

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機関名	京都大学	学長名	尾池和夫	拠点番号	F16	
1. 申請分野	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成 (Establishment of International COE for Integration of Transplantation Therapy and Regenerative Medicine)					
研究分野及びキーワード	<研究分野:外科系臨床医学>(臓器・細胞移植)(再生医学)(幹細胞)(先端治療)(生命倫理)					
3. 専攻等名	医学研究科(医学専攻(平成18年4月1日変更、外科系専攻、内科系専攻、生理系専攻、脳統御医学系専攻))、再生医科学研究所、医学部附属病院					
4. 事業推進担当者	計 28 名					
氏名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門学位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)			
(拠点リーダー) UCHIYAMA TAKASHI 内山 卓	大学院医学研究科医学専攻・教授 (平成17年4月から拠点リーダー)	血液・腫瘍内科学 京都大学医学博士	造血器腫瘍に対する養子免疫療法の開発			
TANAKA KOUICHI 田中 紘一	大学院医学研究科医学専攻・教授(平成17年3月31日定年退職・拠点リーダー辞任、同年4月1日から非常勤講師)	移植免疫学 京都大学医学博士	生体肝・小腸移植と生体膵島移植の実施 制御性T細胞の肝移植免疫への応用研究			
TAKADA YASUTSUGU 高田 泰次	大学院医学研究科医学専攻・准教授(平成17年4月1日追加、平成19年3月31日辞任)	移植免疫学 京都大学医学博士	生体肝・小腸移植と生体膵島移植の実施			
UEMOTO SHINJI 上本 伸二	大学院医学研究科医学専攻・教授 (平成19年4月1日交替)	肝胆膵・移植外科学 京都大学医学博士	生体肝・小腸移植と生体膵島移植の実施			
NAKAO KAZUWA 中尾 一和	大学院医学研究科医学専攻・教授	内分泌・代謝内科学 京都大学医学博士	血管内皮・平滑筋細胞の再生に関する研究			
SEINO YUTAKA 清野 裕	大学院医学研究科内科系専攻・教授(平成16年3月31日辞任)	糖尿病・栄養内科学 京都大学医学博士	生体膵細胞移植の実施とドナーの管理			
YAMADA YUICHIRO 山田 祐一郎	大学院医学研究科内科系専攻・助教授(平成16年4月1日交替、平成18年7月31日辞任)	糖尿病・栄養内科学 京都大学医学博士	生体膵細胞移植の実施とドナーの管理			
INAGAKI NOBUYA 稲垣 暢也	大学院医学研究科医学専攻・教授 (平成19年4月1日交替)	糖尿病・栄養内科学 京都大学医学博士	生体膵細胞移植の実施とドナーの管理			
NAKAHATA TATSUTOSHI 中畑 龍俊	大学院医学研究科医学専攻・教授	発達小児科学信州大学医学博士	造血幹細胞の増幅と移植治療への応用			
TAKAHASHI JUN 高橋 淳	再生医科学研究所再生医学応用部門・准教授(平成19年4月1日変更)	脳神経外科学 京都大学医学博士	神経再生によるパーキンソン病の治療法の開発研究			
SHINOHARA TAKASHI 篠原 隆司	大学院医学研究科医学専攻・教授 (平成17年4月1日追加)	分子遺伝学 京都大学医学博士	生殖幹細胞に関する基礎研究			
NAKATSUJI NORIO 中辻 憲夫	物質・細胞統合システム拠点 iPS細胞研究センター・再生医科学研究所再生統御学研究部門・教授 (平成19年10月1日所属部局追加)	幹細胞工学 京都大学理学博士	ES細胞株研究			
TABATA YASUHIKO 田畑 泰彦	再生医科学研究所生体組織工学研究部門・教授	生体組織工学 京都大学工学博士 京都大学医学博士 京都大学薬学博士	生体組織工学技術の治療への応用			
NAGASAWA TAKASHI 長澤 丘司	再生医科学研究所生体機能学研究部門・教授	免疫学・血液学 大阪大学医学博士	血液系細胞、心血管系細胞の分化と増殖に関する研究			
ITO JUICHI 伊藤 壽一	大学院医学研究科医学専攻・教授	耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 京都大学医学博士	内耳細胞の再生に関する研究			
NAKAMURA TAKASHI 中村 孝志	大学院医学研究科医学専攻・教授	整形外科学 京都大学医学博士	軟骨細胞の再生に関する研究			
KOMEDA MASASHI 米田 正始	大学院医学研究科医学専攻・教授(平成19年9月15日辞任)	心臓血管外科学 京都大学医学博士	心筋細胞の再生に関する研究			
OHMORI HARUNORI 大森 治紀	大学院医学研究科医学専攻・教授	神経生物学 東京大学医学博士	増殖因子をもちいた血管新生療法の開発 神経系細胞の分化機構に関する研究			
IDE CHIZUKA 井出 千束	大学院医学研究科生理系専攻・教授(平成17年3月31日辞任)	機能微細形態学 東京大学医学博士	脊髄再生に対する骨髄間質細胞の役割に関する基礎的研究			
SUZUKI YOSHIHISA 鈴木 義久	大学院医学研究科医学専攻・助教授(平成18年6月30日辞任)	形成外科学 京都大学医学博士	間葉系細胞から脊髄の再生に関する研究			
DEZAWA MARI 出澤 真理	大学院医学研究科医学専攻・准教授(平成19年4月1日追加)	機能微細形態学 千葉大学医学博士	神経幹細胞を用いた再生医学研究およびその治療への応用			
MIYACHI YOSHIKI 宮地 良樹	大学院医学研究科医学専攻・教授	皮膚科学 京都大学医学博士	皮膚の移植再生に関する研究			
SEHARA ATSUKO 瀬原 淳子	再生医科学研究所再生統御学研究部門・教授	発生生物学 京都大学医学博士	筋細胞の分化に関与する分子機構の解明			
HIRAKI YUJI 開 祐司	再生医科学研究所生体組織工学研究部門・教授	細胞生物学 大阪大学理学博士	間葉系幹細胞の増殖分化と軟骨形成機構に関する研究			
SAKAGUCHI SHIMON 坂口 志文	再生医科学研究所生体機能学研究部門・教授	免疫学 京都大学医学博士	制御性T細胞による移植免疫に関する研究			
YAMANAKA SHINYA 山中 伸弥	物質・細胞統合システム拠点 iPS細胞研究センター・再生医科学研究所再生統御学研究部門・教授(平成19年4月1日追加、平成19年10月1日所属部局追加)	幹細胞生物学 大阪府立大学医学博士	人工万能幹(iPS)細胞に関する研究			
TAKAHASHI MASAYO 高橋 政代	医学部附属病院探索医療センター・助教授(平成18年10月15日辞任)	眼科学 京都大学医学博士	網膜細胞の分化再生に関する研究			
MAEKAWA TAIRA 前川 平	医学部附属病院・輸血細胞治療部・教授	細胞プロセッシング 京都府立医科大学医学博士	GMP準拠細胞プロセッシング技術の開発			
5. 交付経費(単位:千円)千円未満は切り捨てる( ): 間接経費						
年度(平成)	15	16	17	18	19	合計
交付金額(千円)	150,000	143,000	147,600	160,570 (16,057)	162,000 (16,200)	763,170

## 6. 拠点形成の目的

わが国における脳死臓器移植の現状を見る時、ドナー臓器の圧倒的不足などから、治療法として今後の進展はきわめて難しいと言わざるを得ない。この意味において、21世紀に入り爆発的スピードで発展しつつある移植医学と再生医学各々の研究を高所から鳥瞰したとき、「移植」と「再生」を共通言語とする強固な基礎研究のプラットフォームから生み出される成果を融合してあたらしい治療法の開発に結実させ、その福音を一刻もはやく病める人々に還元することが、先端医療開発をその特色のひとつとしている京都大学に社会的に強く要請されていることは自明である。あたらしい治療を開発するためには、「移植」の領域から見れば臓器や幹細胞のもつ再生能力の発現が不可欠であり、「再生」の分野から見れば移植された細胞や臓器・組織がその環境に適応して効率良く生着させることが不可欠である。たとえば、生体肝移植ドナーでは残存肝から肝組織が再生し、1ヶ月以内にもとの肝臓の大きさに復する。すなわち、生体肝移植は肝臓の再生能力を応用した移植治療であると言える。造血幹細胞移植もまたしかりである。このように再生医学の基礎研究から得られる成果は、移植治療のより大きな発展に必ず繋がると考えられる。加えて、個々の細胞から営まれる細胞社会の不思議を解き明かし、臓器再生のメカニズムや生命のリプログラミングの原理を知ることができれば、再生医学の基礎研究に立脚したあたらしい移植治療のパラダイムを構築することも可能となる。

「移植」と「再生」の各々の分野において京都大学が持つ全知力を融合させ、そのマグマのなかからあたらしい治療法を開発し、成果を世界にひろく発信することが今われわれに求められている責務である。本拠点形成は、「移植」と「再生」が融合した基礎研究と治療開発研究および教育の世界最高レベルのネットワーク拠点として、京都大学医学研究科・医学部と再生医科学研究所をより一層活性化させることを目的とするものである。同時に、革新的な移植・再生治療法を開発して社会に還元し、本拠点形成を通じて「人を愛し、病めるものを救う」という考え方に共感する多くの基礎研究者や

臨床研究者に生命倫理に対する確固とした見識を持たせ、医学研究や先端医療開発と言う長い航海に船出してゆく若い人々の羅針盤となるべく、明確な方向性を示すことが本拠点形成の究極の目的である。具体的には以下のものがあげられる。

ES細胞などの幹細胞をもちいた研究など再生医学の強固な基礎研究のプラットフォーム上に移植治療を立脚させ、従来の発想にとらわれない新規の治療法を開発を行う。本拠点はアジア環太平洋諸国の大学・研究所と広く連携し、教育研究の成果を全世界に発信させるため、若手を中心とした人材育成を視野に入れ、本拠点は、そのネットワークのハブとしての役割を有する。

わが国で不足している「移植・再生治療」の生命倫理に関する慧眼をもった専門家を育成する。

医学的治療限界と生命倫理との接点を大学院教育において重視し、「人を愛し、病めるものを救う」という医療の原点に共感できるような情熱と自覚をもたせるための教育を展開する。

基礎医学、理学、工学、農学、薬学系の研究者が縦横に綾なして、臨床応用を考慮しつつ個々の研究者の自由闊達な発想から生みだされるシーズを基にボトムアップ型の研究体制を構築し、その研究開発基盤を強固なものにする。

同時に、このような強固な基礎研究のプラットフォームから芽生える成果をもとに、臨床応用を実現させるために必要な到達目標を明確に設定し、移植再生治療のトランスレーショナル・リサーチを計画する。

付加価値の高い産業化など実学的な観点から企業と連携するため、異分野の研究者を積極的に取り込み、産学の研究者がその垣根を超えて協力できる体制を構築する。

## 7. 研究実施計画

平成15年度：(1)「臓器」(臓器移植治療から細胞移植再生治療へ)、(2)「幹細胞」(幹細胞の再生能力を利用した移植治療)、(3)「免疫」(移植を制御する免疫機構を応用した治療)の3つの重点領域を設定し、2本の縦系である「移植」と「再生」のあいだの横系として織り込む。そのため、各領域間には共通の研究者を数多く配置し、研究者間の交流・意見情報交換・共同研究を活発に行う(クロス・ファンクショナルな研究体制)。

(1)「臓器」領域：すでに生体肝移植において国際的にも他の追随を許さない治療実績があり、先端医療開発の国際拠点としての素地が形作られている。制御性T細胞による免疫寛容導入法を確立し、肝移植治療成績のさらなる向上を図る。

(2)「幹細胞」領域：造血系、神経系、間葉系の各幹細胞の分化・増殖に関する研究基盤に立脚した治療法の開発が含まれる。再生医科学研究所に設置された幹細胞医学研究センターから供給されるヒトES細胞を用いた造血発生や組織の発生・分化に関する研究、ならびに臓器形成過程に関する遺伝子発現に関する基礎研究を行う。

(3)「免疫」領域：免疫寛容を効率的に誘導し、移植肝の生着率を向上させる細胞治療法の開発を行う。

なお、本拠点形成では「移植」と「再生」治療が、臓器移植 細胞移植 再生移植治療へと推移し融合してゆく潮流を俯瞰し、前半は臓器移植治療と細胞移植治療の臨床応用に重点を置き、移植治療に関する国際教育研究拠点としての基盤を整備する。具体的には、平成15年度と16年度にかけて、細胞治療や再生治療に必須の治療用ヒト細胞を臨床試験に提供する目的で整備された細胞プロセッシングセンターや、研究成果を世界に発信し、先端的移植再生治療に関する教育研究のハブとなるべくe-テレカンファレンスシステムなどを整備する。

平成16年度：臓器移植治療は細胞移植へと展開しつつあり、同時に数年後に馥郁として開花すると期待される再生医療の発展を視野に入れ、その科学的な基礎研究基盤を強固にする。

具体的には「臓器移植」の領域において、生体肝移植の移植手技と術後管理を学ぶべく、アジアはもとより世界各国から多数の研修生を受け入れ、その治療法などを教授して研究教育センターとしての役割を担う。また、あたらしい細胞移植治療として、I型糖尿病患者に対して膵島細胞の移植などを実施する。

「幹細胞」の領域では、未分化な細胞から目的とする機能をもつ細胞を分化誘導させるメカニズムを解明することが不可欠であり、体性幹細胞をもちいた研究とともに、旺盛な多分化能を有する胚性幹細胞(ES細胞)を利用した研究を加速させる。

平成17年度：平成15年度、16年度においても実施してきたが、本拠点形成の基盤が整備され、再生医学の基礎研究成果の臨床応用が目前に迫るにおよび、再生医学研究あるいは治療開発における研究者の倫理観や生命倫理に関する議論を引き続き行う必要がある。本拠点による研究成果の恩恵を受ける病める人々の立場を理解し、また幹細胞・再生治療に対する社会的理念が流動的であることも十分に踏まえて、本拠点形成に参画する医師、医学研究者の一層の研鑽を行う。

平成18年度：過去3年間の本拠点形成の成果として、すでに治療法として臨床応用されている事項については、その治療法を世界に発信するため臓器・細胞移植等のトレーニングコース(TC)を強力に推進し、治療開発ネットワークを構築して、細胞移植治療および再生治療開発の世界的教育研究機関としての役割を担う。

平成19年度：成果をあげている膵島移植や樹状細胞療法などの先端的な細胞治療をさらに推進させるとともに、骨・軟骨の難治性疾患などに対するあたらしい再生治療法を確立させる。また、免疫寛容誘導法の基礎研究を臨床に应用するための検討を行う。本年度は本拠点形成の最終年度であり、これまでの研究成果を世界に発信し、国内外の研究者による外部評価を受けるため、移植再生治療に関する国際シンポジウムを6月下旬に開催する。

## 8. 教育実施計画

本拠点における教育目的は、「医療」ということをつねに念頭におき、生命の基本原理を追求すると同時に、病態の解明に飽くことのない情熱を傾けられる基礎研究者、新規治療法の開発に忍耐強く取り組める臨床研究者、確固とした倫理規範を持ち、異なる分野の研究者と良好なコミュニケーションを保ちつつ、研究開発においては切磋琢磨できる人間性豊かな研究者、わが国のみならず、アジア近隣諸国へ研究成果の恩恵を広めることなど、地球規模で社会的に貢献することの重要性を認識している、とくに若い研究者を育成する。

具体的には、将来の移植・再生治療の開発を担う若い人材を集中的に育成するため、COE 研究員やRAなどのポストをあらたに用意し、若手研究者のキャリアパスを広げる。修士および博士課程の大学院生が研究開発に専念できる環境を作り出し、異分野の若い研究者を積極的に取り込む。国際シンポジウムを開催し、研究成果を海外へ発信させ国際感覚を身につけるため、とくに若い研究者が外国での本拠点での研究遂行に必要な海外での国際シンポジウムに参加する場合は、旅費などを積極的に援助する。アジア環太平洋地域における移植再生治療開発のハブとなるべく、移植再生治療に関する治療および開発研究のトレーニング・プログラムを設けて各国の臨床研究者や基礎医学研究者を受け入れる。AV施設を活用し、e-テレカンファレンス・システムを通して、国際拠点としての性格を明確に打ち出す。医学系以外の大学院生、ポスドクなどに臨床サイドからの要求に接してもらうことを目的に、各研究領域内および各研究領域間において医学部、工学部、理学部などの出身者からなる融合的な研究チームをできるだけ多く組織するように努力する。人文科学系など異分野の研究者の協力も積極的に仰ぎ、「移植・再生」治療の生命倫理専門家を育成する。

### 【平成19年度実施の中間評価でのコメント】

次世代移植再生医療を目指して、計画は順調に進行している。また人材養成にも工夫が認められる。生体臍島移植の世界初の成功は、評価できるとともに、肝臓と異なり再生が確認され

ていない生体の臍島を提供したドナーについても慎重な対応が検討されていることも評価できる。本プログラムで強調されている生命倫理に対する配慮については、安全で安心できる安定な医療技術の開発こそ、生命倫理を論ずる前提であることから、人材養成では技術の進歩に常に謙虚な医師を作る努力が認められる。全体的にみれば、順調に伸展しており、今後は臓器移植、ES細胞研究、免疫寛容研究の間で、お互いに壁のない連携とともに、特に人材養成が連携して行われることが期待される。

【以上の中間評価での指摘を受けて、下記のように教育実施計画の若干の修正を行った】

中間評価結果のコメントに鑑み、本拠点形成プログラムでは、「現代の医学では、基礎生物学と医学、基礎医学と臨床医学の垣根がなくなっており、専門分野とともにより大きな枠組みでの大学院教育が必要とされる」と言う考えのもとに、平成17年度に設置された大学院教育コース「横断型・系統的医学研究キャリアパス形成」と有機的に連携した。すなわち、従来の大学院には、生理系、病理系、内科系、外科系、分子医学系、脳統御医科学系の6専攻107分野の研究室があったが、これを横断的に再編成し、専攻各分野の講座(部)に所属しつつ、細胞生物学・細胞生理学コース、発生・形態形成学・生殖医学コース、免疫・アレルギー・感染コース、腫瘍学コース、遺伝・ゲノム医学コース、神経科学コース、生活習慣病・老化・代謝医学コース、再生医療・臓器再建医学コース、病理形態・病態医学コース、臨床研究コース、社会健康医学コース、医工学連携コース、が設定された。本COE拠点「融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成」の事業推進担当者は、上記の各コースに所属することになり、コメントで指摘された「お互いに壁のない連携」がシステムのさらに強化されて実施できる枠組みができあがった。平成15年～19年度までCOEセミナーや若手研究者発表会などを積極的に開催してきたが、中間評価での指摘を受けて、本拠点は平成17年度からは上記の大学院教育コースとも連携し、さらなる人材育成に努めた。

## 9. 研究教育拠点形成活動実績

目的の達成状況

### 1) 世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

平成15年度に採択された本21世紀COEプログラム「融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成」では、京都大学医学研究科、医学部附属病院、再生医科学研究所の総力をあげて、移植治療研究、再生治療の開発研究、それに免疫寛容導入法の開発に関する研究を行ってきた。これらの基礎研究は学問的興味のみを追及するものではなく、いずれも基礎研究の成果を臨床応用へと発展させてゆくことを研究開始当初から目指したものである。本拠点形成が開始された平成15年、われわれは「移植」と「再生」治療が、近い将来に臓器移植 細胞移植 再生移植治療へと推移し、融合してゆく潮流を俯瞰し、プログラムの前半には臓器移植治療と細胞移植治療に重点を置くこととした。そして、後半には、再生医学や免疫寛容に関する基礎研究成果が再生治療として臨床応用されてゆくことを目指して努力し、その結果、下記に示すように、移植と再生にかかわる多くの基礎研究のみならず、あたらしい細胞治療や再生治療法が開発され、また臨床研究を実施することにより、研究成果を実際の治療法として社会に還元することができた。同時に、生命倫理という課題に対しても真摯に議論を重ね、研究開発のみでなく確固とした倫理基盤の上に立って、本プログラムを遂行できたことをあわせ考えると、本拠点形成の目的は十分に達成されたと考えられる。

さらに、本拠点形成の最終年度にあげられた人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPS細胞) に関する基礎研究成果は、再生医学研究のみならず、生命科学研究、医学研究にきわめて大きなブレークスルーをもたらした。今後、その臨床応用に向けては、まだまだ大きな困難があるが、京都大学はわが国のみならず、世界のリーダー的存在としてこの分野の研究開発を牽引してゆくと期待される。

### 2) 人材育成面での成果と拠点形成への寄与

以下のような教育プログラムを実施し、基礎研究や臨床研究、新規治療法の開発のみならず、

生命倫理という課題に対しても真摯に議論を重ね、研究開発のみでなく確固とした倫理基盤をもった若い研究者や臨床研究医の育成に尽力した。

- 1) 若手研究者発表会の定期開催
- 2) COE セミナーの定期開催
- 3) ヒトES細胞教育セミナーの開催
- 4) 大学院教育コース「横断型・系統的医学研究キャリアパス形成」との連携
- 5) 再生医療に関するリレー講義「再生医療の必須基礎と最前線に触れる」など市民公開講座を開催(財団法人神奈川科学技術アカデミー、京都市リサーチパーク)
- 6) 京都大学の組織工学の活動の一環として、ライス大学(米国、テキサス州)にて "Tissue Engineering Short Course" に参加
- 7) 治療開発研究に真摯に取り組もうとする若手研究者をCOE 研究員及びCOE リサーチアシスタントとして選考後、雇用
- 8) 若手研究者に海外での研究成果発表を奨励し、旅費等の援助を実施
- 9) 生体肝移植等の臓器移植手術に対する麻酔技術トレーニングコース(TC)の実施
- 10) GMP 細胞プロセッシング TC (国内の大学および韓国ソウル大学からの研究者受入)の実施
- 11) ES細胞培養 TC (サルES細胞を用いたTC)の実施
- 12) 造血幹細胞移植治療 TC の実施
- 13) 造血細胞の発生分化に関する研究技術 TC の実施
- 14) 本 COE の評価を兼ねた国際シンポジウムを開催

上記の教育プログラムの結果、「病態解明を目指す基礎医学研究拠点」とあわせ、学内外において、教授16名、准教授・講師27名、助教94名をはじめ多数の人材を社会に送り出すことができた。実際、本拠点形成の後半に生み出された細胞治療や再生治療推進の原動力となったのは、30歳代の大学院生やポスドクであり、彼らの活躍により、臓器移植 細胞移植 再生移植治療へと推移し融合してゆく過程

を遂行でき、多くのあたらしい治療法を社会に還元できたと考えている。

3) 研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

具体的には下記の成果をあげることができた。

( 1 ) 臓器および細胞移植治療に関する臨床応用

- 1) 生体肝移植に関する国際教育プログラム拠点としての活動 国際肝胆膵教育プログラム拠点として国際学会から評価を受けた。
- 2) 重症糖尿病患者に対する心停止ドナーおよび生体ドナーからの膵島移植治療に成功(とくに生体ドナーからの膵島移植は世界初)
- 3) 上記、移植治療法の教育コンテンツの作成と e-テレカンファレンスを通じた世界へ情報発信
- 4) 臓器移植、細胞移植のための新規臓器・細胞保存液 ET-Kyoto 液を開発 膵島移植などに応用
- 5) 造血器腫瘍に対して樹状細胞をもちいた免疫細胞療法を 2 例に対して実施
- 6) 増幅臍帯血をもちいた造血幹細胞移植に関して、第 1 例目の移植の実施
- 7) 培養骨・軟骨を用いて骨壊死疾患の再生治療を 2 例に実施
- 8) 慢性難治性皮膚潰瘍に対して培養真皮による再生治療研究実施準備が整い、臨床研究の申請書を倫理委員会に提出
- 9) 「ヒト幹細胞を用いた臨床研究に関する指針」の指示するところに従い、治療薬 GMP レベルでの治療用ヒト細胞の調整システムの構築
- 10) 高度内耳障害に対して細胞増殖因子(インスリン様成長因子)の内耳局所投与による再生治療臨床試験の準備を開始
- 11) 塩基性線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、骨形成因子、インスリン様増殖因子などの生体内徐放化システムの臨床応用に向けての準備を開始

( 2 ) 再生治療に関する基礎研究

- 1) マウス ES 細胞から網膜前駆細胞を効率的に分化させることに成功
- 2) Rho キナーゼ阻害剤により、網膜細胞移植の際のアポトーシス抑制に成功
- 3) マウス ES 細胞から蝸牛ラセン神経節細胞の機能的な再生に成功
- 4) Notch 阻害剤を用い、内耳有毛細胞の再生に成功
- 5) サル ES 細胞から誘導した神経系細胞を用いてパーキンソン病モデルの治療に成功
- 6) ヒト ES 細胞株を用いて血管前駆細胞、造血細胞、神経細胞、網膜細胞などの分化増殖に関する研究を遂行
- 7) マウス生殖細胞の発生分化における Turdor 関連遺伝子群の機能を解析
- 8) マウス精子幹細胞の長期培養に成功
- 9) 関節軟骨再生メカニズムを解明
- 10) 生体物質による骨再生メカニズムを解明
- 11) 間葉系幹細胞から骨芽細胞が増殖分化するメカニズムを解明
- 12) 間葉系幹細胞の再生治療における有用性をビーグル犬月状骨モデルで証明
- 13) ハイドロゲルに含有させた肝細胞増殖因子(HGF)の徐放システムが心筋芽細胞の移植効率を高めることを証明
- 14) 膵細胞再生を目指した新規分化誘導法を確立
- 15) 血管ホルモンであるアドレノメデュリンの血管-神経再生作用を発見
- 16) ヒト ANP 持続投与が下肢虚血動物モデルで血管再生を改善することを証明
- 17) マウス人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell)の作製に成功
- 18) ヒト人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell)の作製に成功

( 3 ) 免疫寛容に関する基礎研究ほか

- 1) 制御性 T 細胞の分子的制御機序を解明
- 2) 制御性 T 細胞特異的転写因子 Foxp3 の遺伝子制御機構を解明
- 3) 自己免疫疾患における制御性 T 細胞の役割を解明
- 4) 心臓内臓組織形成における ADAM プロテ

- アーゼ（メルトリン8）の役割を解明
- 5) 核酸やプラスミドの新規細胞内導入システムと徐法化システムの開発に成功
  - 6) 生体吸収性徐放ゲルを用いた特異的薬物到達システムを開発

#### 4) 事業推進担当者相互の有機的連携

拠点リーダーを中心として、医学研究科・附属病院、および再生医科学研究所に所属する事業推進担当者により運営委員会を組織し、本拠点形成の進捗状況や方向性の修正、さらに問題点を討議し、各事業推進担当者相互の連携をおこなった。また、とくに定期的に開催した若手研究者による発表会を通じて、各担当者間でどのような研究がおこなわれているのかを知ることができ、多くの共同研究もあらたに立ち上げることができた。その成果は枚挙するに暇がないが、幾多の共著論文として発表されている。

#### 5) 国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本拠点形成が主催あるいは共催、さらに後援したセミナー、シンポジウムには、国内外から多くの研究者を招き、建設的な討議をおこなってきた。なかでも、平成19年度に開催した21世紀COE国際シンポジウムでは、欧米はもとよりアジア諸国からの第一線の研究者のなかで、本拠点形成の成果を各事業推進担当者から発表し、評価を受けた。その内容は冊子として報告しているが、本拠点における研究内容が、国際的にも高い研究の水準であることを知らしめることができたと考えている。

#### 6) 国内外に向けた情報発信

本拠点からは多くの国際的に卓越する評価を受けた研究成果を発信してきた。980報の論文（英文940報、邦文40報）を発表してきた。延べ16回におよぶ21世紀COEセミナー、21世紀COEシンポジウムを開催し、衛星通信システムおよびe-テレカンファレンス・システムが整備されてからはインターネットを通じて、これらのセミナーやシンポジウム、発表会のうち公開できるものについては、国内外に配信してきた。これらのセミナーやシンポジウムには会場での参加者だけでなく、国内はもとより国外からも多数のアクセスがあった。延べ10回

におよぶCOE研究員やRAによる若手研究者発表会を開催し、若手研究者の研究の進捗状況を各事業推進担当者が評価し、助言を行ってきた。

#### 7) 拠点形成費等補助金の使途について（拠点形成のため効果的に使用されたか）

本拠点形成における補助金の使用については、基本的に「個人や個別の研究グループのためには使用しない」、「大学院生やポスドクなどの若い研究者の育成に使用する」、「生命倫理に関する教育に使用する」、「移植・再生治療を社会に還元するためのインフラストラクチャーの整備に使用する」という方針に基づき、本拠点形成運営委員会を毎月開催し、本拠点形成に必須かつ他の個人研究者が獲得する競争的資金では措置されないところに重点的かつ効率的に使用してきた。

#### 今後の展望

過去5年間、われわれは本拠点形成遂行に努力し、多くの成果をあげることができた。しかし、われわれが目指してきたものは21世紀COEプログラムの終了をもって完結するものではなく、次のグローバルCOEプロジェクトへ継続されるものである。移植治療と再生治療の融合に関する研究から多くの刮目すべき成果をあげた多くの若い研究者は、本拠点形成を通じて身につけた「人を愛し、病めるものを救う」という考え方、確固とした見識と情熱をもって臨床と研究に邁進してゆくと考えられる。これら若い研究者は、グローバルCOEや次世代のプロジェクトに参加して大きくはばたき、さらにすばらしい馥郁たる成果をあげ、難病に苦しむ人々に大きな福音をもたらすことが期待される。

#### その他（世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度）

本拠点形成により、京都大学が目指す先端的治療開発のインフラ整備とともに、基礎研究者および臨床研究者、そして医学、薬学、工学、理学、農学の壁を越えたコミュニケーションの重要性を認識することができた。膵島移植やiPS細胞の基礎研究など本拠点形成によりあげられた数多くの成果は全国的、さらには世界的にも大きなインパクトを与えることができたと自負している。

## 21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	京都大学	拠点番号	F16
拠点のプログラム名称	融合的移植再生治療を目指す国際拠点形成		
1. 研究活動実績			
この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】			
<ul style="list-style-type: none"> <li>・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕</li> <li>・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの 著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入 波下線（_____）：拠点からコピーが提出されている論文</li> </ul>			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, Matsuo K, Tamaki S, Hino M, Watanabe A, Hamaguchi M, Adachi S, Gondo H, Uoshima N, Yoshihara T, Hatanaka K, Fujii H, Kawa K, Kawanishi K, Oka K, Kimura H, Itoh M, Inukai T, Maruya E, Saji H, Kodera Y, for the Japanese Collaborative Study Group for NIMA-Complementary Haploidentical Stem Cell Transplantation. Feasibility of HLA-haploidentical stem-cell transplantation between non-inherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term feto-maternal microchimerism. <i>Blood</i> 104(12): 3821-3828, 2004. (内山)</li> <li>2. Kawahara M, Hori T, Matsubara Y, Okawa K, Uchiyama T. Cyclin-dependent kinase-like 5 is a novel target of immunotherapy in adult T cell leukemia. <i>J. Immunother.</i>, 30(5) 499-505, 2007. (内山)</li> <li>3. Kitawaki T, Kadowaki N, Kondo T, Ishikawa T, Ichinohe T, Fukushima M, Kasai Y, Maekawa T, Uchiyama T. Potential of dendritic cell immunotherapy for relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, shown by WT1 peptide- and keyhole limpet hemocyanin-pulsed, donor-derived dendritic cell vaccine for acute myeloid leukemia. <i>Am J Hematol</i>, 83(4):315-317, 2008. (内山, 前川)</li> <li>4. Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Yamada Y, Fukuda K, Tsukiyama K, Suzuki H, Kawasaki Y, Shimodaira M, Matsuoka K, Shibata T, Kasai Y, Maekawa T, Shapero J, Tanaka K. Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. <i>Lancet</i>, 365(9471): 1642-1644, 2005. (前川, 田中)</li> <li>5. Takada Y, Haga H, Ito T, Nabeshima M, Ogawa K, Kasahara M, Oike F, Ueda M, Egawa H, Tanaka K. Clinical outcomes of living donor liver transplantation for hepatitis C virus (HCV)-positive patients. <i>Transplantation</i> 81: 350-354, 2006. (田中, 高田)</li> <li>6. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, Ogawa K, Sakamoto S, Ogura Y, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. <i>Liver Transplant</i> 13: 1637-1644, 2007. (上本, 高田)</li> <li>7. Park K, Itoh H, Yamahara K, Sone M, Miyashita K, Oyamada N, Sawada N, Taura D, Inuzuka M, Sonoyama T, Tsujimoto H, Fukunaga Y, Tamura N, Nakao K. Therapeutic Potential of Atrial Natriuretic Peptide Administration on Peripheral Arterial Diseases. <i>Endocrinology</i> 2007 Nov 8; [Epub ahead of print as doi:10.1210/en.2007-1094] (中尾)</li> <li>8. Sone M, Itoh H, Yamashita J, Yamahara K, Yurugi-Kobayashi T, Nonoguchi A, Suzuki Y, Sawada N, Fukunaga Y, Miyashita K, Park K, Oyamada N, Sawada N, Chao TH, Kondo Y, Nito S, Suemori H, Nakatsuji N, Nishikawa SI, Nakao K. Pathway for differentiation of human embryonic stem cells to vascular cell components and their potential for vascular regeneration. <i>Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.</i> 2007;27(10):2127-2134. (中尾)</li> <li>9. Miyashita K, Itoh H, Arai H, Suganami T, Sawada N, Fukunaga Y, Sone M, Yamahara K, Yurugi-Kobayashi T, Park K, Oyamada N, Sawada N, Taura D, Tsujimoto H, Chao TH, Tamura N, Mukoyama M, Nakao K. The neuroprotective and vasculo-neuro-regenerative roles of adrenomedullin in ischemic brain and its therapeutic potential. <i>Endocrinology</i> 2006; 147:1642-1653. (中尾)</li> <li>10. Sone M, Itoh H, Yamashita J, Yurugi-Kobayashi T, Suzuki Y, Kondo Y, Nonoguchi A, Sawada N, Yamahara K, Miyashita K, Park K, Nito S, Shibuya M, Nishikawa SI, Nakao K. Different differentiation kinetics of vascular progenitor cells in primate and mouse embryonic stem cells. <i>Circulation</i> 2003;107:2085-2088. (中尾)</li> <li>11. Yamahara K, Itoh H, Chun TH, Ogawa Y, Yamashita J, Sawada N, Fukunaga Y, Sone M, Yurugi-Kobayashi T, Miyashita K, Tsujimoto H, Kook H, Garbers DL, Hofmann F, Nakao K. Significance and therapeutic potential of natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase pathway in vascular regeneration. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA.</i> 2003; 100:3404-3409. (中尾)</li> <li>12. Sassa M, Fukuda K, Fujimoto S, Toyoda K, Fujita Y, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y, Ohara T, Okamoto M, Tanaka K, Seino Y, Inagaki N, Yamada Y. A single transplantation of the islets can produce glycemic stability and reduction of basal insulin requirement. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 73(3):235-240 (2006) (田中, 清野, 稲垣, 山田)</li> <li>13. Yamada Y, Fukuda K, Fujimoto S, Hosokawa M, Tsukiyama K, Nagashima K, Fukushima M, Suzuki H, Toyoda K, Sassa M, Funakoshi S, Inagaki N, Taniguchi A, Sato TS, Matsumoto S, Tanaka K, Seino Y. SUIT, secretory units of islets in transplantation: An index for therapeutic management of islet transplanted patients and its application to type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 74(3):222-226 (2006) (山田, 稲垣)</li> <li>14. Kabashima K, Sakata D, Nagamachi M, Miyachi Y, Inaba K, Narumiya S. Prostaglandin E2-EP4 signaling facilitates initiation of skin immune responses by promoting the migration and maturation of Langerhans cells. <i>Nature Med.</i> 9:744-749, 2003. (宮地)</li> <li>15. Kambe N, Hiramatsu H, Shimonaka M, Fujino H, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Kobayashi K, Ueyama Y, Matsuyoshi N, Miyachi Y, Nakahata T. Development of both human connective tissue-type and mucosal-type mast cells in mice from hematopoietic stem cells with identical distribution pattern to human body. <i>Blood.</i> 103(3):860-7, 2004. (宮地, 中畑)</li> <li>16. Ono M, Yaguchi H, Ohkura N, Kitabayashi I, Nagamura Y, Nomura T, Miyachi Y, Tsukada T, Sakaguchi S. Foxp3 controls regulatory T-cell function by interacting with AML1/Runx1. <i>Nature.</i> 446(7136):685-9, 2007. (宮地, 坂口)</li> <li>17. Hiramatsu H, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Kobayashi K, Katamura K, Nakahata T. Complete reconstitution of human lymphocytes from cord blood CD34+ cells using NOD/SCID/ c<sup>null</sup> mice model. <i>Blood</i> 102:873-880, 2003. (中畑)</li> <li>18. Umeda K., Heike T., Yoshimoto M., Shiota M., Suemori H., Luo H.Y., Chui D.H.K., Shibuya M., Nakatsuji N., Nakahata T. : Development of primitive and definitive hemayopoiesis from nonhuman primate embryonic stem cells in vitro. <i>Development</i> 131:1869-1879,2004. (中畑, 中辻)</li> <li>19. Kato T., Heike T., Okawa K., Haruyama M., Yoshimoto M., Nagato M., Kumada T., Shiraishi K., Yamanaka Y., Hattori H., Nakahata T. : A neurosphere-derived factor(NDF), Cystatin C, supports differentiation of ES cells into neural stem cells. <i>Proc. Natl Acad. Sci. USA</i> 103:6019-6024,2006. (中畑)</li> <li>20. Shinoda, G., Umeda, K., Heike T., Arai M., Niwa A., Ma F., Suemori H., Luo H.Y., Chui D.H.K., Torii R., Shibuya M., Nakatsuji N., Nakahata, T. : <math>\alpha</math>4-integrin+ endothelium derived from primate embryonic stem cells generates primitive and definitive hematopoietic cells. <i>Blood</i> 109:2406-2415, 2007. (中畑, 中辻)</li> <li>21. Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Lee J, Yoshimoto M, Ogonuki N, Miki H, Baba S, Kato T, Kazuki Y, Toyokuni S, Toyoshima M, Niwa O, Oshimura M, Heike T, Nakahata T, Ishino F, Ogura A, Shinohara T. Generation of pluripotent stem cells from neonatal mouse testis. <i>Cell</i> 119, 1001-1012 (2004). (篠原, 中畑)</li> <li>22. Kanatsu-Shinohara M, Ikawa M, Takehashi M, Ogonuki N, Miki H, Inoue K, Kazuki Y, Lee J, Toyokuni S, Oshimura M, Ogura A, Shinohara T. Production of knockout mice by random and targeted mutagenesis in spermatogonial stem cells. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 103, 8018-8023 (2006). (篠原)</li> <li>23. Kanatsu-Shinohara M, Shinohara T. The germ of pluripotency. <i>Nat. Biotechnol.</i> 24, 663-664 (2006). (篠原)</li> <li>24. Shinohara T, Kato M, Takehashi M, Lee J, Chuma, S, Nakatsuji N, Kanatsu-Shinohara M, Hirabayashi M. Rats produced by interspecies spermatogonial transplantation in mice and in vitro microinsemination. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 103, 13624-13628 (2006). (篠原)</li> <li>25. Takehashi M, Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Ogonuki N, Miki H, Toyokuni S, Ogura A, Shinohara T. Adenovirus-mediated gene delivery into mouse spermatogonial stem cells. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 104, 2596-2601 (2007). (篠原)</li> </ol>			

26. The International Stem Cell Initiative\*, Adewumi O, Aflatoonian B, Ahrlund-Richter L, Amit M, Andrews PW, Beighton G, Bello PA, Benvenisty N, Berry LS, Bevan S, Blum B, Brooking J, Chen KG, Choo AB, Churchill GA, Corbel M, Damjanov I, Draper JS, Dvorak P, Emanuelsson K, Fleck RA, Ford A, Gertow K, Gertsenstein M, Gokhale PJ, Hamilton RS, Hampl A, Healy LE, Hovatta O, Hyllner J, Imreh MP, Itskovitz-Eldor J, Jackson J, Johnson JL, Jones M, Kee K, King BL, Knowles BB, Lako M, Lebrin F, Mallon BS, Manning D, Mayshar Y, McKay RD, Michalska AE, Mikkola M, Mileikovsky M, Minger SL, Moore HD, Mummery CL, Nagy A, Nakatsuji N, O'Brien CM, Oh SK, Olsson C, Otonkoski T, Park KY, Passier R, Patel H, Patel M, Pedersen R, Pera MF, Piekarczyk MS, Pera RA, Reubinoff BE, Robins AJ, Rossant J, Rugg-Gunn P, Schulz TC, Semb H, Sherrer ES, Siemen H, Stacey GN, Stojkovic M, Suemori H, Szatkiewicz J, Turetsky T, Tuuri T, van den Brink S, Vintersten K, Vuorio S, Ward D, Weaver TA, Young LA, Zhang W. Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem Cell Initiative. *Nat Biotechnol.* 25, 803-816 (2007) (中辻)
27. Hasegawa, K., Fujioka, T., Nakamura, Y., Nakatsuji, N. and Suemori, H. A method for the selection of human embryonic stem cell sub-lines with high replating efficiency after single cell dissociation. *Stem Cells*, 24, 2649-2660 (2006). (中辻)
28. Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, Morizane A, Hayashi T, Kishi Y, Fukuda H, Okamoto Y, Koyanagi M, Ideguchi M, Hayashi H, Imazato T, Kawasaki H, Suemori H, Omachi S, Iida H, Itoh N, Nakatsuji N, Sasai Y, Hashimoto N.: Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest.* 115: 102-109 (2005) (高橋淳、中辻)
29. Fukuda H, Takahashi J, Watanabe K, Hayashi H, Morizane A, Koyanagi M, Sasai Y, Hashimoto N.: FACS-based purification of ES cell-derived neural precursors averts tumor formation after transplantation. *Stem Cells* 24: 763-771 (2006) (高橋淳)
30. Dezawa M, Kanno H, Hoshino M, Cho H, Matsumoto N, Itokazu Y, Tajima N, Yamada H, Ishikawa H, Mimura T, Kitada M, Suzuki Y, Ide C. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest.* 113(12):1701-1710, 2004. (井出、出澤、鈴木)
31. Dezawa M, Ishikawa H, Itokazu Y, Yoshihara T, Hoshino M, Takeda S, Ide C, Nabeshima Y. Bone marrow stromal cells generate muscle cells and repair muscle degeneration. *Science* 309(5732):314-317, 2005. (井出、出澤)
32. Ohta, M., Suzuki, Y., Noda, T., Ejiri, Y., Dezawa, M., Kataoka, K., Chou, H., Ishikawa, N., Matsumoto, N., Iwashita, Y., Mizuta, E., Kuno, S., Ide, C.: Bone marrow stromal cells infused into the cerebrospinal fluid promote functional recovery of the injured rat spinal cord with reduced cavity formation. *Experimental Neurology.* 2004; 187, 266-278. (鈴木)
33. Ohta, M., Suzuki, Y., Noda, T., Kataoka, K., Chou, H., Ishikawa, N., Kitada, M., Matsumoto, N., Dezawa, M., Suzuki, S., Ide, C.: Implantation of neural stem cells via cerebrospinal fluid into the injured root. *Neuroreport.* 2004 ; 15, 1249-1253. (鈴木)
34. T. Kushibiki, N. Nagata-Nakajima, M. Sugai, A. Shimizu, and Y. Tabata. Enhanced anti-fibrotic activity of plasmid DNA expressing small interference RNA for TGF- $\beta$  type II receptor for a mouse model of obstructive nephropathy by cationized gelatin prepared from different amine compounds. *Journal of Controlled Release*, 110, 610-617 (2006) (田畑)
35. Ji, Jo, N. Nagaya, Y. Miyahara, M. Kangawa, Y. Tabata. Transplantation of genetically Engineered Mesenchymal Stem Cells Improves Cardiac Function in Rats with Myocardial Infarction: Benefit of a Novel Nonviral Vector, Cationized Dextran. *Tissue Engineering*, 13(2), 313-322 (2007) (田畑)
36. Ara T, Tokoyoda K, Sugiyama T, Egawa T, Kawabata K, Nagasawa T.: Long-term hematopoietic stem cells require stromal cell-derived factor-1 for colonizing bone marrow during ontogeny. *Immunity* 19(2) 257-267 (2003) (cover photo). (長澤)
37. Tokoyoda K, Egawa T, Sugiyama T, Choi BI, Nagasawa T.: Cellular niches controlling B lymphocyte behavior within bone marrow during development. *Immunity* 20(6) 707-718 (2004). (長澤)
38. Ara T, Tokoyoda K, Okamoto R, Koni PA, Nagasawa T.: The role of CXCL12 in the organ-specific process of artery formation. *Blood* 105(8) 3155-3161 (2005). (長澤)
39. Nagasawa, T.: Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. *Nat. Rev. Immunol.* 6(2) 107-116 (2006). (長澤)
40. Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T.: Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CXCL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stromal cell niches. *Immunity* 25(6) 977-988 (2006). (長澤)
41. Okano T, Nakagawa T, Kita T, Endo T, Ito J. Cell-gene delivery of brain-derived neurotrophic factor to the mouse inner ear. *Mol Ther* 14 2006;866-871. (伊藤)
42. Matsumoto M, Nakagawa T, Higashi T, Kim TS, Kojima K, Kita T, Sakamoto T, Ito J. Innervation of stem cell-derived neurons into auditory epithelia of mice. *Neuroreport* 2005;16:787-790. (伊藤)
43. Okano T, Nakagawa T, Endo T, Kim TS, Kita T, Tamura T, Matsumoto M, Ohno T, Sakamoto T, Iguchi F, Ito J. Engraftment of embryonic stem cell-derived neurons into the cochlear modiolus. *Neuroreport* 2005;16:1919-1922 (伊藤)
44. Yamaguchi, T., Hirota, K., Nagahama, K., Ohkawa, K., Takahashi, T., Nomura, T., and Sakaguchi, S.: Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor. *Immunity.* 27:145-159, 2007. (坂口)
45. Ono M, Yaguchi H, Ohkura N, Kitabayashi I, Nagamura Y, Nomura T, Miyachi Y, Tsukada T, Sakaguchi S.: Foxp3 controls regulatory T cell function via interacting with AML1/Runx1. *Nature* 446: 685-689, 2007. (坂口)
46. Hori, S., Nomura, T., and Sakaguchi, S.: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 299: 1057-1061, 2003. (坂口)
47. Sakaguchi, N., Takahashi, T., Hata, H., Nomura, T., Tagami, T., Yamazaki, S., Sakihama, T., Matsutani, T., Negishi, I., Nakatsuji, S., and Sakaguchi, S.: Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* 426: 454-60, 2003. (坂口)
48. Kuba H, Ishii, M T, Ohmori H. Axonal site of spike initiation enhances auditory coincidence detection. *Nature* 444:1069-72, 2006 (大森)
49. Kurisaki, T., Masuda, A., Sudo, K., Sakagami, J., Higashiyama, S., Matsuda, Y., Nagabukuro, A., Tsuji, A., Nabeshima, Y., Asano, M., Iwakura, Y., Sehara-Fujisawa, A.. Phenotypic analysis of Meltrin alpha (ADAM12)-deficient mice: involvement of Meltrin alpha in adipogenesis and myogenesis. *Mol Cell Biol.* 23(1) 55-61 (2003) (瀬原)
50. Kurohara, K., Komatsu, K., Kurisaki, T., Masuda, A., Irie, N., Asano, M., Sudo, K., Nabeshima, Y., Iwakura, Y., and Sehara-Fujisawa, A.. Essential Roles of Meltrin $\beta$  / ADAM19 in Heart Development. *Developmental Biol.* 267 14-28 (2004) (瀬原)
51. Yokozeki, T., Wakatsuki, S., Hatsuzawa, K., Black, R.A., Wada, I., Sehara-Fujisawa, A.. Meltrin  $\beta$ /ADAM19 Mediates Ectodomain Shedding of Neuregulin  $\beta$ 1 in the Golgi Apparatus: Fluorescence Correlation Spectroscopic Observation of the Dynamics of Ectodomain Shedding in Living Cells. *Genes to Cells.* 12(3) 329-43 (2007) (瀬原)
52. Oshima Y, Sato K, Tashiro F, Miyazaki J, Nishida K, Hiraki Y, Tano Y, Shukunami C. Anti-angiogenic action of the C-terminal domain of tenomodulin that shares homology with chondromodulin-I. *J. Cell Sci.* 117(13), 2731-2744 (2004) (関)
53. Ishii I, Mizuta H, Sei A, Hirose J, Kudo S, Hiraki Y. Regeneration of Full-thickness Defects of Articular Cartilage in Rabbit Using FGF-2 and a Fibrin Sealant. *J. Bone Joint Surg. Br.* 89-B(5), 693-700 (2007) (関)
54. Ichinohe N, Takamoto T, Tabata Y. Proliferation, Osteogenic Differentiation, and Distribution of Rat Bone Marrow Stromal Cells in Nonwoven Fabrics by Different Culture Methods. *Tissue Engineering*, 14(1), 107-116(2008). (田畑)
55. Ichinohe N, Takamoto T, Tabata Y. Proliferation, Osteogenic Differentiation, and Distribution of Rat Bone Marrow Stromal Cells in Nonwoven Fabrics by Different Culture Methods. *Tissue Engineering*, 14(1), 107-116(2008). (田畑)
56. Ooto S, Akagi T, Kageyama R, Akita J, Mandai M, Honda Y, Takahashi M. Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101:13654-9, 2004 (高橋政)
57. Nakagawa, M., Koyanagi, M., Tanabe, K., Takahashi, K., Ichisaka, T., Aoi, T., Okita, K., Mochizuki, Y., Takizawa, N., and Yamanaka, S. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol* in press 2007. (山中)
58. Okita K, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 448(19):313-7, 2007 (山中)
59. Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., and Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131(5):861-872, 2007. (山中)
60. Yamanaka S. Strategies and new developments in the generation of patient-specific pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 1(1):39-49, 2007. (山中)
61. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126(4):663-676, 2006. (山中)
62. Nogawa M, Yuasa T, Kimura S, Tanaka M, Sato K, Yokota A, Toda, Y, Kageyama S, Yoshiki T, Okada Y, Maekawa T.: Intravesical administration of small interfering RNA targeting PLK-1 successfully prevents the growth of bladder cancer. *J Clin Invest*, 115(4): 978-985, 2005. (前川)
63. Maekawa, T., Kimura, S., Kasai, Y.: Development of novel advanced cell and gene therapy and GMP-controlled cell processing. *JMAJ*, 48(2):1-4, 2005. (前川)
64. Yokota, A., Kimura, S., Masuda, S., Ashihara, E., Kuroda, J., Sato, K., Kamitsuiji, Y., Kawata, E., Deguchi, Y., Urasaki, Y., Terui, Y., Ruthardt, M., Ueda, T., Hatake, K., Inui, K., and Maekawa, T.: INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph<sup>+</sup> leukemia cells in the central nervous system and cyclosporine A augments its *in vivo* activity. *Blood*, 109(1):306-314, 2007 (前川)

## 国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

- ・「田中紘一退職記念 肝移植国際シンポジウム」(共催)

平成17年4月3日 ウェスティン都ホテル京都、参加者：約200名

招待講演者：Ibrahim Marwan (Menoufiya Univ., Egypt)、Ronald W. Busuttil (UCLA, USA)、Peter Neuhaus (Univ. Clinic Rudolf Virchow, Germany)、Nigel Heaton (King's College Hospital, UK)

- ・「Asian Pacific Meeting on Human Embryonic Stem Cell Research (ヒトES細胞アジア太平洋国際会議)」(共催)

平成17年4月18日 京都大学医学部芝蘭会館、参加者：約80名(外国人25名)

招待講演者：Prof. Maritin Pera (Australia)、Prof. Shin-Yong Moon (Seoul, Korea)

Prof. Kathy Cheah (Hong Kong)、Prof. Ariff Bongso (Singapore)

- ・「21世紀COEシンポジウム－臍島移植治療と臍島再生研究の融合をめざして」(主催)

平成17年4月25日 京都大学医学部芝蘭会館、参加者：約110名

招待講演者：Keiji Ishii (Miami Univ, USA)

- ・21th COE Symposium “Dendritic cells: basic biology and their role in transplantation and cellular immunotherapy” (主催)

平成17年9月9日 京都大学医学部芝蘭会館、参加者：約60名(外国人7名)

招待講演者：Yong-Jun Liu (Chair, Immunology Director, Center for Cancer Immunology Research, M. D. Anderson Cancer Center, USA)、松野健二郎(獨協医科大学解剖学教授)、山中龍也(新潟大学脳研究所脳神経外科講師)

- ・21th COE Symposium “Integration of Transplantation Therapy and Regenerative Medicine” (主催)

平成19年6月29日、30日 京都大学医学部芝蘭会館、参加者：約250名

(外国人56名)

招待講演者：Robert Lechler (Professor, King's College London, UK)、Jeffrey A. Bluestone (Professor, UCSF Diabetes Center, University of California, San Francisco, USA)、Peter Andrews (Professor, University of Sheffield, UK)、Ernst B. Hunziker (Professor, University of Bern, Switzerland)、Sheung-Tat Fan (Professor, University of Hong Kong)

## 2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

### 【生命倫理関係】

先端医療開発研究にかかわるものは生命倫理に関して十分な知識をもつことが不可欠である。ともすれば先端医療に埋没しがちな研究志向の拠点においては、この視点なくして、国民の共感を得られる新たな治療法の開発は不可能だからである。本拠点形成を通じて「人を愛し、病めるものを救う」という考え方に共感する多くの基礎研究者や臨床研究者に生命倫理に対する確固とした見識を持たせるため、下記の生命倫理に関するシンポジウムを開催した。その詳細は冊子としてまとめ、全国の大学や研究所などに配布した。また、ES細胞の取り扱いに関する講習会などを実施した

#### 21世紀COE公開シンポジウム「再生医療と生命倫理」（主催）

平成16年10月3日（日） 京都大学医学部芝蘭会館、参加者：約130名

#### 21世紀COE公開シンポジウム「再生医療と生命倫理 2」（主催）

平成19年10月6日（土） 京都大学医学部芝蘭会館、参加者：約80名

#### 第1回生命倫理講習会（共催）

平成18年6月13日（火） 京都大学再生医科学研究所

#### 第2回ヒトES細胞研究交流会（共催）

平成19年3月12日（月） 京都大学再生医科学研究所

以上の他、社会健康医学系専攻分野が主催した生命倫理に関するシンポジウムにも、とくに若い研究者を積極的に参加させた。

### 【若手研究者のための教育セミナーと海外学会での発表の奨励】

研究成果を国内外にあまねく発信するためには、良い科学論文を作成する必要がある。そのため、若手研究者の教育セミナーとして下記の講演会を開催した。

21世紀COE若手研究者教育セミナー「The Journal of Clinical Investigation and the World of Scientific Publishing（科学雑誌編集者からのアドバイス - 良い科学論文を投稿するために）」

講演者：Stacie Grossman Bloom (The Journal of Clinical Investigation, USA)

平成17年6月10日（金） 京都大学医学部第一臨床講堂、参加者：約130名

本拠点形成で得られた成果を海外の学会で発表することを奨励するため、渡航費用の一部の補助を行った。各年度を前期、中期、後期の3期に分け、発表内容に関する抄録や、発表の意義などを申請させ、本拠点形成運営委員会で、書面による審査を行い、延べ34名の発表に対して援助を行った。参加した学会やシンポジウムは、移植治療、細胞治療、再生医学に関するもので、基礎から臨床研究まで多くの成果を発表することができた。国際学会発表派遣報告書を提出させて冊子としてまとめ、全国の大学や研究所などに配布した。

### 【若手研究者発表会】

本拠点形成では、COE研究員（助教相当、延べ73名、実質33名）とRA（延べ124名、実質67名）を書類選考により運営委員会での審議を経て採用し、プログラムの遂行の中心的存在として位置づけた。これら若手研究者の研究の進捗状況を把握し、また事業推進担当者が適切な助言を行うために、計10回の若手研究者発表会を開催した [平成16年10月、平成17年（1月、3月、6月、12月）、平成18年（3月、7月、12月）、平成19年（3月、11月）]。毎回の発表会では、COE研究員およびRAから10名前後を選び、本拠点形成に資する研究成果を発表させ、事業推進担当者による評価を行い、その結果をコメントとともに本人に通知した。本拠点形成では、医学、薬学、工学、農学など多種多様なバックグラウンドをもった若い研究者が参加しており、彼らの発表を聞くことにより、各事業推進担当者は異分野に属する研究者がどのような研究内容を実施しているのか知ることができ、本拠点形成の目的のひとつである、「各研究領域内および各研究領域間において医学部、工学部、理学部などの出身者からなる融合的な研究チームをできるだけ多く組織するように努力する」が可能となった。実際、この若手研究者発表会を通じて、多くの共同研究が生まれたことを報告したい。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は十分達成された

(コメント)

拠点形成計画全体については、移植と再生を融合させて、新しい治療法を開発し、成果を広く発信し、高いレベルで目的は達成されており、評価できる。今後は、治療に関しての知見について、成功率などをしっかり説明できる分析が必要になると思われる。

人材育成面については、多くの教育プログラムを実施するとともに、中間評価結果のコメントに応じて、大学院教育コースの修正を行い、教育研究職を含め多くの人材を社会に送り出しており、目的は十分達成されたと評価できる。

研究活動面については、肝臓、脾臓移植をはじめ多くの臨床応用面での研究成果が得られ、再生医療、免疫寛容では基礎研究の成果が認められ、評価できる。

補助事業終了後の持続的展開については、教育研究施設は充実し、人材も育成されており、本プログラムは臨床医学的にも極めて重要なテーマであることから、今後の一層の進展を期待する。