

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

研究概要

I. ヒト骨髄細胞から機能腎臓再生へ

近年の幹細胞研究の進歩により、我々の骨髄の中には造血幹細胞以外にも間葉系幹細胞などの多分化能を持った幹細胞が存在することが明らかとなってきた。これらは患者自身の骨髄から採取可能であり、ここから作られる組織臓器は、拒絶反応のリスクのないクローンとなりうるため再生医療実現に向けた細胞ソースとして最も期待されている。我々はこのヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いた腎臓再生が可能か検討している。

動物は元々ひとつの受精卵であったものが胎内ですべての臓器をもつ個体へと変貌(分化)するため、この変貌のプログラムを異種の胎児から拝借し“臓器工場”として用いることで自己の骨髄幹細胞からクローン腎臓作成を試みている。これまでヒト骨髄由来間葉系幹細胞から尿生成能やエリスロポエチン産生能を獲得した小腎臓をラット体内に再生することに成功している。

II. ヒト間葉系幹細胞から尿管・集合管再生へ

集合管系(尿管・集合管)の発生は、ネフロン(糸球体や尿管など)の発生よりもさらに初期の段階から開始する。そのような時期に、胚発生が子宮内で起こる哺乳類の胚内にヒト間葉系肝細胞を移植し、さらに子宮外で発生を継続させて集合管系に分化させるのは非常に困難である。そこでまず、胎生ではなく胚発生が卵内で起こるニワトリ胚をまず用いた基礎実験を行っている。

我々は、マウスの腎臓発生における主要な遺伝子が、ニワトリの腎臓発生中にも同様のパターンで発現することを確認しているため、間葉系幹細胞が哺乳類胚内でネフロンに分化できたと同様に、ニワトリ胚内でも腎臓の細胞に分化できると示唆される。そこでニワトリ胚を用いて、集合管系の親組織である尿管芽の原基を同定し、現在は、ニワトリ胚内の同部位に間葉系幹細胞を移植することにより、集合管系の細胞に分化させることを試みている。

「点検・評価」

DNA 医学研究所プロジェクト研究部は、学内で遂行されている研究課題の中より、公募により選定

されたプロジェクトに対し、大学が研究の場を提供し支援する目的で、DNA 医学研究所内に設置された。腎臓再生研究室は最初に選定されたプロジェクトチームであり、平成 19 年 10 月に期限付きで設立された。ラボの立ち上げは急速に進み、なんとか研究が出来るようになってきている。今後多方面の共同研究者と力を合わせて、大きなプロジェクトを動かしていく予定である。その基礎作りとして、初年度に立ち上げが終了したことは評価に値すると思われる。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Ohashi T, Sado Y, Suzuki H, Kawamura T, Okabe M, Hosoya T, Kobayashi E. Generation of a Transplantable erythropoietin-producer derived from human mesenchymal stem cells. *Transplantation* 2008; 85(11): 1654-8.
- 2) Fujimoto K, Sasaki T, Hiki Y, Nemoto M, Utsunomiya Y, Yokoo T, Nakai N, Ohashi T, Hosoya T, Eto Y, Tajima N. *In vitro* and pathological investigations of MODY5 with the R276X-HIFbeta (TCF2) mutation. *Endocri J* 2007; 54(5): 757-64.
- 3) Yokoo T, Awai T, Yamazaki H, Fukuda Y, Hayashi F, Hosoya T. Emphysematous cystitis complication in a patient undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11(3): 247-50.

II. 総説

- 1) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Okabe M. Stem cells and kidney organogenesis. *Frontier in Bioscience* 2008; 13: 2814-32.
- 2) Yokoo T, Kawamura T, Kobayashi E. Kidney organogenesis and regeneration: a new era in the treatment of chronic renal failure? *Clin Exp Nephrol* 2008; Epub.
- 3) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Kawamura T. Kidney regeneration by xeno-embryonic nephrogenesis. *Med Mol Morphol* 2008; 41(1): 5-13.
- 4) 横尾 隆.【急性腎不全】腎の再生医療. *Nephrol Fronti* 2007; 6(4): 406-9.
- 5) 横尾 隆.【バイオ臓器移植】透析離脱を目的とした自己骨髄細胞由来バイオ腎臓移植. *移植* 2007; 42(2): 99-103.
- 6) 横尾 隆.腎臓再生の新たな可能性. *日臨* 2007; 65

(8) : 1529-37.

- 7) 横尾 隆. 【腎の再生医学】腎再生における幹細胞の探索 透析回避へ向けた腎臓再生への道程 自己骨髄細胞の腎再生への応用. 医のあゆみ 2007; 220(6) : 481-4.
- 8) 横尾 隆. 【急性腎不全の基礎と新たな治療法への期待】腎臓再生研究の現状と期待. ICU と CCU 2007; 31(別冊) S18-9.

III. 学会発表

- 1) Yokoo T. Kidney regeneration using organogenesis of xeno-wmbryo. Satellite Symposium in Toronto University. Toronto, June. (2008 年度)
- 2) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Hosoya T, Kobayashi E. Application of non-viral GDNF diffusion for development of chimeric rat kidney with human components. The American Transplant Congress. Toronto, June. (2008 年度)
- 3) 横尾 隆. 腎臓再生医療の現状と未来—透析回避は可能か?—. 第 13 回阿蘇腎フォーラム. 福岡, 5 月. (2008 年度)
- 4) 横尾 隆. 異種胎仔の Nephrogenesis を用いた腎臓再生技術の開発. 第 74 回関東小児腎臓研究会. 東京, 1 月.
- 5) 横尾 隆. 腎臓再生医療の最前線. 第 592 回日本泌尿器科学会関東地方会. 東京, 12 月.
- 6) 横尾 隆. Kidney regeneration using organogenesis of Xeno-embryo. 第 9 回グローバル COE リエゾンラボ研究会. 熊本, 11 月.
- 7) 横尾 隆. (移植遺伝子工学研究会・移植遺伝子工学シンポジウム) 異種胎仔の Nephrogenesis を利用した腎臓再生技術. 第 43 回日本移植学会総会. 仙台, 11 月.
- 8) Yokoo T, Akira F, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T. Kidney regeneration using an artificial thermoreversible bio-diffuser of GDNF. American Society of Nephrology 40th Annual Renal Week Meeting. San Francisco, Nov.
- 9) 横尾 隆. 高齢者 CKD に対する降圧療法. 第 2 回港区高齢者糖尿病勉強会. 東京, 10 月.
- 10) 横尾 隆. (シンポジウム「慈恵医大における先端医療の展望」) クローン腎臓の開発と臨床応用. 第 124 回成医会総会. 東京, 10 月.
- 11) 横尾 隆. 糸球体の再生医療. 第 37 回日本腎臓学会東部学術大会. 大宮, 10 月.
- 12) 横尾 隆. 異種胎仔の発生プロセスを用いた臓器再生法. 第 39 回日本臨床分子形態学会総会. 甲府, 9 月.
- 13) 横尾 隆, 福井 亮, 松本 啓, 細谷龍男. 異種胎仔の nephrogenesis を用いた腎臓再生法の開発. 第 25 回日本ヒト細胞学会学術集会. 東京, 8 月.

- 14) 横尾 隆. Organogenesis を利用した臓器再生技術. 移植医療のための次世代テクノロジー交流会. 東京, 6 月.
- 15) 横尾 隆. 再生医療による臓器移植. 第 35 回群馬県腎臓病患者連絡協議会総会. 高崎, 6 月.
- 16) 横尾 隆. 透析回避のための腎臓再生法の開発—自己骨髄幹細胞由来クローン腎臓の作製—. 慶應義塾大学再生学研究室セミナー. 東京, 5 月.
- 17) 横尾 隆. (ワークショップ 3 腎の発生と再生—その分子機構と臨床応用に向けて—) 異種胎仔の発生プロセスを用いた腎臓再生法の開発. 第 50 回日本腎臓学会学術総会. 浜松, 5 月.
- 18) Yokoo T. Mesenchymal stem cells and their renal potential. 4th World Congress of Nephrology. Rio de Janeiro, Apr.

IV. 著 書

- 1) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Kawamura T. Renal stem cells and kidney regeneration. Rajasekhar VK, Vemuri MC eds. In: Regulatory Networks in Stem Cells. New Jersey: Humana Press, 2008.