

革新的医療開発の礎となる先進的ヒト生物学の確立

① 計画の概要

本研究計画は、多分野（生命・数理・情報・人文科学）を融合した学際的な方法論を駆使し、ヒトに付与された特性の獲得機構とその破綻による病態発症の原理を解明、最終的に「ヒトの成り立ち」を明らかにする先進的ヒト生物学の確立を目的とする。本計画では、ヒト及びマカクザルを主な研究対象とし、その精密な解析と得られた情報の体系的な理解、その理解を基盤とした細胞系譜や組織の再構成系の樹立、それら構成された知見のさらなる統合的解析を循環させることで、ヒト生物学を確立・発展させる（図1）。具体的には、1) ゲノム制御機構の解明に焦点を当て、ヒトの成り立ち・生殖・発生・発達・老化とその遺伝・進化機構を究明する、2) 多分野を融合した学際的な方法論により代表的な哺乳類（e.g., ヒト、サル、マウス）における種差の表出原理を解明し、モデル生物から得られた知見をヒトへと適切に外挿することを可能とする、3) カニクイザルを用いたゲノム編集技術により、霊長類における難病モデルの作出や遺伝子機能の解明を推進する、4) 鍵となるヒト細胞系譜や組織の再構成系を樹立し、多層的な情報に基づく厳密な検証を行う、5) ヒトや霊長類試料の適切な使用に関する倫理、創出される最先端の研究成果（人工生殖細胞や人工大脳皮質等）の意義に関する哲学を創生する、ことを研究目標とする。これら研究を円滑に推進するため、世界最先端の技術をもつ「多階層オミックス情報解析センター」、「細胞・組織・生体イメージングセンター」、「霊長類ゲノム工学開発センター」を確立、センター間の緊密な連携を図り、重層的な研究推進体制を実現する。また、関連分野における国際的研究拠点と強固な連携体制を構築し、国際的魅力・競争力を高める。

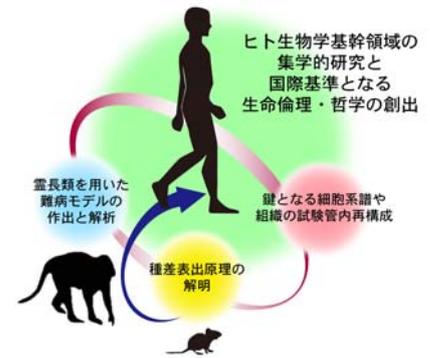


図1 先進的なヒト生物学の創出

② 学術的な意義

20 世紀の生命科学は、生命現象の物質基盤を解明し、進化におけるその素過程の保存を証明した。一方で、マウスを含むモデル生物から得られた知見は、期待に反し、ヒトへの応用（e.g., 医療）が容易でない、もしくは成功しないことが多く、その主因として“保存された素過程”を特異的に修飾・調節するヒト・マウス間の種差が影響すると推察される。その結果、ヒト・霊長類特異的な遺伝子機能の解明は端緒についたばかりと言え、次々と同定されつつあるヒト疾患原因遺伝子のヒトにおける作用機序を解明する本質的な方法論は未提示であると言える。ヒト及び非ヒト科霊長類の成り立ちを可能な限り直接的に解析し、またヒト・非ヒト霊長類・齧歯類の種差表出機構の解明を目指す本研究計画は、ヒトの成り立ちと遺伝子機能を解明する正攻法を提示し、我々ヒトの生物としての本質を明示するとともに、難病の発症機序を解明し革新的な治療法の開発を可能とすると期待される。本研究計画で実施する数理分野との融合研究では、ヒト・非ヒト霊長類・齧歯類の種差表出原理を数理的側面から明らかにするため、最先端の数理的手法を用いてオミックスデータや膨大な画像データに対する新たな解析手法を確立する。これら新規解析手法は、多くの生物学研究に適用可能で応用範囲も広く、21 世紀の生命科学における最重要課題の一つと考えられる生物多様性表出機構の解明につながるも期待される。さらに、本研究計画は、人文社会学との融合研究により、研究対象（ヒトや霊長類）の適切な使用に関する倫理、創出される研究成果（人工生殖細胞や人工大脳皮質等）の意義と人類社会に及ぼす価値に関する生命哲学を創生し、社会へ積極的に発信する。本計画は、ヒト自身の成り立ちという生命科学における最も根源的な問いを究明し、その成果をさまざまな形で社会へ還元することをミッションとしており、極めて意義深い。

③ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

本研究計画は、世界的にも最先端かつユニークな位置付けにあり、時宜を得たものである。発生学を含むヒト生物学の研究には急速に関心が高まっている。例えば、発生学のトップジャーナルの1つである Development 誌は、最近、ヒト発生学に特化した新しいサブセクションを設けており、2014 年以降、ヒト発生学に関する定期的な国際会議を開催している。ウェルカム・トラストは、現時点での再生医療の未成熟はヒト発生学の基盤知識の欠如に起因するという認識のもと、ヒト発生生物学イニシアティブを 1000 万ポンドの経費をかけて準備している。ヒト生物学のより深い理解は、幹細胞を用いた再生医療が成功するための強力な基盤となると考えられる。さらに、ゲノム科学の進歩により、疾患原因遺伝子変異が次々と同定されているが、同定したヒト遺伝子の機能解析の戦略は未だ標準化されておらず、世界の主要国にはヒト生物学に中心的な焦点を当てた研究機関はまだ存在しない。本研究計画が目指す先進的なヒト生物学研究は、前述の戦略を創出するとともに、革新的な医学的介入を推進する基盤を提供すると期待される。

④ 実施機関と実施体制

【中心機関】京都大学 【連携機関等】滋賀医科大学、欧州分子生物学研究所（EMBL）、カロリンスカ研究所、ケンブリッジ大学、マギル大学、マウントシナイ病院、コーネル大学、オックスフォード上廣応用倫理センター／ウェルカム倫理学人文科学センター、理化学研究所、実験動物中央研究所、京都大学霊長類研究所、生理学研究所

京都大学医学研究科と京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点が中心となり、また上記連携機関と緊密な連携を図り、ヒト生物学基幹領域（生殖・発生・発達・老化・遺伝・進化）の研究と倫理学の研究を推進するとともに、ヒト生物学高等研

究拠点内に世界最先端の能力を有する下記の3つの研究開発センターを設置し、その研究を強力に支援する。

A. 多階層オミックス情報解析センター

本センターでは、微量サンプル (e. g., 単一細胞) において機能する核酸・タンパク質・代謝産物等を定量的に計測する方法論を導入・開発し、それらを最先端の性能を有した次世代シーケンサー、質量分析装置等を用いて解析する体制を整備する。

B. 細胞・組織・生体イメージングセンター

本センターでは、細胞・組織・生体における分子動態・形態変化を高い時空間解像度で定量的に捉えるイメージング技術、取得した画像の数理科学的・統合的解析を行う体制を整備する。

C. 霊長類ゲノム工学開発センター

本センターは滋賀医科大学内にサテライト施設として設置する。本センターは、カンクイザル胚・生体試料を安定供給する体制を築くとともに、最先端のゲノム編集技術を導入・開発して、難病のモデルとなるゲノム編集カンクイザルを作製する。また、実験動物中央研究所、理研バイオリソース研究センター、京大霊長類研究所と緊密な連携を図り、多様な霊長類モデルを用いた研究を推進する。

⑤ 所要経費

総経費 190 億円、研究期間 10 年を想定する。

経費内訳：

(1) 研究棟整備費 7 億円 (京都大学医学部 B 棟 (1, 700m²) を最適な仕様に改装する。)

(2) 研究開発センターの整備運営費 73 億円 (多階層オミックス情報解析センター：30 億円；細胞・組織・生体イメージングセンター：30 億円、霊長類ゲノム工学開発センター：13 億円)

(3) 研究者・事務スタッフ等の人件費 90 億円

(4) その他諸経費 20 億円 (2 億円×10 年間)

必要総経費 190 億円のうち、100 億程度を文部科学省による「世界トップレベル研究拠点プログラム」として採択された京都大学ヒト生物学高等研究拠点への補助金 (7 億円×10 年間) と京都大学自主経費による助成 (3 億円×10 年間) によって負担し、残る必要経費は大型外部資金などを獲得することにより充足する。

⑥ 年次計画

本研究計画は研究期間 10 年 (2018-2027 年度) で実施する。

・1-10 年度目：本研究計画に参画する京都大学医学研究科及び京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点における代表研究者が、ヒト生物学基幹領域 (生殖・発生・発達・老化・遺伝・進化) の研究と倫理学の研究における成果を継続して発表する。

本研究計画におけるヒト生物学研究を認知・確立させるため、少なくとも年に 1 度国内外の著名な研究者を招聘してヒト生物学国際シンポジウムを開催し、本研究領域の重要性を国際的に共有する。

・初年度：研究領域立ち上げに関わる主任研究員の選定と組織体制の整備、外部機関と連携関係を構築した。

・2年度目：「多階層オミックス情報解析センター (単一細胞ゲノム情報解析コア)」と「霊長類ゲノム工学開発センター」を整備し、専従の研究技術スタッフを配置する。

・3年度目：「細胞・組織・生体イメージングセンター」の整備と専従スタッフの配置を進める。

・4-5年度目：ヒト・非ヒト科霊長類・齧歯類の相同細胞種における種差表出原理の解明、カンクイザルを用いた鍵となる難病モデルの発表。3つの研究開発センターをコアファシリティ (共用利用施設) として利用可能とし、学内の他部局に属する研究者にも開放して共用利用を開始する。試験的な共用利用を行いながら、コアファシリティとして運用する上での問題点を洗い出し、改善を図る。

・6-7年度目：他大学・他機関の研究者にも研究開発センターを開放し、ヒト生物学研究を広く展開するハブ拠点として機能させる。民間企業の研究者・技術者にも研究開発センターを開放し、医療への応用に向けた共同研究を展開する。また、測定機器の更新を順次行う。

・9-10年度目：ヒト・非ヒト科霊長類・齧歯類の相同細胞種の動態における種差表出原理の解明、カンクイザルを用いたさらなる難病モデルの発表を行う。

⑦ 社会的価値

ヒト生物学の推進は、医学の発展に直結し、革新的医療技術の開発を可能とするため、その社会的価値は大きい。従来は、マウスなどのモデル生物から得られた知見をヒトへ応用することを前提にした研究が主流を占めたが、生物種ごとに存在する明確な種差のため、モデル生物の知見のヒトへの応用の限界が明らかとなってきた。本研究計画は、ヒトや霊長類を用いた体系的な研究を推進し、さらに種差の表出原理を解明することを目的とする。本研究により、ヒトの遺伝子機能を解明する正攻法が提示され、難病の発症機序の解明・革新的な治療法を開発が可能となり、ヒト社会の健全な進歩を支える礎が形成されると期待される。ヒト生物学研究では、ヒト及び霊長類の生体組織を研究対象とするため、適切な規制のもとでの実施と、研究成果が社会にもたらす価値に対する理解が不可欠である。本研究計画では、生命倫理・哲学研究を推進し、試料の適切な利用や研究成果の価値について、(1) 理論研究、(2) 調査研究、(3) アウトリーチ活動、(4) 政策提言の4つの方向性から検討を加え、国内外の機関との協働によって生命倫理の国際基準を生み出すことに寄与できると期待される。

⑧ 本計画に関する連絡先

小川 正 (京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点)