

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	形態再生幹細胞創出のための分子基盤
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院生命科学研究科・教授
氏名	田村 宏治

【研究目的】

器官再生の実現には、“形態の再生”という大きな課題が存在する。哺乳類には形態を再生させる能力がほとんどなく、現在、再生医療の発展を牽引している iPS 細胞に代表される幹細胞生物学には形態を再生させる論理が存在しないことも、その解決を困難にしている。これを克服するためには、形態を再生できる幹細胞の性質を把握することを軸に、器官再生を制御する分子メカニズムを理解することが必須である。さらにそれらの情報を、実際に哺乳類動物に適用し幹細胞を作出していくモデルシステムを構築する必要がある。

研究代表者は、これまで行ってきた主に両生類を用いた四肢再生研究の成果をもとに、両生類においては四肢再生が創傷治癒の延長上に存在すること、すなわち“四肢再生＝創傷治癒＋形態再生”である可能性を見出し、その総括的な知見を哺乳類に結びつける研究を展開することを着想した。

本研究計画は、iPS 細胞では不可能な“形態再生幹細胞”樹立を目的とし、研究期間内において哺乳類器官形態再生を可能にする新しい幹細胞の創出基盤を構築することを目標とした。本計画では、以下に掲げる 4 つの具体的な内容を遂行し明らかにすることにより、上記研究目標を達成する。要約すると本研究では、両生類および哺乳類を用いて創傷治癒過程および器官再生過程における幹細胞の動向を分子・細胞・組織レベルで比較解析し、種間において再生能力の差を生み出す原因を具体的に記述する。また、哺乳類において完全創傷治癒および器官再生に関わる幹細胞の単離あるいは誘導を行うための実験系の構築を行う。

1. 器官形態再生メカニズムの分子的理解

両生類や魚類の形態再生時に出現する幹細胞（再生芽細胞）は、損傷という刺激に応じて分化した組織中から現れる。この出現メカニズムを細胞レベルおよび分子レベルで理解する。具体的には、再生芽細胞の由来、誘導/維持メカニズム、形態形成（とくに指の形成）の分子機構の普遍性、を明らかにし、以降の研究項目の基盤とする。

2. 両生類と魚類における器官再生と創傷治癒の関係の理解

研究代表者はこれまでに両生類の創傷治癒時に真皮層を形成する間葉細胞が、四肢再生幹細胞と同様の性質をもつことを示してきた。両生類・魚類・爬虫類・鳥類・哺乳類におけるこの再生幹細胞の動態を、再生幹細胞マーカー遺伝子 Prx1/Tbx4 の発現を元に解析する。また、再生特異的 enhancer の存在を立証する。

3. 形態再生能力とエピジェネティック遺伝子発現制御との相関

形態再生能力は、細胞による位置の記憶メカニズムと、その記憶の呼び起こしメカニズムに分けることができる。いずれのメカニズムにも具体的には、クロマチンを含むゲノム構造の変化が重要であり、これに関して提案してきた仮説モデルを実験的に証明する。

4. 創傷治癒をモデルとした哺乳類への応用基盤構築

哺乳類が四肢を再生できない以上、両生類らと哺乳類の四肢再生と直接比較することは不可能である。しかし、哺乳類では創傷治癒は可能であり、これを橋渡しにすると両者を比較できるだけでなく、両生類など形態再生可能な動物からの情報を哺乳類の細胞組織へと具体的に直接導入することが可能である。そこで上記項目1、2、3から得られる情報を哺乳類に当てはめて解析することで、そのモデルシステムを構築する。

以上の研究遂行により、哺乳類における形態再生幹細胞の作製条件を分子レベルで明らかにする。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は限られた再生能力しかもたない哺乳類に、新たな性質をもった幹細胞の創出によって再生能力を高めようとする、意欲的な研究である。両生類の四肢再生をモデルシステムとして、形態形成再生幹細胞の性質を明らかにして、再生できない哺乳動物において再生を可能とする方策を探ることを目的として研究を行った。一部哺乳類の動物実験については達成できなかったが、研究は概ね順調に進展したと言える。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題は、4つの項目からなる研究によって支えられている。特に項目1及び2についてはその成果の一部が既に論文発表され、また一部の成果は投稿準備中であることもこれらの項目の研究が順調に進捗したことを示している。項目3、4についても補助事業期間中に一定レベルの成果が得られ、また補助事業期間終了後に比較的短期間で成果のとりまとめができる様に計画されている。一方で、哺乳類の研究は、依然として萌芽的で、それに対する研究代表者の考察も隔靴搔痒の感を逃れられない。英文原著論文の発表についても現時点では投稿準備中の段階である。しかし、こ

れについても、研究の準備は整いつつあり、全体としては研究期間内に所期の目的が達成されると考えられる。マウス胚を用いた創傷治癒過程の解析と、Prx1 エンハンサーがマウス創傷治癒では活性化していないという知見に基づいた研究は、大目的である再生しない哺乳類での再生を可能とする方策の探索という課題に直接アプローチする、結果がたいへん期待される実験である。今後の進展に期待したい。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

アフリカツメガエルの四肢で、再生できる時期と再生できなくなる時期において Wnt シグナルが異なる機能を持つことや、Erk/MAPK 経路が四肢の発生過程ばかりでなく再生や創傷治癒改訂でも機能しているということは当初の目的から派生した、新規性のある知見として評価できる。ツメガエルの四肢再生において筋細胞が再生芽の幹細胞に寄与しないことは新しい重要な発見であり、また Prx1 が創傷治癒と形態的再生の鍵遺伝子であることを確立したことも、当初の目的を越えた特筆すべき成果である。

2011 年、Science 誌で発表した、指の形成における鳥類恐竜起源説を証明できたことは、研究代表者のこの分野のサイエンスに対する高いポテンシャルを示した。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

形態再生幹細胞の持つ性格は同時に発生における形態形成幹細胞のそれでもあり、再生研究によって初めて照らし出されるような発生過程の事実の理解に、本研究課題は大きく貢献していると考えられる。また関連する分野、例えばエピジェネティクスと再生、再生と転写因子などの研究分野にも新しい概念を提供するものである。さらに創傷治癒の詳細な解析は、医学分野にも有益な情報をもたらしている。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

主要な研究計画はほぼ当初予定どおり進行したが、一方で、より効率的な研究を行うための変更が随所でなされた。研究実施体制も充実し、かつ研究計画に見合ったものになっている。