

# 事業報告

## 1. 事業概要

### 1-1. 事業実施背景

人体組織が本来持っている再生能力（組織再生）を利用した新しい治療法、すなわち再生医療を確立し、新規事業を興すことが本事業の目的である。20 世紀の医療は化学療法と免疫療法で驚異的な成果を挙げてきたが、21 世紀は遺伝子治療と再生医療が大きな柱になると期待されている。

広島大学理学部では吉里勝利教授が指導する創造科学技術推進事業（ERATO）の吉里再生機構プロジェクトが終了し（平成 4 年 10 月～平成 9 年 9 月）、肝臓や毛髪の再生あるいは人工皮膚に関する基礎研究の成果が集積されていた。このことは、世界に先駆けて再生医療への基盤が形成されたことを示すものである。

一方、広島県では次世代産業の創出を目的とした長期総合計画において、バイオテクノロジーの振興を最重点施策の一つとして取り上げ、平成 10 年 4 月に「バイオ・健康・ライフ」を重点研究開発分野の一つとする広島県産業科学技術研究所を開設した。この研究所を中核とし、県内に集積されたバイオ・発酵・素材・精密加工・計測技術等を結集してネットワーク型地域 COE の形成を強力に推進しているところである。

以上のような背景を踏まえ、広島県と（財）広島県産業技術振興機構が平成 9 年 11 月 11 日に科学技術振興事業団と締結した基本契約書に基づき、広島県地域結集型共同研究事業（課題名：再生能を有する人工組織の開発、通称：広島県組織再生プロジェクト）をスタートさせた。

### 1-2. 事業推進体制

（財）ひろしま産業振興機構の組織図を図 1 に示す。また、地域結集型共同研究事業の実行計画立案、事業の調整・推進を審議する研究交流促進会議の委員名簿を表 1 に、研究統括の諮問委員会の役割を担う共同研究推進委員会の名簿を表 2 に示す。促進会議は年 1 回（3 月）、推進委員会は年 2 回（9 月、3 月）開催した。

組織再生プロジェクトの組織構成を表 3 に、平成 14 年 4 月に組織再生プロジェクトより分割して研究成果活用プラザに移籍した研究グループの組織構成を表 4 に示す。

また、組織再生プロジェクト内で発生する諸問題を解決し、あるいは調整を図ることを目的とし、表 5 に示す委員会組織を運営した。

研究進捗状況の報告と意見交換の場として、事業総括も出席したセミナーを週 1 回のペースで開催した。さらに、各分野で先端的な研究を続けておられる研究者を講師として招き、講演会を開催した（表 6）。また、研究の活性化とプロジェクト構成員間の親睦を深めることを目的とし、毎年秋に 1 泊 2 日で研修会を開催した。

図1 (財) ひろしま産業振興機構 組織図

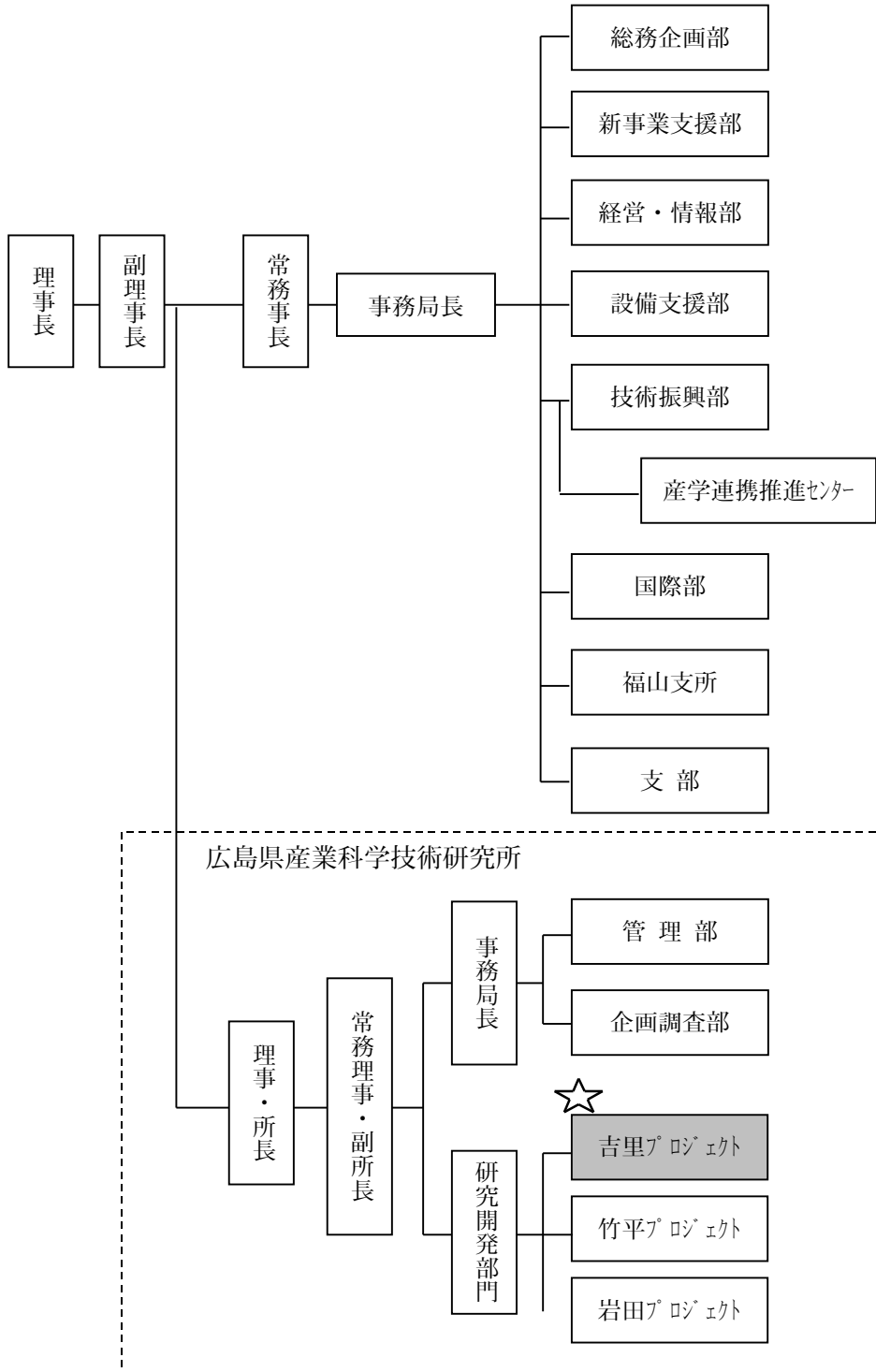


表1 研究交流促進会議 委員名簿（平成14年9月現在）

| 区分     | 所 属 ・ 役 職                    | 氏 名    |
|--------|------------------------------|--------|
| プロジェクト | 事業総括                         | 藤井 明   |
|        | 研究統括                         | 吉里 勝利  |
| 産業界    | 広島県商工会議所連合会 幹事長              | 倉田 桂二郎 |
|        | 中国経済連合会 専務理事                 | 林 憲弘   |
|        | 財団法人中国技術振興センター 専務理事          | 川村 修   |
|        | 広島バイオテクノロジー推進協議会 会長          | 不破 亨   |
| 学界     | 広島市立大学情報科学部 教授               | 吉田 典可  |
|        | 広島大学大学院理学研究科 研究科長            | 久保 泉   |
|        | 広島大学大学院工学研究科 研究科長            | 佐々木博司  |
| 行政     | 経済産業省中国経済産業局 産業部長            | 高田 敏雄  |
|        | 独立行政法人産業技術総合研究所<br>中国センター 所長 | 横山 伸也  |
|        | 広島県 商工労働部長                   | 玉川 博幸  |

表2 共同研究推進委員会 委員名簿（平成14年9月現在）

| 所 属 機 関 ・ 役 職 名                  | 氏 名   | 備考  |
|----------------------------------|-------|-----|
| 研究統括 広島大学大学院理学研究科 教授             | 吉里 勝利 | 委員長 |
| 新技術エージェント                        | 三宅 哲雄 |     |
| 株式会社高研 代表取締役                     | 宮田 暉夫 |     |
| 株式会社特殊免疫研究所 代表取締役                | 中村 徹雄 |     |
| 株式会社モルテン 総務部<br>経営企画グループ 課長      | 菊川 和典 |     |
| テルモ株式会社研究開発センター 主任研究員            | 片倉 健男 |     |
| 東和科学株式会社 代表取締役                   | 郷田 文吾 |     |
| 株式会社福山臨床検査センター 研究開発部長            | 藤井 亮治 |     |
| 広島県立広島病院 院長                      | 土肥 雪彦 |     |
| 徳島大学医学部 教授                       | 荒瀬 誠治 |     |
| 広島大学医学部 教授                       | 秀 道広  |     |
| 広島大学医学部 教授                       | 浅原 利正 |     |
| 広島大学歯学部 教授                       | 加藤 幸夫 |     |
| 聖マリアンナ医科大学 教授                    | 熊谷 憲夫 |     |
| 九州大学大学院医学系研究科 教授                 | 松田 武久 |     |
| (財)放射線影響研究所<br>放射線生物学部 免疫学研究室 室長 | 京泉 誠之 |     |
| 広島県立大学生物資源学部 教授                  | 龍治 英  |     |
| 広島大学大学院理学研究科 助教授                 | 小原 政信 |     |

|                    |       |  |
|--------------------|-------|--|
| 広島県立西部工業技術センター 所長  | 鎌田 政信 |  |
| (財) ひろしま産業振興機構 研究員 | 向谷 知世 |  |
| (財) ひろしま産業振興機構 研究員 | 富田 正浩 |  |

表3 広島県組織再生プロジェクト（平成14年9月現在）

運営体制

|           |       |                  |
|-----------|-------|------------------|
| 事業総括      | 藤井 明  | (財) ひろしま産業振興機構   |
| 研究統括      | 吉里 勝利 | 広島大学大学院理学部研究科 教授 |
| 新技術エージェント | 三宅 哲雄 | 湧永製薬株式会社 主席研究員   |
| 事業総括スタッフ  | 植原 忠国 |                  |
| 事務参事      | 児玉 能規 |                  |

研究体制

| グループ名            | リーダー  | 構 成 員                                            |
|------------------|-------|--------------------------------------------------|
| 人工肝臓の開発          | 向谷 知世 | 研究員 4名 (2)<br>技術員 1名<br>研究補助員 4名<br>客員研究員 1名 (1) |
| 組換えヒトコラーゲン生産系の開発 | 富田 正浩 | 研究員 6名 (2)<br>技術員 1名<br>研究補助員 3名                 |
| トランスジェニック人工皮膚の開発 | 富田 正浩 | 研究員 2名 (2)<br>研究補助員 1名                           |
| カエルの利用法の開発       | 戸笈 修  | 研究員 1名<br>客員研究員 1名 (1)<br>研究補助員 1名               |
| ヒトへの移植法の研究       | 日野 裕史 | 研究員/医師 1名 (1)<br>医師 4名                           |

( ) 博士研究員

|       |          |
|-------|----------|
| 研究員   | 12名 (5名) |
| 技術員   | 2名       |
| 研究補助員 | 9名       |
| 客員研究員 | 2名 (2名)  |
| 医師    | 5名 (1名)  |
| 総計    | 30名 (8名) |

表 4 JST 重点地域研究開発事業  
研究成果活用プラザ広島（平成 14 年 9 月現在）

課題名 毛髪再生療法および受託プロテオーム解析の事業化  
研究責任者 吉里 勝利  
共同研究参加企業 東和科学株式会社  
株式会社特殊免疫研究所

研究体制

| グループ名     | リーダー  | 構 成 員                  |
|-----------|-------|------------------------|
| 発毛再生療法の開発 | 豊島 公栄 | 研究員 4名 (3)<br>研究補助員 1名 |
| プロテオーム解析  | 山縣 彰  | 研究員 8名 (4)             |

( ) 博士研究員

|       |         |
|-------|---------|
| 研究員   | 12名 (7) |
| 研究補助員 | 1名      |
| 総計    | 13名 (7) |

表 5 委員会組織

| 委員会名            | 目 的                                          | 委員長         |
|-----------------|----------------------------------------------|-------------|
| プロジェクト運営戦略会議    | プロジェクト終了に向けた研究の展開法、ホストプロジェクトの戦略を考え実行に移すための会議 | 吉里研究統括      |
| ヒト肝細胞事業化準備室会議   | 事業化までの問題点の整理、実行プランと役割分担                      | 吉里研究統括      |
| 特許委員会           | 早い時期での特許性の審議、出願準備                            | 三宅新技術エージェント |
| 研究活動委員会         | 学会発表・論文発表のとりまとめ                              | 向谷主任研究員     |
| プロトコル委員会        | 実験プロトコルの記録・保管                                | 富田主任研究員     |
| グループリーダー会議      | 研究グループ間の連絡・調整                                | 三宅新技術エージェント |
| 組換え DNA 実験安全委員会 | 組換え DNA 実験の指針への適合性審査                         | 三宅新技術エージェント |

表6 外部講師による講演

| 日時        | 氏名                     | 所属                                  | 演題                                                                                                                                      |
|-----------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H10.4.28  | 松崎 貴                   | 島根大学生物資源科学部                         | 毛髪グループの研究                                                                                                                               |
| H10.6.1   | 大野 乾                   | City of Hope ベックマン研究所               | 無脊椎動物と脊椎動物のゲノムの違い                                                                                                                       |
| H10.6.4   | Wei-Shou Hu            | ミネソタ大学                              | Tissue Engineering a Bioartificial Liver and Self-assembled Hepatocyte                                                                  |
| H10.6.10  | 松崎 貴                   | 島根大学生物資源科学部                         | 毛髪グループの研究                                                                                                                               |
| H10.6.15  | 林 奉権                   | (財)放射線影響研究所                         | Characterization of human breast epithelial stem cells and induction of carcinogenic mutations by ionizing radiation                    |
| H10.6.15  | 京泉 誠之                  | (財)放射線影響研究所                         | A SCUID-hu mouse model for studying human stem cells                                                                                    |
| H10.6.15  | James E.Trosko         | ミシガン州立大学                            | The isolation, characterization and application of human pluripotent stem cells: The role of gap junctional intercellular communication |
| H10.6.16  | 竹内 俊文                  | 広島市立大学                              | モレキュラーインプリンティングー生体機能性人工高分子を目指してー                                                                                                        |
| H10.6.22  | George K.Michalopoulos | ピッツバーグ大学                            | HGF and Matrix as reulators of hepatocyte growth and differentiation                                                                    |
| H10.6.23  | 龍治 英                   | 広島県立大学                              | ゼノパスを用いたDNA修復系の研究                                                                                                                       |
| H10.7.2   | 梶原 薫                   | (株)ニッピ バイオマトリックス研究所                 | CC14投与ラットの肝臓におけるコラーゲンの生化学的解析                                                                                                            |
| H10.7.2   | 河田 則文                  | 大阪市立大学                              | 活性化星細胞の蛋白および遺伝子発現について                                                                                                                   |
| H10.9.1   | 森 肇                    | 京都工芸繊維大学                            | カイコでの遺伝子ターゲティング                                                                                                                         |
| H10.10.1  | 磯部 俊明                  | 東京都立大学大学院理学研究科                      | プロテオームとプロテオミクス: 現状と問題点                                                                                                                  |
| H10.10.6  | 平良 眞規                  | 東京大学大学院理学研究科                        | スーパーマンオーガナイザーにおけるホメオボックスに与えるXlim-1の役割                                                                                                   |
| H10.10.10 | 濃野 勉                   | 川崎医科大学                              | 四肢パターン形式におけるSHH-BMP-WNTシグナリング                                                                                                           |
| H11.1.12  | 市原 明                   | 徳島文理大学                              | 肝再生の分子機構                                                                                                                                |
| H11.3.25  | Yun-Bo Shi             | N I H (U.S.A)                       | Mechanisms of transcriptional repression and activation by thyroid hormone receptors : the effect of chromatin                          |
| H11.3.25  | David L.Stocum         | インディアナ大学                            | Trends in Regenerative Biology and Engineering                                                                                          |
| H12.5.9   | 桜田 一洋                  | 協和発酵工業(株)                           | 成体幹細胞を標的とした再生医療ー成体神経幹細胞を用いた神経再生の試みー                                                                                                     |
| H12.5.30  | 井出 利憲                  | 広大医学部総合薬学科薬品分析化学                    | 老化・不死化とテロメア・テロメラーズ                                                                                                                      |
| H12.7.3   | Dr. Sanjeev Gupta      | Albert Einstein College of Medicine | Studies of liver biology with cell transplantation systems                                                                              |
| H12.7.3   | Dr. G. Paolo Dotto     | Massachusetts General Hospital      | Signal transduction pathways controlling the switch between keratinocyte growth and differentiation                                     |
| H12.7.3   | Dr. Ian Humphery-Smith | Universiteit Utrecht                | Whole organism proteomics and value-add biocomputing                                                                                    |

|           |        |                         |                                                                                    |
|-----------|--------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| H12.9.7   | 和氣 健二郎 | (株)ミノファゲン製薬 肝臓リサーチ・ユニット | 肝臓の星細胞とはどのような細胞か (What are stellate cells of the liver ?)                          |
| H12.9.20  | 許 南浩   | 富山医科薬科大学                | 皮膚組織構築の分子・細胞学的解析 Molecular and cytological analysis of construction of skin tissue |
| H12.11.16 | 山崎 義光  | 大阪大学大学院医学系研究科           | 糖尿病の治療としての肝再生医療                                                                    |
| H12.12.19 | 船津 和守  | 九州大学工学部                 | 初代ブタ肝細胞を利用したハイブリット型人工肝臓の開発 (劇症肝炎用及び慢性肝炎用)                                          |
| H12.12.21 | 月向 邦彦  | 広島大学理学研究科               | オリジナリティーを産む楽しみと苦しみ                                                                 |
| H13.7.3   | 大段 秀樹  | 広島大学医学部第2外科医員           | 異種移植動物のモデル確立と免疫制御法                                                                 |
| H13.10.9  | 碓井 亜   | 広島大学医学部泌尿器科教授           | 膀胱癌の診断と治療                                                                          |
| H13.10.19 | 水戸 勉郎  | 川医科大学名誉教授               | 肝臓機能再建に挑んだ過去から新世代へのメッセージ                                                           |
| H13.11.13 | 田原 榮一  | 放射線影響研究所理事              | ヒト消化器眼の遺伝子異常と分子診断                                                                  |
| H13.11.22 | 江口 晋   | 長崎大学医学部第二外科             | Hepatocyte-based therapy                                                           |
| H13.11.28 | 植田 充美  | 京都大学大学院工学研究科            | ニューバイオテクノロジーの展開 コンビナトリアル・バイオエンジニアリングとナノバイオテクノロジー                                   |
| H13.12.19 | 平本 幸男  | 東京工業大学名誉教授              | 「生物学研究におけるマイクロマニュピュレーションの過去、現在、未来」                                                 |

### 1-3．事業内容

#### 1-3-1．人工肝臓の開発

参加研究機関：広島大学大学院理学研究科、広島大学医学部附属動物実験施設

参加企業：倉敷紡績株式会社、株式会社モルテン、デイ・スリー研究所、

日本チャールスリバー株式会社、住商バイオサイエンス株式会社

中外テクノス株式会社

(参加研究機関、参加企業は最終年度のものを書き記す。以下同じ。)

ヒト肝臓あるいはヒト肝細胞の入手は非常に困難であり、これが医薬品開発や肝再生医療の分野で大きな障害となっている。この問題を解決して新たな事業を展開することを目的とし、ヒト肝細胞を持つキメラマウスの作製および機能試験、キメラマウスからのヒト肝細胞の採取法の確立、増殖性肝細胞の実用化研究を行う。

免疫不全肝障害マウスにヒト肝細胞を移植することによって、肝臓がヒト由来の肝細胞で構成されたキメラマウスを得た。このキメラマウスは医薬品開発における薬物代謝試験あるいは抗肝炎ウイルス薬の開発等に大きく貢献する。また、キメラマウスは、一定の規格を持つヒト肝細胞の安定的な供給を可能とする。

肝臓の再生に重要な役割を果たす増殖性肝細胞もまたヒト肝細胞の重要な供給源となる。すでにヒトの増殖性肝細胞の採取および培養法は確立し特許も取得しているが、引き続き肝細胞の生着率改善、分化条件の検討、マーカーの同定等を行い、再生医療の分野での用途開発を進める。

参加研究機関、企業の役割分担を以下に示す。

- ・広島大学大学院理学研究科：肝細胞研究の過程で発見された新規な蛋白質、STAP、

の機能解析

- ・広島大学医学部付属動物実験施設：免疫不全肝障害マウスの繁殖および維持、コア研究室への供給
- ・倉敷紡績株式会社：キメラマウスから分離したヒト肝細胞の製品化研究
- ・デイ・スリー研究所：キメラマウスの機能試験実施での産学間連携を調整
- ・日本チャールススリバー株式会社：SCID マウスと肝障害マウスの供給
- ・住商バイオサイエンス株式会社：ベンチャー企業設立の支援
- ・中外テクノス株式会社株式会社：キメラマウスの生産
- ・株式会社モルテン：研究員派遣

### 1-3-2．組換えヒトコラーゲン生産系の開発

参加研究機関：京都工芸繊維大学、独立行政法人農業生物資源研究所

参加企業：テルモ株式会社、株式会社高研

コラーゲンは医療用品、化粧品、食品の分野で幅広く使用されている蛋白質であり、その多くはウシやブタ由来のものである。しかしながら動物由来のコラーゲンでは抗原性が問題となる場合があり、さらに近年の狂牛病騒ぎでも見られたように、将来においても安全性に関わる問題は常に起こりうる。そこで、より安全な組換えヒトコラーゲンをカイコに生産させるシステムの開発を行う。

国外では酵母あるいはタバコを宿主として組換えヒトコラーゲンの生産研究を進めているグループもあるが、我々の方法ではカイコにコラーゲンを繭として吐き出させるため、より安価で大量の組換えヒトコラーゲンを生産することが可能になる。

京都工芸繊維大学および独立行政法人農業生物資源研究所はベクターの改良、スクリーニングマーカーの開発等を担当する。テルモ株式会社および株式会社高研はコア研究室へ研究員を派遣している。

### 1-3-3．発毛因子の探索

参加企業：株式会社特殊免疫研究所、株式会社エピフェニックス、Intercytex

毛包誘導能を維持したままパピラ細胞の長期継代培養法を確立したことをベースとし、培養ヒトパピラ細胞の移植による毛髪再生療法の開発および発毛因子の探索を行う。なお、本テーマは平成 14 年 4 月より科学技術振興事業団の研究成果活用プラザ広島に移管した（課題名：毛髪再生療法および受託プロテオーム解析の事業化）。

株式会社特殊免疫研究所は毛髪再生療法の開発を行うベンチャー企業、株式会社エピフェニックスを平成 14 年 3 月 4 日付けで設立し、プラザへ研究員を派遣して事業化研究を進めている。さらに同社は再生医療の臨床研究で実績を持つ英国の Intercytex 社と共同開発を行うことになった。日本側は前臨床までの研究を、Intercytex 社は臨床試験を分担する。

### 1-3-4．トランスジェニック人工皮膚の開発

これまでに様々な遺伝子治療法が開発されているが、いずれの場合も、一度体内へ治療用遺伝子を投与すると、これを回収することはほぼ不可能である。これに対して治療用遺伝子を導入した人工皮膚の場合、これの移植および切除は簡単な外科手術で行えるため、



より安全な遺伝子治療法といえる。また、移植部位を外部から観測できることも優位な点であろう。

当初、糖尿病治療のためのインスリン分泌性人工皮膚の開発を目指したが、血糖値の変動に応じてインスリン分泌量を迅速に制御すること、治療に必要なインスリン分泌量を達成することが困難であった。そこで、腎性貧血症の治療薬であるエリスロポエチンを分泌する人工皮膚の開発に目標を変更した。動物実験では効果を認めたものの、受け入れ企業を見つけ出せなかったため、本テーマは地域結集型共同研究事業の終了をもって中止とする。

#### 1-3-5．ヒトへの移植法の研究

参加研究機関：広島大学医学部

「人工肝臓の開発」で得られた研究成果を基に、肝細胞の移植による肝障害の治療法の開発、増殖性肝細胞を用いた遺伝子治療法の開発、体外型人工肝臓の開発等、再生医療の確立を目指した研究を行う。広島大学医学部は本テーマを推進するための医師を派遣する。

#### 1-3-6．プロテオーム解析

参加企業：東和科学株式会社、株式会社プロフェニックス、  
株式会社福山臨床検査センター

プロテオーム解析グループでは受託解析の事業化を念頭にいれ、プロテオーム解析技術の改良、プロテオームデータベースの構築を進める。なお、プロテオーム解析グループも平成 14 年 4 月より研究成果活用プラザ広島に移管した（課題名：毛髪再生療法および受託プロテオーム解析の事業化）。

東和科学株式会社はプロテオームの受託解析を行うベンチャー企業、株式会社プロフェニックスを平成 14 年 4 月 1 日付けで設立し、研究員をプラザへ派遣して技術習得を進めている。株式会社福山臨床検査センターはプロテオーム解析技術を利用した新規な疾病診断システムの開発に取り組む。

#### 1-3-7．カエルの利用法の開発

参加研究機関：広島大学理学部両生類研究施設

参加企業：東和科学株式会社

内分泌攪乱化学物質、いわゆる環境ホルモンは新たな環境汚染物質として深刻な社会問題となっている。これまでに多くの環境ホルモン測定法が提案されているが、その中で、生物個体をそのまま用いる環境モニタリング法は、生体への影響を直接解析できることから注目を集めている。

我々はすでに、環境ホルモンの一種である甲状腺ホルモンに応答して蛍光を発するトランスジェニックカエルの作出に成功している。東和科学株式会社は経済産業省の依頼を受けて、トランスジェニックカエルを用いた環境ホルモン測定のための標準化技術を確立し、事業化する。東和科学株式会社と両生類研究施設は野生型カエルによる環境ホルモンのスクリーニング試験法を開発する。