

第2章

生物の発生と再生のしくみを探る

《多細胞システム形成研究センター》

生物が受精卵から発生し、成体に至る機構を研究するのが「発生生物学」である。1980-90年代、遺伝学、分子生物学と合流して急速に発展したが、同時期、ES細胞の樹立を含む幹細胞研究分野も進展し、再生医学実現の気運が高まり始めた。生命科学におけるこの潮流をいち早く感じ取り、この分野を推進する必要があるとして、現在の多細胞システム形成研究センターの前身となる発生・再生科学総合研究センター（Center for Developmental Biology：CDB）は構想され、2000（平成12）年4月、政府のミレニアム・プロジェクトの一環として発足した。神戸医療産業都市の中核的施設の一つとしてポートアイランドに建設が進み、2002年3月末までに研究A、B棟と動物飼育棟が完成、神戸での研究活動が始まった。初代センター長は竹市雅俊が務めた。

ミッションを策定するにあたり、再生医学は依然として萌芽期にあること、そして、発生現象の多くの問題は未解明であることにかんがみ、CDBの生産性を最大に高めるには、再生医学を見据えつつ、当面は発生生物学の基礎研究を重視するとの基本方針を立てた。その結果、多数のトップレベルの研究成果を上げることができ、短期間に国際的に著名な研究所へと成長した。また、iPS細胞の発見によって再生医学の進歩が加速する中、すでに開発していたES細胞分化誘導技術を、速やかに「網膜再生医療研究開発プロジェクト」に橋渡しし、世界初のiPS細胞による網膜再生医療の臨床研究を実現させた。基礎研究重視の方針が実ったわけである。この間、定量的生命科学の重要性が認識され始め、「発生現象の定量的・数理科学的研究」を目指す領域を追加するなど、発生生物学の学問的進化にも柔軟に対応した。

第1節 CDBのこれまでの歩み

研究組織と運営

CDBは30前後の研究室を設置する体制で出発した。研究室主宰者（PI）は、グループディレクター（GD）、チームリーダー（TL）、ユニットリーダー（UL）の3クラスに分けた。GDは研究上の中核的役割を果たすと同時にCDBの運営にあたり、TLは若手から採用され、独立した研究室を率いる。ULは支援研究室の責任者で、後には、小規模研究チームのPIにも適用している。GDは7名、TLは国際公募によって選ばれた8名（ULを入れると12名）が、2004（平成16）年までに着任した。各研究チームの主体的活動を重視すべきとの立場から、チームの関係を対等に置いた。その後、「センター長戦略プログラム」や「網膜再生医療研究開発プロジェクト」などが追加され、組織は複雑になるが、原型の趣旨は

2014年の改組まで続く。また、CDBの研究を支えるため、動物資源開発室、電子顕微鏡解析室、ゲノミクス解析室を設置し、後にプロテオミクス支援ユニット、ヒト幹細胞研究支援室、バイオイメージング解析室等が加わり、全体として強力な研究支援体制が完成する。国際的研究所を目指すため、CDBの公式な行事は全て英語を用いることとし、広報国際化室を設け、英語による研究成果の発信・出版、所員の英語力向上、日本語文書の翻訳、外国人研究者の支援などを任せた。これまでCDBには5名の外国人PIが着任している（2017年1月時点）。

大学・他の研究機関との連携・交流

優れた研究成果を上げるには集中が必須であるという思想の下、PIが他の研究機関を併任することは原則として認めないこととした（移動期は除く）。一方、理化学研究所が大学と交流すること、そして、大学院生の教育に関わることは非常に重要であるとの観点から、複数の大学の大学院研究科と連携関係を結び、客員教員として活動することを奨励、大部分のPIがその職にある。また、多数の海外研究機関と交流協定を締結し、研究集会を開催するなど学術交流に努めた。さらに、理研外の研究コミュニティに広く貢献すべしという意識を強く持ち、例えば、変異マウス作製依頼を、広く外部から受け入れてきた。国内外の学会の事務局も置いている。

任期と評価体制

PIの任期については、5年ごとに評価を行い、その後の延長を決めるという方式で出発した。一方、研究所の活力を維持するにはPIの流動性を高めることが必須であり、TLの任期は最長10年とすべし、という外部評価委員会（Advisory Council：AC）からの提言を受け、この方式を早期に取り入れた。この制度のおかげで、CDBは世代交代に成功している。

ACによる評価は、メールレビューとサイトビジットを組み合わせ、国際的専門家に委託して厳格に行う。5年ごとの本評価の間に中間評価も実施し（すなわち、おおよそ2年半ごとに評価を受ける）、研究の進捗やPIの進路に関する助言を定期的に行ってきた。関連して、若手の育成を重要な任務と考え、着任したTL一人一人に対し、GD2名が助言役となるなどメンタリング体制を整えた。

CDB外部評価委員会

初代委員長はアメリカNIHのイゴール・ダヴィッド（Igor Dawid）博士に就任いただき、次に、情報・システム研究機構・機構長の堀田凱樹博士、ケンブリッジ大学のオースティン・スミス（Austin Smith）教授、そしてトロント小児病院のジャネット・ロサン（Janet Rossant）博士に引き継がれた。ACは2年に一度開催され、数々の有益な提言を受けてCDBの運営の柱とした。TLの10年任期制、中間評価の導入などはACからの提言による。また、GDの評価もACが担った。ACから受けた恩恵ははかりしれない。

VIPの訪問

CDBが発生・再生研究分野において先導的な役割を果たしてきたことから、皇太子殿下、安倍晋三内閣総理大臣、鳩山由紀夫内閣総理大臣、歴代の文部科学・科学技術担当大臣、タイ国シリントーン（Maha Chakri Sirindhorn）王女らをはじめ、国内外から多数の要人の視察を受け入れた。訪問者には、iPS細胞から分化誘導した網膜色素上皮細胞やプラナリアの観察、マウス胚核移植のシミュレーション操作などを楽しんでいただき、CDBにおける研究の理解を深めていただいた。

CDBの改組

STAP論文問題（後述）により、2014年11月21日、CDBは改組される。日本語名は「多細胞システム形成研究センター」に変更。柳田敏雄・理研生命システム研究センター（QBiC）センター長が2015年3月までCDBセンター長を兼務し、同年4月、濱田博司・新センター長が着任した。GDの階層をなくし、TLが率いるチームのみが並列する組織体制となるなど、運営方式を全面的に改革したが、研究領域や任期・評価性などは引き継がれている。



図1 CDB外観

第2節 発生・再生学における重要な発見

1 基礎分野における重要な発見

細胞生物学分野

生命の基本単位は細胞である。発生のしくみを理解するためには、体の中で細

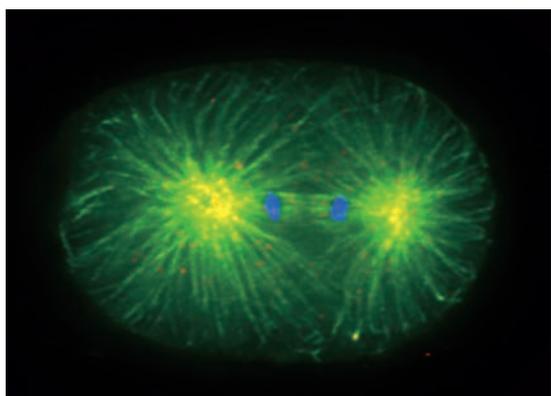


図2 線虫初期胚の細胞分裂

胞がどのように増殖し、新たな細胞種を生み出し、決まった場所に配置されるかを理解する必要がある。杉本亜砂子（発生ゲノミクス研究チーム）らは、受精直後の線虫初期胚の細胞分裂時に非対称性が生じるしくみなどを明らかにした（図2）。澤斉（細胞運命研究チーム）らは、Wntシグナルが非対称性を生み出すことを発見し、その機能を追求した。米村重信（電子顕微鏡解析室）らは細胞が細胞接着分子に加わった力を検知するしくみを発見した。清末優子（光学イメージング解析ユニット）らは、光学顕微鏡の分解能の限界に挑戦し、超解像顕微鏡で細胞骨格の動態を明らか

にした。

細胞の集合体である組織では、細胞間の協調を図る高次のコミュニケーションが必要とされる。細胞接着分子カドヘリンの発見者である竹市（高次構造形成研究グループ）らは、細胞が平面極性を獲得することで神経板を折り曲げるしくみなどを発見した。林茂生（形態形成シグナル研究グループ）らは、上皮が折れ曲がって管を作るしくみなどを追求した。2013年（平成25）に着任したヨウチュン・ワン（Yu-Chiun Wang）（上皮形態形成研究チーム）らは、上皮組織の折れ曲がり機構の研究を開始した。西脇清二（細胞移動研究チーム）らは、細胞外基質が細胞集団移動をコントロールするしくみを追求した。

個体・器官形成分野

器官は、複数の組織が組み合わせられて生体機能を実行する構築単位であり、その形成機構を理解することは、再生医療における臓器構築の基盤である。個体発生において適切な場所に器官が配置され、構築されるしくみの解明に多数の研究チームが取り組んだ。相澤慎一（ボディプラン研究グループ）らは、脊椎動物の脳の起源の解明に挑み、後方化シグナルWntとFGFの抑制による新たな頭部形成メカニズムを発見した。佐々木洋（胚誘導研究チーム）らは、転写因子Teadの研究をきっかけに細胞の位置と密度に依存した細胞分化と増殖制御の新分野を拓いた。日比正彦（体軸形成研究チーム）らはゼブラフィッシュを用いて、脳の形成に関わるプロセスの研究を進めた（図3）。森本充（呼吸器形成研究チーム）らは、哺乳動物の肺形成における細胞移動と細胞形態形成のしくみを追求している。



図3 ゼブラフィッシュ胚

成メカニズムを発見した。佐々木洋（胚誘導研究チーム）らは、転写因子Teadの研究をきっかけに細胞の位置と密度に依存した細胞分化と増殖制御の新分野を拓いた。日比正彦（体軸形成研究チーム）らはゼブラフィッシュを用いて、脳の形成に関わるプロセスの研究を進めた（図3）。森本充（呼吸器形成研究チーム）らは、哺乳動物の肺形成における細胞移動と細胞形態形成のしくみを追求している。

倉永英里奈（組織形成ダイナミクス研究チーム）らは、細胞のキラリティー（対掌性）に依存した上皮組織の回転運動のしくみを解明した。ゴジュン・シェン（Guojun Sheng）（初期発生研究チーム）らは、ニワトリ胚をモデルに胚葉形成における細胞脱上皮化メカニズムの研究などを進めた。高橋淑子（パターン形成研究チーム）らは、体節から血管などの体内組織が形成されるしくみを明らか

かにした。ラジ・ラダー (Raj Ladher) (感覚器官発生研究チーム) らは、聴覚の入り口である内耳の形成機構を研究した。西村隆史 (成長シグナル研究チーム) らは、栄養による個体の発達と成長の制御機構を活発に研究している。猪股秀彦 (体軸動態研究チーム) らは、発生機構の安定性と調節性の分子機構の解明に向けて2014年に研究を開始した。濱田 (個体パターンニング研究チーム) らは、体の形と細胞の非対称性の起源を解明するべく研究を進め、体の左右非対称性を生じさせる機構の一端を解明した。さらに2016年には、リークン・ポン (Li-Kun Phng) (血管形成研究チーム) らが新たに加わり、血管網形成のメカニズム解明を目指して研究を開始した。

生殖・受精分野

生殖細胞は受精によって全能性を獲得し、一個体を形成する重要な細胞である。胚発生初期から始まる生殖細胞の形成は、あらかじめ生殖細胞へ運命付けられた細胞が存在するタイプ (節足動物等) と、多能性細胞から発生する過程で生殖細胞が生じるタイプ (哺乳類等) に分けられる。前者では、受精卵にすでに局在する生殖細胞質を細胞分裂の過程で受け継いだ細胞が生殖細胞系列となり、そこでは体細胞タイプの遺伝子発現が抑制される。ショウジョウバエをモデルとした中村輝 (生殖系列研究チーム) らは、この体細胞タイプの遺伝子発現が抑制されるメカニズムを明らかにし、このような機構は進化の過程でそれぞれの生物が独立に獲得したことを示した。他方、マウスでは、胚発生初期 (胎生7日目) に、未分化な細胞から生殖細胞の元になる始原生殖細胞が40個ほど形成される (図4)。斎藤通紀 (哺乳類生殖細胞研究チーム) らは、始原生殖細胞で体細胞の発生プログラムを抑制し、生殖細胞系列の形成を進める因子群の解析を系統的に進め、転写因子Blimp 1と、その上流の細胞間シグナルを同定した。また、これらの成果を基盤に、ES細胞から生殖細胞系列を試験管内で再構成することに成功した。

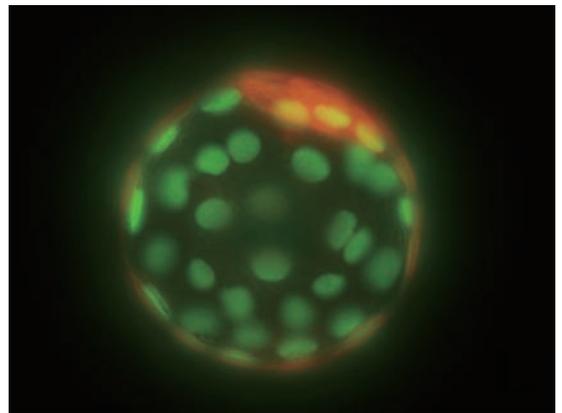


図4 マウス初期胚 (胚盤胞期)

哺乳類の卵子は通常、減数第二分裂中期で停止して受精の時を待つが、アンソニー・ペリー (Anthony C. F. Perry) (哺乳類胚発生研究チーム) らは、この細胞周期抑制メカニズムについて研究を進めた。また、体細胞分裂と異なり、生殖細胞に特有の減数分裂では、染色体分配異常の頻度が高いが、北島智也 (染色体分配研究チーム) らは、マウスの卵母細胞の減数第一分裂にその原因があることを突き止めた。さらに、マウスとヒトの卵母細胞を用いて、減数第一分裂における二価染色体の早期分離が、加齢に伴う染色体分配異常の主要な原因であることを明らかにした。

クローンマウスの作製に世界で最初に成功した若山照彦 (ゲノム・リプログラミング研究チーム) らは、核移植した卵細胞をヒストン脱アセチル化酵素阻害剤で処理することにより、クローン作製の効率を著しく向上させ、25世代繰り返

しクローン化することに成功した。また、16年間凍結保存していたマウスの体細胞の核を用いてクローンマウスを作製することにも成功し、将来のマンモス再生に期待を抱かせた。

脳・神経発生分野

脳神経系の発生の研究は、主にショウジョウバエとマウスをモデル系として研究が進められた。浜千尋（神経回路発生研究チーム）らは、ショウジョウバエ嗅覚神経発生をモデルとして、神経前駆細胞の分裂ごとにNotchシグナルが二者択一の運命決定を行い、一次嗅覚神経の多様性を生むことを見だし、これをNotch codeと表現した。松崎文雄（非対称細胞分裂研究グループ）らは、ショウジョウバエ神経幹細胞をモデルとして、非対称細胞分裂の基本的な分子機構の解明に貢献した。さらに、マウスの神経発生では、ショウジョウバエと異なり、細胞極性と分裂軸の一致により移動性神経幹細胞が生じることを発見し、古典的な神経幹細胞の非対称分裂モデルを否定した。この移動性神経幹細胞は霊長類等の複雑な脳の発生に特有の新しい幹細胞層を形成するものと見なされている。脳の発生過程では、神経幹細胞の遺伝子発現の継時的変化が、多様な神経細胞を生むとともに、脳の規則構造をつくる。花嶋かりな（大脳皮質発生研究チーム）らは、マウスの遺伝学的手法を駆使した実験系を開発し、大脳皮質における転写因子FoxG1の発現がこの遺伝子発現の最初の切り替えを担い、大脳皮質の6層構造の出発点となることを解明した。そして、続く神経細胞の運命決定には、先に

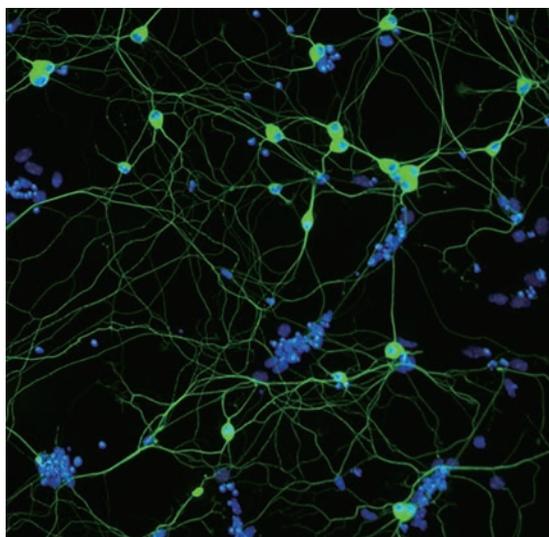


図5 マウスの腸管神経細胞

生じた神経細胞からのフィードバックシグナルが働くことを示唆した。先天性腸管神経欠損をきたすヒルシュスプルング病の病因解明を目指した榎本秀樹（神経分化・再生研究チーム）らは、腸管神経系の形成過程で迷走神経堤細胞が長距離移動する様子を世界で初めて捉え、腸間膜を横断する特殊な移動様式でこの遺伝病の特徴的な病態を説明した（図5）。今井猛（感覚神経回路形成研究チーム）らは、マウスの嗅覚神経回路の形成原理を明らかにするとともに、脳試料の透明化法の開発に貢献した。竹市（高次構造形成研究グループ）らは、神経活動に依存した遺伝子発現の制御に、 β -cateninのプロセッシングを介したシグナル伝達が発見した。

幹細胞・エピジェネティクス・再生分野

ミレニアム・プロジェクトの一環として、CDB設立が決定された科学的背景には、1997年英国のクローン羊ドリーの報告、1998年アメリカでのヒトES細胞樹立の報告が重要な契機として存在している。すなわち、ヒト由来の多能性幹細胞を用いて、体のあらゆる細胞や組織を試験管内で作製し、再生医学に応用することが原理的に可能になったことに加え、この方法の問題として予想される免疫

拒否反応を、体細胞核を移植したクローン胚由来のMy ES細胞で克服できるという、再生医学上の大きな進歩があった。当然、CDBは発足当初から、リプログラミング分野、エピジェネティクス分野、多能性幹細胞分野、再生生物学分野の人材をリクルートした。

エピジェネティクス分野では、中山潤一（クロマチン動態研究チーム）らが高次クロマチン調節を介した遺伝子発現抑制機構、岡野正樹（哺乳類エピジェネティクス研究チーム）らがDNAメチル化による遺伝子発現調節の研究を行った。この研究から生まれたDNAメチル化酵素が全て欠損したES細胞は、現在もDNAメチル化研究のためのツールとして世界で利用されている。一方、丹羽仁史（多能性幹細胞研究プロジェクト）らは、多能性幹細胞を特異的に発現している分子の機能と多能性との関わりについて研究し、多能性を維持する遺伝子ネットワークを明らかにした。このネットワークの主役は、山中伸弥教授（京都大学）が特定した「山中4因子」と一致しており、iPS細胞（人工多能性幹細胞）が形成されるメカニズム解析に大きく寄与した。また、平谷伊智朗（発生エピジェネティクス研究チーム）らは、核内クロマチンの3次元構造変化による遺伝子活性制御のしくみについての研究を行っている。

西川伸一（幹細胞研究グループ）らは、多能性幹細胞からの中胚葉、内胚葉系組織への分化過程について研究し、FACSを用いた分化中間段階の精製法を開発した。笹井芳樹（器官発生研究グループ）らは、多能性幹細胞から神経組織への試験管内分化誘導法の開発を行い、自己組織化により脳神経系組織の一部を試験管内で再現することに成功している。その過程で生まれた立体膜組織形成法は、高橋政代（網膜再生医療研究開発プロジェクト）らが進める世界初のiPS細胞由来網膜色素上皮細胞移植に続く、網膜組織移植の基礎となっている（本章末「別記」にて詳述）。また、ミニ脳組織形成法は再生医学にとどまらず、最近のジカウイルス感染実験にも用いられ、ヒト神経病解析に大きく貢献した。辻孝（器官誘導研究グループ）らは、上皮・間葉相互作用により誘導される歯胚、毛包、涙腺・唾液腺等の形成機構解明と再生の研究を進めており、iPS細胞から毛包や皮脂腺など皮膚付属器を有する皮膚器官系を再現することに成功した。一方、高里実（ヒト器官形成研究チーム）らは中胚葉系臓器である腎臓に着目し、各器官の形成原理の解明と再生技術確立に向けて研究を開始した。阿形清和（進化再生研究グループ）らは、再生能力が高いプラナリアの多能性幹細胞と再生について研究し、再生力の分子基盤解明に大きく寄与した。そして、プラナリアはCDBの研究方向の分かりやすいシンボルとして、市民に親しまれた（図6）。多能性幹細胞に加えて、西川らは、色素幹細胞および間質幹細胞の起源と動態について明らかにした。近藤亨（分化転換研究チーム）は、神経幹細胞が分裂能を失う過程について研究を行った。藤原裕展（細胞外環境研究チーム）らは皮膚器官をモデルとし、細胞外微小環境が幹細胞の分化運命や動態を制御するしくみを解明するべく研究を進めている。



図6 プラナリア

また、CDBは医療施設を持たないため、臨床応用に近いシーズを持つ外部研究者や医療機関と積極的に連携を行った。隣接する先端医療センターで閉塞性動脈硬化症の骨髄細胞移植治療を行っていた浅原孝之（幹細胞医療応用研究チーム）らの、血管内皮幹細胞の培養とその移植法の開発については、積極的に支援を行った。さらに、西川がプログラムオフィサーを務めた科学技術振興機構（JST）「第1期再生医療の実現化プロジェクト」の予算を利用して、CDBの施設・設備やノウハウを外部研究者に開放するプロジェクトを行った。これに応じた横浜市立大学院医学研究科の谷口英樹（臓器再生研究ユニット）らは、ES細胞から肝臓細胞の大量培養条件について研究を行った。同じプロジェクトで、小阪美津子（体性組織幹細胞研究ユニット）らは、眼組織における再生と幹細胞システムの研究を行った。

2 発生と進化の関係を探るEvo-Devo研究

進化は発生プログラムの変化の歴史であり、ボディプランの起源も発生過程の解析と比較を通じて理解できると期待される。阿形（進化再生研究グループ）らは、プラナリアのゲノム解析を基に、動物における中枢神経系の起源に示唆を与えるとともに、扁形動物と脊椎動物に保存される神経系の前後軸を設定する分子機構の一端を明らかにした。同様に、左右相称動物の前後軸形成にあつて、その前端を特異化する*Otx2*遺伝子の発生機能が知られていたが、相澤（ボディプラン研究グループ）らは、脊椎動物の*Otx2*を制御するエンハンサーの進化過程を推測したほか、脊椎動物系統進化における卵割様式と胚葉形成機構の多様化、そして羊膜類初期胚の軸形成メカニズムの進化において、発生的システム浮動が生じていることを明らかにした。

脊椎動物のボディプランの起源とその進化を理解するためには、最も早期に分岐した円口類の研究が進まなければならないが、倉谷滋（形態進化研究グループ）らは、19世紀以来不可能とされてきたヌタウナギ類の胚の採取を世界で初めて可能にし、神経堤の発生、椎骨の存在、頭蓋の構築プランについての新知見を発表した。また、進化において真に新しい形質が生じるためには、発生プログラムの劇的な変化が予想されるが、同グループはカメ類（スッポン）の甲を対象とし、その変化のしくみを、形態形成過程、分子レベルでの細胞生物学的機構、

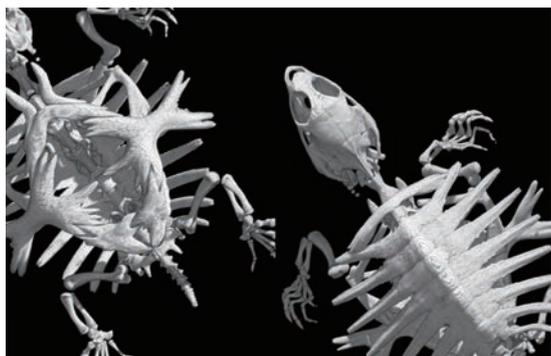


図7 カメの骨格

比較ゲノム学、古生物学的証拠と系統関係など、多方面から総合的に解き明かした。とりわけ、カメの甲が体壁の折り曲げによる肋骨の成長方向の変更、および胚における新しい成長帯の獲得によってもたらされること、それらの変化が脊椎動物に共有される胚段階（ファイロティピック段階）の後に挿入されること、カメ類が従来の予想とは異なり、ワニや鳥に近い位置で分岐したことなどを報告した（図7）。

3 発生学の新潮流—数理科学・力学の導入—

複雑な生命現象に対して、数理的な枠組みで明快な説明を与えることは発生学者の長年の夢であった。近藤滋（位置情報研究チーム）らは、魚の皮膚の縞模様がアラン・チューリング（Alan Turing）の反応拡散波モデルで説明できるとした自らの発見の分子の実体の同定を目指して、ゼブラフィッシュをモデルとして研究した。縞模様をレーザー光で破壊し、その再生過程を追跡することで色素細胞が自発的に縞模様パターンをつくり出す能力を有することを示した。上田泰己（システムバイオロジー研究プロジェクト）らは、概日リズムを遺伝子ネットワークのモデルとして選び、その構成要素の遺伝子を同定して細胞で再構成することで、ネットワークの構造とその作動原理の探求を進めた。

2009年10月には、さらに数理的な研究基盤を強化するために、センター長戦略プログラムを立ち上げた。柴田達夫（フィジカルバイオロジー研究ユニット）らは単一細胞での運動原理を追求するために、細胞性粘菌アメーバの走化性運動を用いて研究し、自発的に極性をつくり出す能力によって細胞が敏感に勾配を認識できることを示した。森下喜弘（発生幾何研究ユニット）らは器官の形成において、組織全体の形態データを基にして組織変形の度合いを見積もる方法を考案した。この方法は、個々の細胞のトラッキングが困難なサイズの組織における細胞挙動を理解する新しい方法として注目される。戎家美紀（再構成生物学研究ユニット）らは、遺伝子回路を再構築するアプローチで、細胞間コミュニケーションを素過程に分解して理解することを目指している。その最初の試みとして、最小の要素数でDelta-Notchシグナルの側方抑制回路を細胞で再現することに成功した。これらの取り組みはセンターの垣根を越えた共同研究等を通じ、CDBに発生学の新しい研究を生み出している。

4 発生研究と試験管内組織形成

神経発生学のES細胞への応用

実験発生学は、分子生物学の発展とともに要素還元論的アプローチへと移行した。発生関連遺伝子の発見が相次ぎ、生命発生の謎を遺伝子によって解き明かそうという試みである。アフリカツメガエルなどを用いた研究から、脊椎動物の神経誘導・頭部形成に関わる制御メカニズムが明らかとなりつつあった。笹井（器官発生研究グループ）らは、このような方法を哺乳類に応用するために、分化多能性を保持するES細胞から神経組織を誘導する研究にいち早く取り組んだ。最も複雑な臓器である脳は、多種多様な細胞群から構成され、機能分担もさまざまであるため、従来型の研究戦略では脳形成のメカニズムを解析するのは容易ではない。しかし、試験管内でES細胞から神経組織を誘導する系では、複雑な細胞間相互作用やシグナル入力を排した環境で、脳形成のメカニズムを論理的かつ定量的に探ることが可能となる。笹井らは、構成論的発生学とよばれるこの新しい

分野を開拓し、そのパイオニアとして世界をけん引した。また、基礎発生学での功績は再生医療へも貢献することとなった。パーキンソン病に必要なドーパミン産生ニューロンや、加齢黄斑変性で障害を受ける網膜色素上皮細胞の作製に活用され、現在、CDBや京都大学を中心に細胞移植による根治療法の開発が推進されている。ヒトへの医療応用に向けて、技術基盤研究における発見も重要な役割を果たしている。ヒトES/iPS細胞は脆弱性が高く、単一細胞では死に至る。笹井らはこの細胞死の誘導機構を解明し、培養効率を飛躍的に向上させる方法を開発したことで、ヒトES/iPS細胞の活用に多大な貢献を取めることとなった。

自己組織化による脳の形成

ES細胞からの神経誘導研究が世界的な広がりを見せ、多くの研究者らが2次元平面上で神経細胞の機能成熟を試みる中、笹井および永樂元次（立体組織形成研究チーム）らはまったく新たな培養法の開発に成功した。2005年のSFEB法、2008年のSFEBq法として相次いで発表された方法は、ES細胞を「3次元の浮遊凝集体」として培養することにより、神経細胞を高効率で誘導し、組織として産生することを可能にした。ES細胞が持つ内在的プログラムに従って自律的に組織を構築させるという概念は、「自己組織化による脳形成」として幹細胞生物学・神経発生学においても広く知られることとなる。2008年の大脳皮質の層形成を皮切りに、視床下部、小脳、下垂体、海馬などの組織の作製に成功し、ヒトES細胞のみならずiPS細胞への展開も可能となっている（図8）。中でも2011年の立体網膜組織の自己組織化は世界中から驚愕をもって受け入れられた。この発見は、再生医療への可能性を広げただけでなく、眼杯組織の形成機構について発生学において長らく続いていた議論に終止符を打つことにも寄与した（図9）。

笹井らの発見により、これまで入手困難だったヒトの生きた神経組織を試験管内でつぶさに観察できるようになり、神経発生学や病態研究、創薬などの分野に大きな影響を与えている。また、モデル動物で得られた神経発生学の基礎的な知

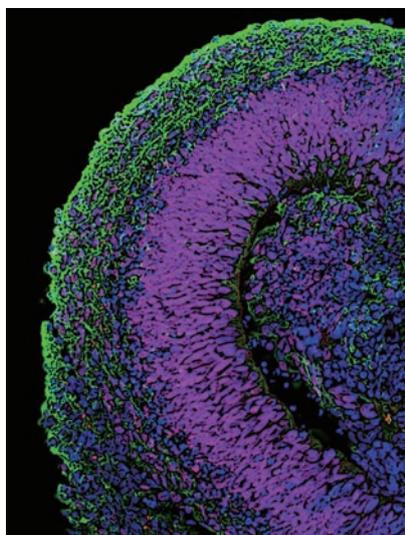


図8 マウスES細胞由来の大脳皮質組織

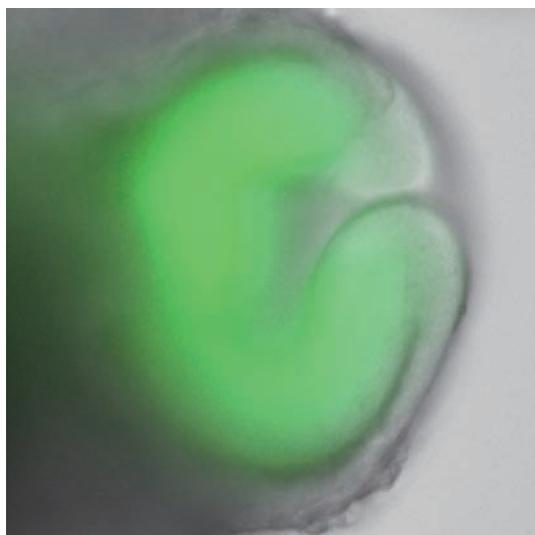


図9 マウスES細胞由来の眼杯組織

見を、医学や再生医療応用へと幅広く展開する礎を築いた。その代表例ともいえる高橋（網膜再生医療研究開発プロジェクト）らの世界初のiPS細胞臨床研究の詳細については、本章末尾に別記する。

第3節 CDBの良質な研究環境

強力な研究サポート体制

CDBには独自の研究支援部門が設置され、必要に応じて増設された。

動物資源開発室はマウスをモデル動物とした研究を支える基盤施設として、相澤が変異マウス開発チームを組織し、CDBのみならず発生・再生科学のコミュニティ全体への貢献を目指した。このチームは、変異マウス開発ユニット（相澤ユニットリーダー、後に古田泰秀ユニットリーダー）と動物実験支援ユニット（中尾和貴ユニットリーダー、後に清成寛ユニットリーダー）の2部門から成り、変異マウス開発ユニットは、トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス等の変異マウス作製をCDBの内外を問わず共同研究として行った。さらに、アジアにも対象を広げていった。同時に、変異マウスを高効率で樹立する技術など汎用性の高い技術開発や、有用な蛍光標識マウスの樹立・供給にも力を入れた。動物実験支援ユニットは、マウス施設と水棲動物棟の運用を担当すると同時に、爬虫類のゲッコーや有袋類のオポッサムの自家飼育も進め、進化発生研究に有用な新しいモデル動物の樹立と供給にも貢献した。

ゲノミクス解析室は2005（平成17）年、ゲノム資源解析ユニットと機能ゲノミクスユニットから成る支援部門として設置された。DNA配列解析を担当するゲノム資源解析ユニットは樽井寛をユニットリーダーとして出発し、2013年より工樂樹洋をユニットリーダーに迎えた。この機に次世代シーケンサーを導入し、トランスクリプトーム、非モデル動物のゲノム、エピジェネティクスの大規模解析の支援を開始した。機能ゲノミクスユニット（上田ユニットリーダー）は世界に先駆けて、単一細胞レベルのトランスクリプトーム解析を、ルーティンに行う支援プログラムを確立するとともに、少量トランスクリプトーム解析の技術開発に貢献した。

電子顕微鏡解析室（米村室長）は、電子顕微鏡を用いた微細形態の解析を専門とした日本でも数少ない支援室として、CDB内外との共同研究で多くの実績を残した。また、高分解能の電子顕微鏡を用いた3次元画像作成の技術開発等も行った。プロテオミクス解析室（林室長）は質量分析装置を駆使したタンパク質の同定と分析を支援し、光学イメージング解析ユニット（清末ユニットリーダー）は、CDBが保有する各種光学顕微鏡の管理運営を行った。

2014年、多細胞システム形成研究センターへの改組に伴い、これらの支援部門はライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）へと移管された。



図10 CDBシンポジウム

国際的な地位を確立したCDBシンポジウム

2002年、CDBの研究チームが神戸に集合して研究センターとして実質的に出発したのを機に、CDBは比較的少人数（150名前後）の参加者を募って、発生・再生科学のさまざまな分野の現状と将来について議論する「CDBシンポジウム」を毎年開催してきた。第1回CDBシンポジウムは2003年春に開催され、発生・再生科学の基本的な問題である「多細胞生物の形成原理とその進化的起源」をテーマとして取り上げた。その後、年ごとに異なるテーマを設定し、CDBのPI

に加えて、海外の研究者を一人オーガナイザーとして選び、シンポジウムのスコープを練り上げた上で、国内外から広く講演者を招待した（図10）。

また、若手研究者の参加を重視し、ポスターセッションを充実させ、優れたポスター発表には口頭発表の機会を提供した。さらに、海外から参加する若手研究者のためにフェローシップを提供した。このシンポジウムは回を重ねるにつれて、生命科学分野のシンポジウムとして国際的に注目を集め、海外から自費で参加する研究者も現れるなど、発生・再生科学の先端領域とその将来の展望を見通すことのできる国際シンポジウムとして高い評価を得るに至っている。同時にこのシンポジウムは世界に向けてCDBからメッセージを発信する貴重な機会ともなり、CDBが国際的研究センターとして地位を確立するのに大きく貢献してきた。

充実した教育プログラム

理研の恵まれた研究環境を活用して次世代の研究者を教育・育成することはCDBの重要なミッションの一つである。CDBは関西圏を中心とした大学院（2017年1月時点で6校）と連携協定を結び、PIを連携教官として派遣することでCDBキャンパスに国内の大学院生を迎え入れるとともに、理研のInternational Program Associate制度のサポートを受けて、外国人の大学院生を受け入れてきた。博士研究員に関しても理研研究員、理研基礎特別科学研究員、日本学術振興会特別研究員、などのポストで数多くのスタッフが研究に参加した。CDBの研究成果は彼らの創造的かつ献身的な研究活動なくしては実現し得なかった。

また、大学院教育の一環として2004年より毎年夏休みに「連携大学院集中レクチャー」を行っている。2日間の日程でCDBのPIが最先端の発生・再生科学の研究について講義するもので、連携大学院に所属する学生、および他大学院からの学生が参加し、毎年会場から溢れる数の参加者でにぎわっている。また、学部生向けの「大学生のための生命科学研究インターンシップ」を2012年から開始し、毎年30名程度の学生が1週間の日程で研究と講義、発表会のプログラムに参加している。参加者の中にはその後大学院に進学し、研究者の道を目指す者も多い。高校生向けには「高校生のための生命科学体験講座」を開催している。さらに日本発生生物学会や兵庫県高等学校教育研究会生物部会と協力して、高校の生物教師向けの「発生生物学リカレント講座」とその実践版「高校生のための発

生生物学実習講座」を開催している。これらを受講した高校生の中からも、生命科学を志す者が数多く見られることは心強い。

広報・科学コミュニケーション、国際化の取り組み

CDBは神戸で活動を開始した当初から国際的な科学コミュニティへの発信を重視し、2002年、専門スタッフとしてNature Japanからバイリンガルのダグラス・シップ (Douglas Sipp) を起用した。間もなく同氏を室長とする「広報・国際化室」を設置し、同年秋には、CDBの研究成果の広報と発生・再生分野の科学コミュニケーションを担う人材を起用。翌2003年には、海外研究者がCDBに赴任する際の種々の手続きのサポートや、日常の問題に対処するヘルプデスクを起用した。さらに、2003年、国際学術集会等を運営する学術集会担当を採用した。学術集会担当は2010年より広報・国際化室に合流。シップ室長の下、広報・国際化・学術集会の3セクションが効果的に活動できる体制を築いた。スタッフも徐々に増員し、広報担当は3名体制、学術集会担当は2名体制で活動を発展させている。

広報・国際化室は約13年間、CDBのみならず発生・再生分野全体の広報活動を広く行うと同時に、高校生ら次代を担う若者の啓発活動、日本発生生物学会等と協力して高校教師への教育支援を並行して行うなど、科学コミュニティだけでなく一般社会を対象としたアウトリーチ活動を行い、科学コミュニケーション組織のモデルケースとして高く評価されるに至った。また、UR都市機構との協定締結により保証金免除制度を確立するなど、海外研究者の赴任のプロセスを著しく改善した。英語ネイティブによる論文カバーレターや発表資料の英文校正は、日本人研究者の国際通用性に大きく寄与した。学術集会担当は、2003年の開所シンポジウム以降、毎年CDBシンポジウムを運営し、CDBの国際化に大きく貢献すると同時に、セミナーや所内リトリートなど所内外の研究者の交流促進にも寄与している。広報・国際化室は2014年11月、論文不正問題を受けた組織改編に伴って解散され、現在はCDB推進室の一部としてその活動を続けている。

若手PIの登用と活躍

科学研究に新たな発想と挑戦的な取り組みを持ち込む役目は、常に若い世代が担ってきた。CDBでは若手PIを積極的に登用し、理研の研究環境を生かして自由な発想に基づく研究の推進をサポートしてきた。PI募集にあたっては研究分野の大枠を定めた上で国際的な公募を行い、研究計画の新規性と挑戦性を審査基準において採用を決めた。新任PIは当初5年間の研究計画の立案と遂行に完全な自由と責任を負い、センター長やシニアPIはコンサルタントとして日常的なサポートを提供し、外部審査員を交えた定期的な研究評価に基づいてアドバイスを行った。学位取得前に採用を決めるケースを含めて2002年から2017年までに56名のPIが採用され、それらの多くは教授、主任研究員として転出し、活躍を続けている。そのうちの一人の声を以下に紹介する。

〈CDB若手PIを代表して〉

私は、京都大学大学院医学研究科終了後、英国ケンブリッジへの留学を経て、CDBのチームリーダーとして独自の研究を推進する機会に恵まれた。CDBでは、研究への高い志とモチベーションを有したチームのメンバー、同僚、先輩、自由闊達な研究環境に恵まれ、腰のすわった基礎研究を推進することができ、現在継続・発展させつつある研究「生殖細胞の発生機構の解明とその試験管内再構成」の基盤を築くことができた。CDBの若手登用・育成システムは、理研の中でも特に優れたシステムであり、その発展と新しい世代の活躍を祈念する。（斎藤通紀・京都大学大学院医学研究科教授）

深まる企業との連携

基礎科学における世界トップクラスの研究成果は、学術的な発展に寄与するとともに、社会のニーズに対応し、産業化に資するイノベーションのブレークスルーを生み出すことが大きく期待されている。CDBはこれまで、生命科学分野、とりわけ発生・再生分野において、世界的に卓越した基礎研究を進めてきた。この基礎研究シーズを基に、大学や研究機関のみならず広く産業界と連携して、多数の共同研究を精力的に展開している。2002年から2014年までの企業との共同研究契約は30社に上り、中でも笹井（器官発生研究グループ）、高橋（網膜再生医療研究開発プロジェクト）らを中心に、中枢神経系および網膜組織の再生医療実現化に向けて複数の製薬企業との共同研究が進められた。さらに、2014年度以降、辻（器官誘導研究グループ）がグループディレクターとして着任すると、産業界との連携はさらに加速し、共同研究資金も大幅に増額された。また、若手PIの藤原（細胞外環境研究チーム）、永樂（立体組織形成研究チーム）をはじめ、万代道子・副プロジェクトリーダー（網膜再生医療研究開発プロジェクト）、六車恵子・専門職研究員（非対称細胞分裂研究チーム）らも企業との共同研究に積極的に取り組み、2017年1月時点では計47課題の共同研究が進行している。

また、2015年3月には、理研として初めての産業界との連携施設である融合連携研究イノベーション推進棟（IIB）が神戸事業所内に設置され、2017年1月時点で入居企業は13社（うちCDBとの共同研究を進める企業は9社）に及ぶ。今後もCDBは世界トップクラスの基礎研究をさらに進めていくと同時に、基礎のイノベーションを応用研究へと発展させ、産業界との連携を深めていくものと期待される。

第4節 課題と今後の展望

論文不正問題

研究面でも運営面でも高い評価を得ていたCDBだが、2014（平成26）年、大きな問題に直面した。CDBの小保方晴子、笹井、若山、米ハーバード大学のチャールズ・バカンティ（Charles Vacanti）らが*Nature*誌に発表した2報の論

文に不正の疑義が生じたのだ。この問題は後に論文撤回、笹井の死去、関係者の処分、CDBの改組にまで至る大きな事件となった。

論文は、高度に分化した細胞が単純な酸処理によって初期化され、分化多能性を獲得することを示し、著者らはこれをSTAP細胞（Stimulus-Triggered Acquisition of Pluripotency cells）と名付けた。STAP細胞は胚だけでなく、胎盤へも分化することから、ES細胞やiPS細胞を上回る多能性細胞として注目を集めた。発見の重大さに加え、主導した研究者の若さや個性も手伝い、社会的に大きな注目を集めた。

ところが、2014年1月30日の発表後間もなく、論文に不正なデータがあるとの疑義がネット上で次々と指摘され、2月中旬にこれが明るみに出た。小保方、笹井は、単純な間違いであり論文の結論に影響しないとの見解を示し、その後も同様の主張を続けた。理研も当初は同じ立場をとったが、2月18日に調査委員会（石井俊輔委員長）を設置し、3月31日の最終報告で小保方によるデータの改ざんと捏造を認めた。3月10日前後には、論文の主要な根拠となる画像が小保方の博士論文からの流用であることも明らかになった。これを重く見た竹市センター長は、著者らに論文撤回を進言し、論文作成の経緯を明らかにするための検証チームを編成した。これは間もなく理研の「自己点検検証委員会」（鍋島陽一委員長）となり、同じく理研が設置した「不正再発防止のための改革委員会（以下、改革委員会）」（岸輝雄委員長）に多くの情報を提供した。

論文の科学的根拠は3月の時点で失われていたが、主要著者がSTAP現象の存在を主張し続けたこともあり、社会的混乱が続いた。そこで理研は、相澤、丹羽による検証実験および小保方本人による再現実験を行ったが、いずれもSTAP細胞は確認されなかった。理研が再設置した調査委員会（桂勲委員長）は、残存するサンプルやデータの分析を行い、STAP細胞やそこから派生した細胞が全てES細胞の混入であると結論付けた。データの不正はいずれも小保方によるものと判断したが、誰がES細胞を混入したのかは明らかにならなかった。また、不正を見抜けなかった若山、笹井の監督責任の重大さも指摘した。

11月、理研は改革委員会の提言である「解体的出直し」に従い、チーム数の半減を含むCDBの改組を行った。

一連の問題の間、CDBでは大きな混乱が続いた。執行部のメンバーにも著者らを信頼する立場、論文を検証すべきという立場、あくまで著者個人の問題であるとする立場が混在していた。「単純なミス」から明確な不正へと事態が急変していったことや、主要著者から十分な説明を得られないことも状況を難しくした。理研やCDBに対するメディアや一般社会、さらには科学コミュニティからの批判は日々高まり、CDBの誰もが大きな影響を受けた。そのような中、状況を改善しようと動く者もいれば、自らの研究や仕事に集中しようとする者もいた。

STAP論文問題から学ぶことは多い。研究不正をいかに防ぎ、そして研究不正が起こった場合にいかに対処できるのか。研究者になろうとする者は、研究技術だけでなく、科学史や研究倫理、再現性の概念など、科学の根本を学ぶ必要があるだろう。また、研究者は激しい競争にさらされながらも、自らの仮説に固執せ

ず、目の前の現象やデータに常に忠実でなければならない。一方、研究機関は、不正が起こらない土壌をつくり、同時に、不正が起こった際に適切に対処できるように準備をしておく必要がある。疑義が生じれば、迅速かつ中立的に全容解明に向けて取り組み、その結果を公表することが求められる。問題が拡大してからは、残される影響は大きすぎる。研究者や研究機関は、科学コミュニティだけでなく、社会の中でどのように行動するべきかを常に考え、実践していく必要がある。

笹井芳樹博士の貢献

笹井は、CDB創設時におけるグループディレクター（GD）の一人としてCDBの運営に関わり、2013年からは副センター長として活躍した。しかし、2014年8月5日逝去。ここに笹井の功績をまとめる。

〈運営上の貢献〉

CDBの出発にあたり、GDは種々の業務を分担し運営体制の整備を急いだ。笹井の担当は建物の設計と研究組織の構築だった。CDBのA、C棟の内部デザインは笹井の構想を推進室が受け具現化したものである。そして、CDBの研究組織の根幹となった「GDがミッションを遂行する責任を持ち、チームリーダー（TL）には創造的な研究を展開してもらう」という体制も、笹井の原案による。CDBが始動してからの笹井の活躍も目覚ましい。幹細胞研究支援・開発室を立ち上げ、ES細胞取り扱い技術の講習会を定期的を開催し、CDBの技術を研究社会に広めた。また、バイオメディカル交流会を企画し、神戸医療産業都市地域内における産学連携を深める活動も行ってきた。CDBは多数の再生医学関連の視察者を迎えたが、対応は主として笹井が担当した。一方、定量的生物学を普及すべく集会や勉強会の開催に熱心だったのも記憶に新しい。この情熱は、CDBに「発生動態基礎研究」という領域を新たに加えた形で結実している。関連して、理研生命システム研究センター（QBiC）の設立にも大きく貢献した。

〈研究上の貢献〉

笹井の研究業績は、前述の第2節の「4 発生研究と試験管内組織形成」の項、およびCDBのホームページ・ニュース覧（2014.08.09 「笹井芳樹博士を偲んで」）に詳述してあるので、ここでは概要だけを記す。笹井はCDBに着任する前、博士研究員時代に培ったカエル胚を用いた発生研究を継続するとともに、ES細胞を用いた分化誘導系の開発に着手していた。前者については、CDBに異動後も、神経分化制御に関与する多数の重要因子を発見し、また、胚におけるスケールリング機構の解明にも成功している。一方、次第にES細胞研究の割合を増やし、まず2次元培養系を用いてさまざまな神経細胞を効率よく分化誘導する方法を開発、次いで、3次元培養法を工夫して、ES細胞塊から大脳皮質や脳下垂体が生じること、特に、網膜の全体構造が自発的に発生することを発見し、世界を驚かせた。複雑な構造体が細胞の自律性に基づいて構築されることを証明したエポックメイキングな発見である。ヒトES細胞でも成功し、試験管内オルガノイド形成研究の先駆的役割を果たした。さらに、ヒトES細胞の培養法の向上にも貢献

している。カエル胚とES細胞の研究は一見関係ないようだが、多能性未分化細胞からの神経分化誘導という観点から、笹井の頭の中では一体化していたようである。

ES細胞分化誘導研究の初期段階で、笹井は、網膜色素細胞が出現することに気付いていた。2006年、CDBに着任した高橋は、笹井によって開発された網膜色素細胞分化誘導法をiPS細胞に応用し、加齢黄斑変性症治療のための臨床研究にこぎ着けた。基礎から臨床への橋渡し研究の見事な成功例である。CDB外部の活動として笹井は、文部科学省「再生医療の実現化プロジェクト」やJST「戦略的創造研究推進事業」、JST「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」等に参加し、再生医療実現に向けた貢献を惜しまなかった。笹井の業績と功績は種々の形で引き継がれ、CDBにおける中核的事業の一つとして発展している。

これからのミッション

受精卵という一つの細胞から出発した生命は、細胞の数と種類を増やし、やがて組織や器官を構成して体をつくり上げる。このしくみを解明することは生命科学における最重要課題の一つであると同時に、疾病メカニズムの理解や、再生医療をはじめとする次世代医療の推進のためにも必須だ。多細胞システム形成研究センター（CDB）は、その前身である発生・再生科学総合研究センターとして設立されて以来、発生生物学、分子細胞生物学、再生医学において独創的な研究を推進してきた。これからも広い視点から見れば同じミッションを持つ。しかし、「一つの細胞から、どのようなしくみで複雑な体ができるのだろうか？」という本質的な疑問は変わらないが、学問の進展とともに用いる技術や方法、知りたい謎は深化し、より高度なレベルへと変遷していく。基本的な原理と直面するためには、古典的な生物学にとどまらず、数学・物理科学・工学など広い学問を取り入れる必要もある。変わることによって変わらぬ価値を維持していくのだ。また、従来の発生生物学は、受精卵から一胎として生まれるまでの胚の発生過程を探る「Embryology」が主流だったが、今後は発生（Development）を、生後の体の発達・維持・老化を含めた「個体の一生」として広く捉える視点も重要だ。

ライフサイエンスを研究している以上、自身の基礎研究の成果がヒトの健康・医療へ貢献できれば大きな喜びとなる。CDBの基礎的な研究のほとんどはモデル生物を用いた研究だが、今後はヒトを意識し、「ヒトの体が形成されるしくみ」にも焦点を当てていく。個体発生や形態形成の基本的なしくみの多くは種々の生物において共通であり、モデル生物の重要性に疑問の余地はないが、一方で生物種にユニークな形態・しくみも存在するためだ。そして解析・診断技術等の進歩によって、少しずつ、それが可能な時代になりつつある。

基礎研究から得られる知見を、ヒトのさまざまな疾病の原因究明や治療法の開発につなげたい。特に、CDBが世界で初めて開発した多能性幹細胞からの組織誘導・培養法を発展させ、幹細胞からさまざまな組織や器官を試験管内で形成する技術を確立し、今後も再生医療をはじめとする新しい医療技術の創出に貢献していく。現在は、まずは網膜再生に関する研究を着実に実施し、医療機関等と連

携して治療法確立に向けた橋渡しを進めている。今後はさらに、これまで再生が難しいと考えられてきた器官の再生にも挑戦していく予定だ。重要なことは、基礎的な研究から応用につながる研究という、さまざまなステップにある研究を、一つの研究センターの中で、お互いに学びながら自由な発想で進めていくことだ。そのような研究環境の中で、一つでも多くの革新的な研究成果が生まれることが期待される。

別記 世界初iPS細胞臨床研究までの道のり

2013（平成25）年8月、高橋政代（網膜再生医療研究開発プロジェクト）らは隣接する先端医療センターと共同で、iPS細胞を用いた網膜再生医療の臨床研究を開始した。2014年9月には第1例目の患者への移植手術を実施。世界初となるこの取り組みは、ノーベル賞を受賞した日本発のiPS細胞技術を応用した例として、日本国内のみならず世界中から大きな注目を集めた。華やかな舞台の裏側では幾多の困難があり、それらを乗り越えるための緻密な計画や、産官学の垣根を越えた多くの人々の協力があった。

本項では、この臨床研究プロジェクトの統括・マネジメントにあたった担当者（森永千佳子・プロジェクトマネージャー）の手記を通して、移植実施に至るまでの経緯を紹介する。

つながれたバトン 網膜再生医療の実現へ

2004年、高橋らは、笹井芳樹（器官発生研究グループ）らの開発した方法によりサルのES細胞（胚性幹細胞）から分化誘導して得られた褐色で六角形の細胞が、確かに網膜色素上皮（Retinal Pigment Epithelium：RPE）細胞であることを、形態、遺伝子発現パターンおよび細胞機能（貪食能）により確認した。さらに、そのRPE細胞を網膜変性モデル動物に移植することにより、ES細胞から作られたRPE細胞が、生体のRPE細胞と同様に網膜の変性を抑制し、網膜を保護する効果があることを示した。高橋はこの成果を網膜疾患の患者への治療に結び付けたいと考えたが、当時、日本ではヒトのES細胞を臨床に用いることは認められておらず、研究は一時停滞することとなる。2006年には、再生医療臨床研究を適切に進めるために、厚生科学審議会科学技術部会により「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針（以下、ヒト幹指針）」が策定されたが、この時もES細胞は指針の対象とされなかった。

そこに現れたのが、山中伸弥教授のiPS細胞である。2006年に京都大学からチームリーダーとしてCDBに研究室を移していた高橋は、2007年、ヒトiPS細胞樹立の知らせを聞き、早速、山中教授よりiPS細胞の分与を受けRPE細胞の分化誘導に着手、iPS細胞からもES細胞と同様にRPE細胞を作製できることを確認した。高橋は、これは新しい治療になると確信した。

当時CDB副センター長であった西川伸一は、このiPS由来RPE細胞の臨床応

用の可能性にいち早く目を付け、各方面に働きかけて支援体制を構築した。2009年にはJST「戦略的イノベーション創出推進プログラム（S-イノベ）」のプログラムオフィサーとして研究開発テーマ「iPSを核とする細胞を用いた医療産業の構築」を掲げ、これに採択された高橋らの研究チームは、当時、国内唯一の再生医療製品（培養表皮）の薬事承認を得ていたベンチャー企業、（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）の協力を得て、iPS細胞の臨床応用に向け邁進することになる。アカデミアだけでは実現困難な、臨床用の細胞製造に関する、さまざまなノウハウに基づいたサポートを受け、臨床研究のための細胞培養施設（CPC）の整備・運用が開始された。この成果は、その後2011年後半からは文部科学省・JSTによる「再生医療の実現化ハイウェイ事業」に引き継がれ、さらに研究を加速させることとなった。

偶然と必然 臨床研究実施の背景

RPE細胞がiPS細胞を医療に応用する最初の例として選ばれたのには理由があった。まず、対象が目であるということ。他の臓器に比べて移植に用いる細胞が少量で済む上、移植後の検査が容易かつ高精度に行える。また、RPE細胞は茶色で多角形という特徴的な形態をしており、違う細胞の混入を見つけやすい。さらに、そもそも腫瘍になりにくい性質がある。こうした多くの利点から、RPE細胞はヒトへの移植の対象としてまさにうってつけであった。実際、そのころ、海外ではES細胞由来のRPE細胞を用いる臨床試験が開始されようとしていた。一方、日本では前述のようにES細胞の使用は規制されていたため、出遅れが生じていた。

研究者による再生医療のシーズ開発は、理研にとっても新たな挑戦であった。理研は2010年から、大手製薬会社の執行役員であった後藤俊男をプログラムディレクターとする、創薬・医療技術基盤プログラムをスタートさせており、創薬・医療技術テーマの開発やトランスレーショナルリサーチ（TR）に、力を入れ始めたところであった。高橋プロジェクトもこのプログラムの一つとして位置付けられた。TR実施規程が制定され、手探り状態ながら理研内の体制が整備されつつあった。2012年3月、高橋らのチームは規程に従ってTR非臨床研究申請を行い、その実施が許可された。CDBに隣接する協力臨床機関である、公益財団法人先端医療振興財団先端医療センター病院との調整も本格化した。通常、厚生労働省の「ヒト幹指針」に基づいて実施される臨床研究は、医療機関が代表実施機関となっていた。しかし、実施機関間および規制当局との協議の結果、本臨床研究に関しては、理研の研究者としての高橋が代表（総括責任者）を務めることとなった。カウンターパートとなる先端医療振興財団の研究責任者は、先端医療センター病院の眼科統括部長（本務は神戸市立医療センター中央市民病院眼科部長）の栗本康夫医師であった。ちなみに高橋、栗本、そして笹井の三人は、京都大学医学部の同期であった。

追い風 日本中の期待を一身に受けて

2012年10月、山中教授のノーベル賞受賞の報を受け、iPS細胞を用いる再生

医療への期待が一気に高まるとともに、本プロジェクトはその先鋒としてより多くの注目を集めることになる。

臨床研究申請のための書類整備などの実務は、高橋ラボの研究者である森永千佳子を中心に進められた。さまざまな調整や書類作成が急ピッチで進められる中、当時の神戸研究所副所長であった齋藤茂和の主導により、「高橋計画のマネジメントを支えるタスクフォース」が立ち上げられた。事務の各部署と研究室・医療チームが連携し、倫理審査委員会への申請・対応、各種の契約、広報・メディア対応、CPCの運営管理、医療機関との連絡調整など、多岐にわたる事項への対応をこなしつつ、iPS細胞を用いる世界初の臨床研究実施に向けての準備が着々と進められた。

研究課題名は「滲出型加齢黄斑変性に対する自家iPS細胞由来RPEシート移植に関する臨床研究」に決定した。実施計画は、理研、先端医療センター、神戸中央市民病院の倫理審査委員会において、計7回にわたり慎重に審議された。2013年2月19日、一連の倫理審査の最後となった神戸中央市民病院の委員会の承認を受け、ようやく国（厚生労働省）への申請準備が整った。当時、チームは3月中の申請を目指し、決裁手続きを進めようとしていた。ところが、厚生労働省の担当課と申請についての調整を進めていたところ、3月5日に開催される厚生科学審議会科学技術部会に諮りたいので、省内手続き上、2月28日までに申請書を提出可能かと打診された。結局、理研としては28日午前中の理事会議に諮り、公印を押した書類をその日の午後に厚労省に持参、同時刻にCDBでは高橋、栗本らによる記者会見という慌ただしいスケジュールとなった。

予定どおり3月5日の科学技術部会に付議された後、3月末にはその下の専門委員会である「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会（以下、ヒト幹委員会）」において、1回目の審議が行われた。この委員会では、iPS細胞は遺伝子を導入して初期化した細胞であるため、細胞治療としてだけでなく、遺伝子治療の観点からの審査も必要であるという意見から、常任の委員に加えて、遺伝子治療の専門家が招聘され審査が行われた。これにより、通常のヒト幹委員会とは違う方向からの指摘も多くなされ、研究チームは対応に苦勞することになった。

照会事項の数は、他のヒト幹細胞臨床研究の数倍に及んだ。当初は提出を予定していなかった、細胞の全ゲノムシーケンスの解析結果を求められた。世界的にもゲノム変異の評価手法が定まっていない中、判定はどのように行うのかという疑問に対する回答はなかった。iPS細胞の作製方法（遺伝子導入ベクター）に対しても、疑義が出された。研究チームはこのベクターを用いることを1年以上前から決めており、京都大学iPS細胞研究所（CiRA）とともに規制当局とも相談し、この方法で作製した細胞の安全性試験を繰り返し実施していた。だが委員の意見は固かった。これまで臨床に使用されたことのないベクターであり、「遺伝子治療の観点からは」認められない。議論は平行線だった。

その一方で、迅速に進めたいという各方面の意向により、通常2カ月ごとに開催されていた委員会は開催を繰り上げ、3月末、5月末に続き6月末にも開催された。メディアの注目も非常に高く、各回の審査状況がニュースで取り上げられ

た。6月27日に開催された3回目の審議で「条件付承認」となった際は、NHKでニュース速報のテロップが流れた。この時委員会に提出した回答書から一部を抜粋する。「iPS細胞という最先端の科学技術の臨床応用ということで、科学者の立場から見た基準が非常に重要であるのはもちろんなのですが、患者さんへのリスクを最小限にしつつ、再生医療、細胞治療の発展と一般的な治療への普及を促進するという観点から、必要以上に厳しい基準を課すことではなく、iPS細胞を用いた細胞治療における、倫理面ならびに科学的な安全面のルール作りを日本がリードすることを期待しております。」

その後、持ち回り審議を経て、7月12日の科学技術部会で計画が了承され、7月19日付けで厚生労働大臣により、正式に臨床研究の実施が認められた。これを受け、理研・先端医療振興財団・神戸中央市民病院は、8月1日付けで研究実施に関する3者共同研究契約を締結し、臨床研究を開始した。第1例目の患者さんの同意を得て、本人の皮膚を採取してiPS細胞の製造を開始したのは、2013年11月のことだった。iPS細胞からRPE細胞を分化誘導し、RPE細胞シートが完成するまで約10カ月間、製造関係者には気の抜けない日々が続くことになる。

突如立ち込めた暗雲 揺らぐ信頼

さて、本臨床研究はヒト幹委員会としては異例の「条件付承認」であったが、その条件とは、製造した細胞の品質検査（ゲノム解析）の結果について委員会に報告すること、というものであった。そこで研究チームは、2014年3月に開催されたヒト幹委員会で、解析予定の内容についての事前報告を行った。その際、異論は出なかった。

一方で、このころ、CDBおよび理研はSTAP論文問題により大揺れであった。理研の信用は大きく損なわれ、この臨床研究に対しても慎重論が出始めた。前臨床データについて疑いの目が向けられ、先端医療振興財団の要請により原資料（実験の生データ）の確認が行われた。前年までの追い風ムードは影を潜め、理研の研究、そしてガバナンスへの不信感が膨れ上がっていた。理研の危機管理対応のまずさに、高橋もまた苛立ちを募らせていた。「理研の倫理観にもう耐えられない」「中止も含めて検討いたします」。高橋のツイートが波紋をよんだのは、そのような状況の中であった。

影響はヒト幹委員会にも及んだ。7月30日、ヒト幹委員会において、高橋は承認時の条件であった、製造中の細胞のゲノム解析の結果について報告した。しかし、一部の委員の反応は厳しいものであった。委員会には、これまでの審議に参加していないゲノム・遺伝子研究の専門家が複数名、参考人としてよばれていた。前述のRPE細胞の利点を勘案した再生医療・細胞治療の考え方は置き去りにされ、基礎研究に偏向した、ゲノム変異のみに着目した議論が行われた。その観点から、データが不十分であるという意見が出て、委員会は紛糾した。移植を認めるか否かの結論は先送りとなった。細胞は生ものであり、培養工程（期間）の大幅な変更は不可能である。製造完了予定は9月上中旬。この時点で移植予定日までおよそ1カ月となっていた。このままでは移植は中止せざるを得ない。これが外部に

漏れたら大騒ぎになる…。委員会の混乱は、理研内でもごく一部の者にだけ伝えられた。対応を巡り、水面下での調整が開始された。その数日後、悄然とする高橋ら関係者をさらなる衝撃が襲った。笹井の訃報であった。

第1例目移植手術とその後

委員会で議論となったより詳細なゲノム解析等は、山中教授とCiRAのメンバーの多大な尽力により、大至急で進められた。移植予定日直前の9月8日、夜8時から臨時開催されたヒト幹委員会において、山中教授により追加データの報告がなされ、委員会から移植実施のゴーサインが出された。こうして2014年9月12日、患者さん本人のiPS細胞から作られたRPE細胞シートを網膜下へ移植する手術が、栗本を執刀医として先端医療センター病院において行われた（図11）。世界初のiPS細胞の臨床応用が、現実のものとなった日であった。手術成功後の栗本のコメントを引用する。

「本日の手術が無事に終わって安堵しております。本臨床研究はiPS細胞を使った再生医療の確立という大きな目標に向かっての小さな一歩であり、本日の手術は、その臨床研究全体の中での一つのステップでしかありませんが、大きな節目を乗り越えられたことは大変に嬉しく思っております。（中略）治療に伴うリスクなど諸々を全て受け入れられた上で、手術を受けても良いと決断された患者さんの勇気に最大限の敬意を表したいと思います。

そして、今日にいたるまで、幾多の障害を乗り越え多大なる苦勞をされてきた高橋先生に改めて最大限の敬意を表すると共に、本プロジェクトに関わってきた神戸理研の皆さんにも深甚なる感謝を申し上げます。

最後に、何よりもこの臨床研究が成立するためには山中先生によるiPS細胞の樹立がなければならなかった訳ですが、同時に故・笹井先生の幹細胞を網膜組織に分化させる研究なくしてはこのプロジェクトはこの世に存在し得なかったものです。慎んで敬意と感謝の念をお伝えしたく存じます。」

（理研ホームページより）

その後手術から2年半（2017年1月現在）を経て、移植眼の経過は良好である。



図11 第1例目患者由来iPS細胞（左）
第1例目患者由来iPS細胞から作製したRPE細胞シート（中）
第1例目患者への移植手術（右）

移植されたRPEはその場に生着し、病気の再発は起きていない。それまで標準治療（薬の眼球注射）を続けても低下の一途をたどっていた視力は、術前のレベルを維持しており、細胞の腫瘍化など、安全性に関する問題も生じていない。

2014年11月、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」が施行され、ヒト幹指針は廃止された。この法律によって、臨床研究の実施主体は医療機関に限定されたことから、ヒト幹指針に基づいて実施された、「理研の高橋」を総括責任者とする最初の臨床研究は、終了することとなった。今後、新法下において理研は「特定細胞加工物製造事業者」として、医療機関から細胞製造の委託を受ける形で、再生医療臨床研究に参画することになる。

（本章の文中で省略されている注記、各研究者の論文リファレンス等については、本書のアーカイブに掲載されている。）

