

## プロジェクト研究部 腎臓再生研究室

室 長：横尾 隆 腎臓再生医療

## 教育・研究概要

再生医療は機能的あるいは解剖学的に廃絶した臓器組織を別の細胞から新たに作り直してしまおうという画期的な考え方であるが，ES細胞や組織幹細胞の同定，分化誘導，plasticity維持法の研究が躍進的に進歩した昨今，かなり現実味を帯びてきている。しかし肝臓や脾臓など臓器再生となるとまだまだハードルは高く，基礎的な実験が繰り返されているものの臨床の青写真が透けて見えるまで進歩している部門はみられない。その中で腎臓は特に遅れているといわざるを得ない。それは腎臓学者が研究を怠っているからではなく，単純に腎臓という臓器が解剖学的にも機能的にも大変複雑に構成されていることに他ならない。つまり腎臓はメサングウム細胞だけ，または近位尿管細胞だけ作っても臓器として機能せず，それぞれの腎臓構成細胞がしかるべき場所に存在し互いに機能しあうことにより，腎機能（尿生成能）を発揮するようになる。尿生成以外にも酸塩基バランスの調整，血圧に応じたレニン産生，貧血に応じたエリスロポエチン産生などの機能を担う。いずれの機能も一つの細胞がなせる業ではなく，腎臓という臓器として機能が制御されている。したがってたとえば肝細胞を再生させ解毒機能だけ再現させたり，脾β細胞だけ再生させてインスリン分泌による糖尿病の治療が期待できるのと異なり，腎臓ごと作り変えなければ腎臓再生とならないのである。このことが多くの研究者を悲観的にさせている大きな理由である。我々はこの壮大な目標に向かい，自己骨髄細胞から患者自身の体内にバイオ腎臓を作製するプロジェクトを進行させている。

すでにラット胎仔を用いたヒト骨髄間葉系幹細胞より尿生成能を獲得したキメラ腎臓の作製に成功しているが，本年は異種部分を排除するための細胞死誘導動物を作成しこれを干すと動物として使用することにより異種部分をほぼ排除した純粋ヒト腎臓作製に成功している。

## 「点検・評価」

これまで幹細胞輸注などで障害の軽い急性腎不全を対象とした腎臓再清涼研究はされてきたが，腎臓という臓器をそのまま再生させるというプロジェクトは国内外を見てもほとんどみられず，我々がリー

ダーシップを持って研究を展開していることは国内外で評価されている。大型動物に研究が進んでいるため高額な研究費が必要となるが，科研費のみでなく，競争の激しいアメリカの大型グラントの獲得にも成功しており一層の研究の進展が期待される。グラント獲得のための労力も評価の対象となりうると考える。

## 研究業績

## I. 原著論文

- 1) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Integration of human mesenchymal stem cells into the Wolffian duct in chicken embryos. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 385(3): 330-5.

## II. 総説

- 1) Yokoo T, Kawamura T. Xenobiotic kidney organogenesis: a new avenue for renal transplantation. *J Nephrol* 2009; 22(3): 312-7.
- 2) 長田道夫，横尾 隆，西中村隆一，櫻井裕之，臼井丈一．【再生医療とiPS細胞の今後】腎再生研究の現状と将来性．腎と透析 2009; 66(3): 369-78.
- 3) 横尾 隆．再生医学 腎再生医療の実現化への取り組み．医のあゆみ 2009; 228(7): 791-2.
- 4) 横尾 隆．移植可能な腎臓再生．今日の移植 2009; 22(4): 397-402.
- 5) 横尾 隆．【腎疾患のNew key moleculeと治療の将来展望】幹細胞と腎再生 臨床応用を目指した次世代腎臓再生法の開発研究．腎と透析 2009; 66(2): 268-71.
- 6) 横尾 隆，福井 亮，川村哲也．【再生医療とiPS細胞の今後】間葉系幹細胞を用いた腎再生．腎と透析 2009; 66(3): 319-22.

## III. 学会発表

- 1) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Human mesenchymal stem cells can differentiate into the wolffian duct cells in chicken embryos. *World Congress of Nephrology* 2009. Milan, May.
- 2) Matsumoto K, Yokoo T, Fukui A, Tawamura T, Kobayashi E, Ohashi T, Hosoya T. Physiological renin production from xeno-metanephros transplanted in the paraaortic area. *World Congress of Nephrology* 2009. Milan, May.
- 3) 横尾 隆，松成ひとみ，岩井聡美，松本 啓，長嶋比呂志，小林英司．異種胎仔組織を用いた再生腎臓誘

- 導法の開発. 第9回日本再生医療学会総会. 広島, 3月.
- 4) 岩井聡美, 横尾 隆, 杉本直美, 松成ひとみ, 長嶋比呂志, 小林英司. 急性腎不全に陥った腎臓への胎仔由来組織の移植効果-バイオイメージング・ラットを用いた検討. 第9回日本再生医療学会総会. 広島, 3月.
  - 5) 杉本直美, 横尾 隆, 増田茂夫, 花園 豊, 竹内賢吾, 松成ひとみ, 長嶋比呂志, 土居雅子, 小林英司. 胎仔腎臓原基の器官培養を利用した幹細胞スクリーニング-手技の仔細と蛍光画像パターンによる分類. 第9回日本再生医療学会総会. 広島, 3月.
  - 6) 増田茂夫, 杉本直美, 竹内賢吾, 横尾 隆, 小林英司, 花園 豊. iPS細胞迅速スクリーニング系としてのラット胎仔メタネフロン器官培養の可能性. 第9回日本再生医療学会総会. 広島, 3月.
  - 7) Yokoo T. De novo organogenesis using mesenchymal stem cells. Japan-Israel Workshop on Stem cells. Haifa, Feb.
  - 8) 横尾 隆. 慈恵から世界に発信する最先端医療研究-腎臓をつくる-. 慈恵医大同窓会品川支部総会招待講演. 東京, 2月.
  - 9) 横尾 隆. 透析回避を目指した実践的腎臓再生法の開発研究-医工学との融合によるさらなる発展を目指して-. 「第4回モノづくり連携大賞」受賞記念シンポジウム. 郡山, 12月.
  - 10) 横尾 隆. ここまで来た腎臓再生医療. 東京医科歯科大学発生発達病態学分野 Monday Meeting. 東京, 12月.
  - 11) 横尾 隆. 代替治療の問題点と未来治療. 第10回腎不全病態治療研究会・記念大会. 東京, 12月.
  - 12) 横尾 隆. (腎泌尿器分科会セミナー) ここまで来た腎臓再生医療. 第30回動物臨床医学会記念年次大会. 大阪, 11月.
  - 13) 横尾 隆. 慈恵発世界初の腎臓再生研究の展望-本当に透析はやめられるのか-. 第8回生活習慣病カンファランス. 東京, 11月.
  - 14) 横尾 隆. メタボリックシンドロームに耐糖能異常を伴う患者の血圧管理: 新薬の展望. Physician Interactive Learnings Meeting. 東京, 11月.
  - 15) Yokoo T, Matsumoto K, Nagashima H, Matsunari H, Iwai S, Hosoya T, Kobayashi E. Creation of EPO producing tissue using Xeno-metanephros as a bio-competent scaffold in a bigger animal model for the clinical application. American Society of Nephrology Renal Week 2009. San Diego, Oct.
  - 16) Yokoo T, Nagashima H, Matsunari H, Iwai S, Hosoya T, Kobayashi E. Xeno-metanephros as a bio-competent scaffold for kidney regeneration. IPITA-IXA 2009 (Annual congress of the International Pancreas and Islet Transplant Association and the International Xenotransplantation Association). Venice, Oct.
  - 17) 横尾 隆. 腎再生医療最前線. 腎再生セミナー. つくば, 9月.
  - 18) 横尾 隆. 腎疾患の治療最前線. 第1回 ATAGO Associate Conference. 東京, 7月.
  - 19) 横尾 隆. 医獣連携による腎臓再生法の開発研究. 第1回医学獣医学ジョイントカンファレンス. 青森, 7月.
  - 20) 松本 啓, 横尾 隆, 福井 亮, 川村哲也, 小林英司, 大橋十也, 細谷龍男. ラット後腎移植モデルによる至適移植部位の検討. 第52回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6月.
  - 21) Yokoo T, Matsunari H, Nagashima H, Iwai S, Matsumoto K, Fukui A, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. Kidney regeneration from mesenchymal stem cells using xeno-metanephros as a biocompetent scaffold. World Congress of Nephrology 2009. Milan, May.
  - 22) 横尾 隆. 複雑な構造を持つ臓器の再生法の開発. バイオ・ナノテクフォーラムイブニングセミナー21: 第1回 発生工学の最先端. 東京, 4月.

#### IV. 著 書

- 1) Yokoo T, Fukui A, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney development and regeneration. Singh SR, Mishra PK, Hou SX eds. Stem Cell: Organogenesis and Cancer. India: Research Signpost Press, 2009. p.57-76.
- 2) 横尾 隆. VI章: 透析療法の新たな展開 10. 再生医療による腎臓の作製. 斎藤 明<sup>1)</sup>監修・編, 角田隆俊<sup>1)</sup>(<sup>1)</sup>東海大学) 編. 腎不全ハンドブッカーCKDから先端透析療法: up to data-. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2009. p.302-3.