

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 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
2. 研究開発代表者：中内啓光（東京大学医科学研究所 幹細胞治療研究センター 幹細胞治療分野）
3. 研究開発の成果：

臓器欠損モデル動物体内でヒト臓器を作成する、この全く新しい概念に基づく再生医学の革新的アイデアは移植医療を中心に医学の世界を大きく変革する可能性を秘めている。本プロジェクトの目指すところは、ヒト臓器の作製を、大動物を利用することによって実現することであり、これが現実すれば、人類の健康福祉に多大な貢献をするとともに、新産業の創出に繋がる。本プロジェクトでは、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だした発生ニッチを利用してヒト臓器を作出することを最終的な目的とし、これを実現するための技術的成立性を証明・提示することを目指すと同時に、研究成果の事業化に向けた活動も並行して実施してゆく。本プロジェクトは東京大学医科学研究所を中核機関とし、明治大学農学部、生理学研究所、JA 全農飼料畜産中央研究所の 4 機関の連携のもと平成 27 年 12 月 1 日より開始された。

1. 東京大学医科学研究所(研究代表者 中内啓光)グループの成果

本グループでは主にマウスを用い、多能性幹細胞からの臓器作製を実現するための実証実験、課題の洗い出し、およびそれを克服するための新規技術開発を担当する。本年度は、各種キメラ動物の作製、iPS 細胞の作製、遺伝子改変 ES 細胞の作製など、各研究開発項目マイルストーン達成の為の基盤リソースの開発を主に行った。その結果、霊長類 iPS 細胞の樹立、ウサギ ES 細胞の樹立、自殺システムによる効率的な臓器欠損動物の作出法、異種間キメラ動物における発生学的な変化についての知見の取得などに成果が見られた。

2. 明治大学農学部(長嶋比呂志)グループの成果

本グループでは、ブタを用いて、胚盤胞補完による異種臓器作成を実現することを目的とする。また胚盤胞補完を介さないアプローチとして、臓器欠損ブタ胎仔への多能性幹細胞や前駆細胞の注入による臓器形成、疾患モデルブタの開発等にも取り組んでいる。本年度は SALL1 腎臓欠損クローン胚の胚盤胞補完により、腎臓形成が回復すること確認した。またブタを宿主とする異種間キメラ作出に向けた各種基盤技術（体外受精胚の保存法、臓器欠損ブタの系統維持等）に進展が見られた。また高アンモニア血症モデルブタの病態の子孫への伝達を確認した。

3. 生理学研究所((平林真澄)グループの成果

本グループでは、胚盤胞補完法を利用して臓器欠損モデル体内で同種・異種の臓器を再生させ、移植した再生臓器の生理的機能を検証する。加えて、半数体 ES 細胞を用いた変異 DNA ライブラリーの作製も行い、ラット病態モデルコンソーシアムを整備する。本年度は心臓、始原生殖細胞、および大脳皮質を標的臓器として CRISPR/Cas9 システムで各 DNA コンストラクトを構築した。また始原生殖細胞に特異的に蛍光を発する複数の組み換え ES 細胞の取得に成功した。さらに CRISPR/Cas9 システムでラット胸腺の欠失に成功。マウスラット異種間補完にも着手するなど着実に進展している。

4. JA 全農飼料畜産中央研究所（普川一雄）グループの成果

本研究グループでは、主にヒトの造血系を有する造血系ヒト化モデルブタの開発を目的とする。具体的には、経子宮移植技術と遺伝子組換えブタ作出技術を組み合わせることによって、最終目的である造血系ヒト化モデルブタの作出を試みる。本年度はブタ造血系を特異的に欠損する遺伝子組換えブタ体細胞の樹立に成功した。また、免疫不全ブタ胎仔への子宮内移植実験モデル系において心臓移植法の改善などに進展がみられた。

以上