析する。A02においては生命を内包するIn vivo胚を用いた父母性因子、転写プログラム、エピゲノム解析、さらには高難度胚操作を行うことで発生を保証するメカニズムを明らかにする。生命の本質に迫るため、これら2つの対照的な研究項目を連結し一体とする。そのために、生命現象の背後を計測し予測する最先端のデジタルサイエンスの概念や方法論をA03として導入する。A01とA02において最新技術を用いて計測したマルチモーダルデータをもとに、A03がデジタル胚モデルを作製し、In silico予測する。3つの研究項目が連携し、データの取得・解釈・予測のフィードバックループを回すことによって、生命創発と発生保証の謎を解明する(図2)。

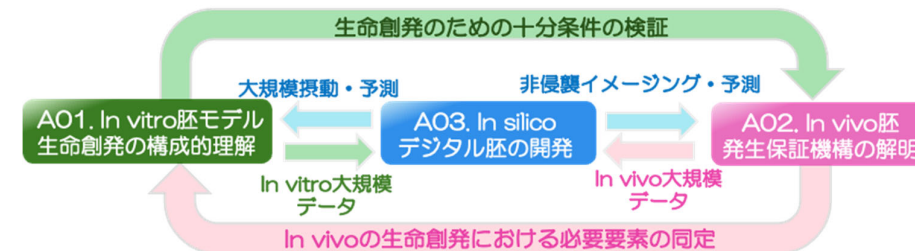


図2 In vitro胚モデル、In vivo胚、In silicoデジタル胚を用いた融合研究の推進

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●本研究領域の目標

A01では、In vivo胚に極めて近い幹細胞を樹立し、In vitro胚モデルを構築する。構築したIn vitro胚モデルを用いて、正常な着床とその後の胚発生継続の鍵となる細胞、分子機構を明らかにする。またIn vitro胚モデルを高度化し、ヒト器官形成を試験管内で再現する。加えて、モデル動物を利用し、In vitro胚モデルによるIn vivo発生の再現を実現する。以上、発生能を有し生命を創発するIn vitro胚モデルを確立し、In vivo胚との類似性を評価し、生命創発の解明につなげる。

A02では、受精卵に備わる着床後発生を支える分子機構の実体を解明する。また、継世代安全性までを担保する新規生殖工学を開発する。父母性因子、転写プログラム、エピゲノム、胚操作という様々な手法と発生段階の解析によりIn vivo胚に内包される発生保証機構を明らかにし、In vitro胚モデルとの比較解析によりその潜在的欠陥の鮮明化と克服を目指す。

A03では、In vivo胚およびIn vitro胚モデルを大規模スケールを含む様々な手法で計測し、デジタル胚モデルを構築する。デジタル胚とは、1. 遺伝子とエピゲノム制御、2. 細胞の時間・空間ダイナミクス、3. 摂動に対する応答の3つのモジュールで構成される胚のふるまいを再現・予測するシミュレーターである。In silicoデータ解析を駆使し、細胞の集合が生命として機能を保持し発生するための鍵を明らかにする。

●本研究領域の波及効果

生命工学の幹細胞とデジタル革新により、実験動物を極限まで減らす3Rを実現するとともに、安全な不妊治療、疾患リスクの早期診断といった医療への貢献が期待できる。さらに、胚モデルを利用することで、臓器再生医療、倫理問題を回避したヒト発生機構研究、創薬・毒性スクリーニング、多細胞合成生物学への展開も期待される。デジタル発生予測の実現を目指し、強い波及効果を生み出す。

幹細胞とデジタル革新により加速する生命科学



図3 目標と波及効果