

平成 29 年度 LEAP 中間評価結果

研究開発課題名	発生原理に基づく機能的立体臓器再生技術の開発
研究開発代表者	中内啓光（東京大学医科学研究所 特任教授）
プログラマナー（PM）	渡部素生（東京大学医科学研究所 特任研究員）

結果内容

本研究開発課題では、臓器形成の時間的、空間的動作原理に基づき、遺伝子工学的手法で大動物体内に作り出した発生ニッチを利用して臓器を作製し、将来的には移植等に応用可能な臓器再生の技術開発に取り組んでいる。中内教授のリーダーシップのもと、それぞれの専門性を持つ研究者が有機的に連携し、精力的に研究開発が進められている。また、将来的な実用化を踏まえて複数のテーマが設定されており、LEAP 開始からの2年間で複数の特筆すべき成果が得られている。

一つめの特筆すべき成果として、ラット体内にマウス多能性幹細胞由来の膵臓を再生し、その膵臓から得られた膵島を糖尿病モデルマウスに移植して治療に成功したことが挙げられる。この成果は、胚盤胞補完法による臓器再生とそれを利用した移植治療の有効性を示すものであり、社会的にもインパクトの高い成果といえる。

次に、ドナー細胞に **BCL2** を一過性に強制発現させてアポトーシスを抑制することにより、マウスのエピブラスト幹細胞（少し分化の進んだ細胞）をドナー細胞に用いてもキメラ形成能に貢献することを示した。これは、発生学における基礎的知見としても興味深いものであると同時に、標的臓器限定的なキメラ形成の技術開発に向けて、その可能性を示す重要な成果でもある。つまり、胚盤胞補完法による臓器再生において懸念されるホスト動物の目的外臓器（特に脳神経や生殖系）へのヒト細胞混入に対する防止策を見出す上で極めて有用な成果であると言える。

さらに、これらの成果に加え、周辺技術として、腎臓、胸腺、血管・血液、肝臓の臓器欠損モデル動物や各種疾患モデルブタの作製に成功している。また、胚盤胞補完により腎臓欠損ラット体内でマウス多能性幹細胞由来の腎臓再生に成功するなど、膵臓以外の臓器においても着実に成果が得られている。一方、ブタにおけるヒト造血系の再構成については、試行錯誤している状況にあると思われる。造血系の再構成については、ホスト動物であるブタ側の条件検討なども含め、より明確な実用の可能性が見出されるよう努力されることを期待する。

また、本研究開発は、動物性集合胚（特定胚）を用いることから、文科省の「特定胚の取扱いに関する指針」を遵守した形で進めなければならない。このことに鑑み、中内教授らは、LEAP においてサルが多能性幹細胞を用いた臓器作出にかかる研究を実施している。LEAP 開始以降、チンパンジー末梢血から iPS 細胞を樹立し、サル（チンパンジー）とげっ歯類やブタとのキメラ形成能に関する検討を重ねてきた。チンパンジー iPS 細胞をブタ胚に移植した結果、キメリズムは低かったもののキメラ胎仔を獲得することに成功している。チンパン

ジーの末梢血入手から実験実施まで環境整備に時間がかかった点もありやや進捗が遅れている向きもあるが、これらの成果より本技術のヒトでの実現可能性に一定の目途をつけたものと思料する。なお、キメリズムの上昇やキメラ個体出生を可能にする技術の開発など技術的課題が残されていることから、LEAP の残り 2 年間に於いてもヒト以外の霊長類と大動物の間のキメラ研究に優先的に取り組んでいく必要がある、と判断する。もし実施期間中に、特定胚指針変更によりヒトの多能性幹細胞を用いた動物性集合胚の研究が可能となった場合には、倫理審査など指針に基づく対応を取るなど、速やかに研究を開始できるよう対応されることを求める。

また、本研究開発で生じた知的財産については、本技術に関する関心の高さから国際競争の激化が見込まれるとともに、中内教授がスタンフォード大学との兼任であることも考慮し、ライセンスや実施の条件などを含め、実用化を想定した上で適切に権利化していくことが求められる。これについて、PM の渡部氏や東大 TLO、知的財産部の担当者らは、スタンフォード大学と交渉を根気強く重ねてきた。その結果、日本国内での実施に支障が出ないような条件を加えた形で、共同出願契約を取り交わすに至っている。また、一部の成果をベンチャー企業に導出するなど事業化に向けた取り組みもなされている。今後も、出願内容から実施時の条件、事業化に至るまでを想定し、十分に戦略を練った上で知的財産を確保することに努めていただきたい。

さらに、本研究開発の実施にあたっては、倫理的問題の検討や関係法令・指針の見直し、社会的コンセンサスの形成へ向けた取り組みを行う必要がある。これについては、LEAP 2 年度目に一般向けのシンポジウムを開催しており、さらに前述したとおり、ホスト動物の脳神経系や生殖系へのヒト細胞混入防止策の開発につながる科学的研究成果を生み出すなど、研究開発実施の当事者として可能な範囲で適切に対応されているもの、と判断する。今後も、本技術の特殊性と医療応用への期待度から社会的影響の大きい研究開発であることを十分認識いただき、技術開発と並行して慎重かつ適切に社会的コンセンサスの形成に向けた対応を続けていただきたい。

以上より、本研究開発課題は概ね順調な進捗を見せており、採択時に設定されていた中間評価までに対応すべき条件（ヒト以外の霊長類と大動物とのキメラ研究、知的財産の適切な権利化、社会的コンセンサスに向けた活動）についても対応できている、と判断する。この先、各法令、指針に従い、ヒト以外の霊長類と大動物とのキメラ形成の技術を高めていくことが最重要課題であることはいままでの間、国際競争の観点から、LEAP において、より早く研究開発を進めていく必要がある。また、本技術は「発生原理に基づく」ことから基礎的な面におけるブレイクスルーも必要であると想定されることから、本技術の有用性を確固たるものにするためにどのような研究開発が必要か、常に見極めながら柔軟に研究開発に取り組んでいただきたい。代表者をはじめとする研究者、プログラムマネージャーの密な連携のもと、精力的かつ総合的に研究開発が展開されていくことを期待する。

以上