

## 研究の概要

複雑な組織・細胞から構成される器官再生は再生研究にとってのゴールの一つです。器官再生をヒトなどの高等脊椎動物において可能にするためには、器官再生が可能な動物のメカニズムを解明し、そのメカニズムが高等脊椎動物において働き得るのかを検討する必要があります。

実際の研究では、器官再生の代表例として四肢再生に注目し、再生可能動物である有尾両生類（ウーパールーパー）の四肢再生開始メカニズムを研究しています。類を見ない画期的な実験系の構築と実験手技によって、様々な動物において四肢再生反応を誘導する因子を同定することに成功しました。

本研究成果は、器官再生と言う次元の異なる医療への貢献はもちろん、再生能力の進化的な考察や四肢発生メカニズムの解明など非常に幅広い研究発展が期待されます。

### (1) 研究の背景

- ・有尾両生類は非常に高い再生能力を持ちます。しかし、ヒトなどの高等脊椎動物は再生できません。この差は何に起因するのかを解明し、その差を埋めることでヒトにおける器官再生を化膿したいと考えています。
- ・有尾両生類の器官再生時には、分化組織から未分化細胞を生み出す機構があるとされています。分化細胞から未分化細胞を生み出す機構を解明できれば、人工的手法によらない分化リプログラミングを実現できます。
- ・3次元的に複雑な構造を構築するには、発生プログラムを知る必要があります。また、細胞の自己組織化を理解することで、器官再生時の形態形成の制御を可能できると考えています。

### (2) 研究の内容：過剰肢付加モデルによる四肢再生機構の解明

- ・新規の四肢再生研究システムである過剰肢付加モデルを発展させてきました。過剰肢付加モデルは、もともとある腕（足）からもう一本の過剰な肢をはやすという見た目にユニークな研究系です（図1）。
- ・この過剰肢付加モデルによって、多くの再生制御機構を明らかにしてきました。そのうちのの一つは、四肢再生開始期における神経の重要性の再考と傷上皮への関与の解明



図1：四肢再生研究において神経因子特定につながった実験系で得られる表現型

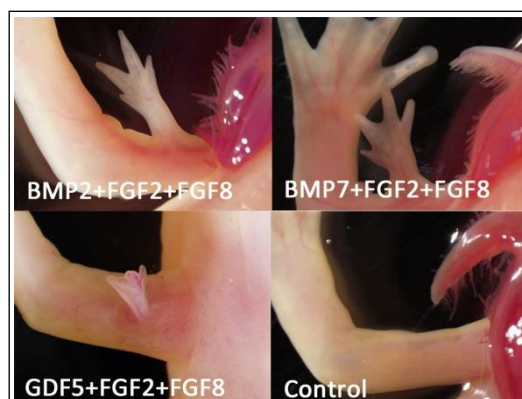


図2：特定した神経の代替因子による四肢再生誘導実験  
(左上)BMP2+FGFs、(右上)BMP7+FGFs  
(左下)GDF5+FGFs、(右下)Control

でした。

- 四肢再生では神経の関与が古くから示唆されてきましたが、その実体分子は 200 年も謎のままでした。
- 四肢再生反応における神経の代替的役割を担える分子として BMPs+FGFs を同定しました (図 2)。
- 同定した遺伝子によってヒトを含めた非再生・半再生動物に応用する試みを行う予定です。

### (3) 研究の意義

これまで、ヒトなどの高等脊椎動物においてウーパールーパー・イモリなどの再生メカニズムが応用されてこなかった大きな理由は、再生動物における再生誘導因子が分からなかったことがあります。一連の研究で、再生可能動物における再生誘導因子の同定に成功した今、非再生動物での応用を初めて狙う事ができるようになりました。この再生誘導因子の同定は 200 年も研究者が挑んできた謎の答えになり得る成果であり、当該領域だけではなく多くの分野に波及効果を考えられる成果だと考えています。今後は、高等脊椎動物への応用を睨み、研究を進めていきたいと考えています。