

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

臓器再生医療とは、傷害を受けた組織、臓器を薬剤で何とか修復しようとするのではなく、新しいものを作って取り替えてしまおうという概念である。この作り話のような出来事が昨今の科学技術の進歩により“次世代の夢の治療法”として一部現実化している。特に皮膚や角膜などの再生医療は実際に臨床の現場で用いられ始めている。さらに近年では京都大学の山中伸弥教授らによるヒト iPS 細胞樹立成功により、強い追い風となってこれまで不可能といわれてきた臓器にまでその適応を広げようと世界中で積極的な研究が進められている。しかしそのほとんどは、安全で簡便な幹細胞樹立法開発や、それを用いた単純構造の組織再生が中心となり、実際に臨床で必要となる複雑な3次元構造を持つ腎臓や肺などの臓器再生実現には悲観的な見方が大半である。腎臓の場合、透析によりとりあえずの延命が可能であるため、死亡に直結せず研究の緊急度、要求度が低いと認知されていた。しかし現実には腎臓の問題は非常に深刻であり、高齢化や糖尿病の増加により爆発的に増え続ける透析患者に対応する医療費が底をつき、透析医療は行き詰まった医療経済の最大の課題になっており、このままでは破綻が避けられない状況である。さらに腎臓は患うと回復が非常に難しいうえに、昔に加えて寿命も延びているので、そのぶん患者も苦しむ時間が長くなっている。すでに患者の忍耐も医療経済も限界を迎えている状態にあるのだ。我々はいままで、この不可能とされてきた3次元構造を持つ腎臓再生に取り組んできた。すでに前年度までラットの発生プログラムを用いたヒト腎臓再生に成功している。本年度は、適正な移植部位(腎臓再生部位)の特定、腎不全に伴う血管石灰化に対するも有効な治療効果を持つことを発見した。

〔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生医療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いる。また農学部、工学部、獣医学部の専門家とコンソーシアムを形成しその中心で陣頭指揮を執る立場にいることは、大いに評価の対象になる。

研究業績

I. 原著論文

1) Gheisari Y, Yokoo T, Matsumoto K, Fukui A, Sugimoto N, Ohashi T, Kawamura T, Hosoya T, Kobayashi E. A thermoreversible polymer mediates controlled release of glial cell line-derived neurotrophic factor to enhance kidney regeneration. *Artif Organs* 2010; 34(8): 642-7.

II. 総説

1) 横尾 隆. 【臨床に繋がる再生医療の現状と近未来】自己幹細胞由来腎臓再生法の開発. *医工治療* 2010; 22(3): 216-20.

III. 学会発表

- 横尾 隆, 松成ひとみ, 岩井聡美, 松本 啓, 辻収彦, 岡野 James 洋尚, 岡野栄之, 長嶋比呂志, 小林英司. プタを scaffold とする腎臓再生 IV: エリスロポエチン産生組織の体内発生法の開発. 第10回日本再生医療学会総会. 東京, 3月.
- 岩井聡美, 横尾 隆, 松成ひとみ, 田中友加, 寺岡善布史, 大段秀樹, 長嶋比呂志, 小林英司. プタを scaffold とする腎臓再生 III: ネコにおける新規エリスロポエチン補充療法の開発. 第10回日本再生医療学会総会. 東京, 3月.
- 松成ひとみ, 横尾 隆, 岩井聡美, 渡邊将人, 梅山一大, 中野和明, 前原美樹, Medin JA, 長嶋比呂志, 小林英司. プタを scaffold とする腎臓再生 III: Suicide gene を発現する遺伝子改変プタの作出. 第10回日本再生医療学会総会. 東京, 3月.
- 長嶋比呂志, 松成ひとみ, 横尾 隆, 岩井聡美, 小林英司. プタを scaffold とする腎臓再生 I: クローンプタを利用した腎臓原基の発達能の検証. 第10回日本再生医療学会総会. 東京, 3月.
- 横尾 隆. 組織再生から臓器再生へのパラダイムシフト - 腎臓再生へのあくなき挑戦 -. 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所セミナー. 東京, 11月.
- Matsumoto K, Yokoo T, Yokote S, Kawamura T, Ohashi T, Hosoya T, Tsuji O, Okano JH, Okano H, Kobayashi E. Use of the E2F1 transgenic suicide-inducible mice permit regeneration of completely human kidneys. *American Society of Nephrology: Renal*

Week 2010: 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition. Denver, Nov.

- 7) Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Ohkido I, Kawamura T, Hosoya T. Transplantation of metanephros suppresses the vascular calcification in rats with adenine-induced renal failure. American Society of Nephrology: Renal Week 2010: 43rd Annual Meeting & Scientific Exposition. Denver, Nov.
- 8) 横尾 隆. (教育講演2) 腎臓再生による抜本的腎不全治療法の開発. 第62回日本泌尿器科学会西日本総会. 鹿児島, 11月.
- 9) 松本 啓, 横尾 隆, 横手伸也, 川村哲也, 大橋十也, 辻 収彦, 岡野 James 洋尚, 岡野栄之, 細谷龍男. E2F1 トランスジェニック自殺誘導マウスを用いた純粋ヒト腎臓再生法の開発. 第1回分子腎臓フォーラム. 東京, 9月.
- 10) 横尾 隆. (特別講演) 再生医療と移植医療の融合による抜本的腎不全治療法の開発. 第14回北海道移植フォーラム. 札幌, 7月.
- 11) 横尾 隆. (シンポジウムII: 再生臓器への適応) 異種組織の適応現象を利用した腎臓再生法の開発. 第14回日本適応医学会学術集会. 東京, 7月.
- 12) 横尾 隆. 透析回避を目的とした機能腎臓再生法の開発. 第22回小児腎臓病漢方研究会. 大阪, 7月.
- 13) 横尾 隆. (シンポジウム2: 臨床応用に向けた腎臓再生) In vivoでの腎臓再生. 第53回日本腎臓学会学術総会. 神戸, 6月.
- 14) 横尾 隆. 日本人に適した高血圧治療薬の位置づけ. New Trends in Hypertension. 東京, 6月.
- 15) Matsumoto K, Yokoo T, Nagashima H, Matsunari H, Iwai S, Yokote S, Hosoya T, Ohashi T, Kobayashi E. Xeno-metanephros can be used as a scaffold of producing host animal's erythropoietin. The 12th Asian Pacific Congress of Nephrology. Seoul, June.
- 16) Yokoo T. (Symposium 08: Acute Kidney Injury: Basic) MSC and their utility for renal failure. The 12th Asian Pacific Congress of Nephrology. Seoul, June.
- 17) 横尾 隆. 移植可能な実践的臓器再生法の開発. 第22回神奈川移植医学会. 横浜, 5月.
- 18) 横尾 隆. 組織再生から臓器再生へのパラダイムシフト-腎臓再生へのあくなき挑戦-. 東京理科大学臓器再生セミナー. 東京, 4月.
- 19) 横尾 隆. (シンポジウム1: 臨床に繋がる再生医療の現状と近未来) 医学と工学の融合による自己幹細胞由来腎臓再生法の実現化. 日本医工学治療学会第26回学術大会. 東京, 4月.

神経科学研究部・神経病理学研究室

教授: 栗原 敏

(兼任)

講師: 福田 隆浩 神経病理学, 神経内科学

講師: 藤ヶ崎純子 神経病理学

教育・研究概要

I. 教育概要

3年生の「医学英語専門文献抄読」および「症候学演習」, 「感染・免疫チュートリアル」を担当した。4年生では, 臨床医学I「神経」および「病理学各論実習」, 「臨床医学演習」を担当し, 講義・実習共に神経病理学の理解と応用力を学生が学べるよう努めた。6年生選択実習では, 病理学講座に配属される学生1ユニットあたり2コマを担当し, 神経病理学を教育した。卒後教育として, CPCにおいて神経病理を担当した。また, 神経病理肉眼所見あるいは組織所見を生前の画像と対比した剖検例検討会を, 神経内科の研修医・学生および病院病理部研修医を対象に毎週木曜日に開催し, 神経疾患の理解を深める機会を提供している。

II. 研究概要

1. ライソゾーム病におけるポリユビキチン化の病態

【目的】 プロテアソームおよびオートファジーに関与するポリユビキチン化の病態をライソゾーム病において検索した。【対象と方法】 対象としてポンベ病 (PD), プロサポシン欠損病 (TSAP), ニーマンピック病c型 (NPC), ファブリー病 (FD), ハンター病 (HD), Sly病 (SD)の疾患モデルマウスおよびヒトのPD, FD, ゴーシェ病 (GD)を対象とした。各疾患の主要な臓器のホルマリン固定パラフィン包埋標本において, ubiquitin, K48 polyubiquitin, K63 polyubiquitin, p62, LC3, LAMP2に対する抗体を用いた免疫組織化学的検索を行った。【結果】 PDモデルマウスの横紋筋, 心筋には, 生後8週よりp62陽性凝集物が発現し, LC3陽性, K63陽性凝集物が増加した。K48陽性凝集物は発現するも, K63に比べ少ない傾向が見られた。TSAPモデルマウスでは, 中枢神経系の神経細胞を中心に生後12日目よりubiquitin陽性封入体が発現する。p62陽性凝集物やLC3陽性, K48陽性, K63陽性凝集物は認められるも少数であった。NPCモデルマウスにおいても中枢神経系を中心にubiquitin,