

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

エリスロポエチン (EPO) は主に腎臓から分泌される造血ホルモンであり、これが不足する慢性腎不全のような病態では貧血となる。EPO がクロニングされる前は、腎不全患者は頻繁の輸血が必要となり、肝炎ウイルス感染などの合併症に苦しめられていた。しかしリコンビナントの EPO が産生されるようになり、腎性貧血は治療可能な病態となった。ただその生理活性を発揮するには糖鎖が重要な役割をしているため、大腸菌で大量に生産することはできず、哺乳類の細胞での生産になる。このため非常に高価な薬剤となっている。最近では糖鎖部分を修飾することにより、より長期間持続できる製剤が開発されているが、安価な製剤の開発はできていないのが現状である。EPO は単に腎性貧血の治療薬ではなく、保存期から使用することにより腎不全の進行を遅延させる効果が証明されており、現在その適応が拡大してきている。しかし非常に高価なため保存期腎不全患者に使用するには、患者の経済的負担が大きくなるのが問題となる。このような背景において、リコンビナントタンパク投与を凌駕するエリスロポエチン補足法の開発研究を進められてきた。

I. EPO 産生オルガノイド作出

我々は外来の間葉系幹細胞 (MSC) を中腎管の発芽する部位に注入し、成長する胎仔内で培養することで、腎臓発生時のプログラムと全く同様の刺激を与え、腎臓系譜に分化させる方法を開発した。このヒト MSC 由来ネフロンを形成し、このヒト由来腎臓原器を大網に移植し血管の迷入により大きく成長させることにより尿生成能を獲得したヒト MSC 由来腎臓様臓器 (オルガノイド) の樹立が可能であることが示された。抗 EPO 抗体を用いた組織学的検討でこのオルガノイド中に EPO 産生細胞が存在することが確認され、さらにオルガノイドを大網内に持つ無腎臓ラットは貧血惹起により EPO の血中濃度上昇を認め、オルガノイドからの EPO 産生は貧血による生理的制御下にあると判断された。本法は外来のヒト MSC から直接 EPO 産生細胞へ分化を誘導が可能であり、さらに発現が貧血に依存してい

ることより、EPO 産生組織樹立法としても使用できる。今後ヒト貧血を改善できるまで EPO 産生能を上げられるかが問題となる。

II. 成体幹細胞由来 EPO 産生組織樹立

我々は発生途上の後腎組織を大網に移植しそのまま成長を継続させると、ホスト骨髓細胞由来 MSC が迷入した血管を介して移植片まで到達し、発生のシグナルを受けることにより EPO 産生細胞まで分化することを見出した。このニッチとなる後腎組織は薬剤にてアポトーシスを起こすように遺伝子操作して、EPO 産生細胞樹立後に除去しても EPO 産生能を維持できることがわかっており (投稿中)、成体幹細胞から EPO 産生組織を誘導する方法として臨床応用をめざし大型化を進めている。

「点検・評価」

これまでリコンビナント EPO を投与することで腎性貧血改善が望めるため、代替療法の研究がすすめられてこなかったが、昨今の高騰する医療費が社会問題化により、高額医療に対する見直しが迫られている。その中でこれまで開発した腎臓再生法を用いた自己 EPO 産生組織の樹立は、リコンビナントタンパク投与より安価にできることがわかり、新たな腎性貧血療法として注目されている。今後この成功を足掛かりに広く腎機能代替療法の刷新が期待され、そのオリジナリティは大いに評価の対象になる。

研究業績

II. 総説

- 1) Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S. Potential use of stem cells for kidney regeneration. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 591731.
- 2) 横尾 隆. 【尿管の再生医学】骨髓細胞を用いた腎再生の試み. *Nephrol Fronti* 2011; 10(3): 224-7.
- 3) 横尾 隆. 【慢性腎臓病 CKD の実地診療 その過去・現在・未来】トピックス CKD における再生医療. *Med Pract* 2011; 28(6): 1071-2.
- 4) 横尾 隆. 【利尿薬からのメッセージ】腎臓の発生分化 臨床医が知っておくべき基本的な事項. *Mod Physician* 2011; 31(6): 684-7.
- 5) 横尾 隆. 異種組織の適応現象を利用した腎臓再生法の開発. *適応医学* 2011; 14(2): 2-10.

III. 学会発表

- 1) Matsumoto K, Yokoo T, Yokote S, Kawamura T, Hosoya T, Ohashi T, Tsuji O, Okano JH, Okano H,

- Kobayashi E. Autologous bone marrow cells differentiate into EPO producing cells in xeno-metanephroi transplanted into fate controlled ER-E2F1 mice. World Congress of Nephrology 2011. Vancouver, Apr.
- 2) 横尾 隆. ここまできた再生医療-本当に透析やめられるのか-。第10回富士高血圧・腎疾患勉強会。富士, 6月。
 - 3) 横尾 隆. (ワークショップ3:腎臓の線維化と再生を担う細胞群を探る) エリスロポエチン産生細胞の Cell biology と Therapeutic utility. 第54回日本腎臓学会学術総会。横浜, 6月。
 - 4) Umeyama K, Watanabe M, Matsunari H, Nakano K, Takeuchi Y, Honda K, Yokoo T, Nagashima H. Development of genetically modified pigs suitable for diabetes and its complications research. Swine in Biomedical Research International Conference. Chicago, July.
 - 5) 横尾 隆. (特別講演)臓器不全克服を目指した再生医療の現状と期待-本当に透析はやめられるのか-。慈恵医大同窓会栃木支部総会。宇都宮, 11月。
 - 6) Yokote S, Yokoo T, Matsumoto K, Utsunomiya Y, Kawamura T, Hosoya T. Metanephros transplantation contributes to maintaining blood pressure in diltiazem treated anephric rats. American Society of Nephrology Kidney Week 2011. Philadelphia, Nov.
 - 7) Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S, Hosoya T. Generation of erythropoietin-producing host tissue by transplantation of a developing embryonic kidney scaffold. Renal Discoveries Extramural Grant Winner's Poster Session Meeting. Philadelphia, Nov.
 - 8) 横尾 隆. 挑戦!臨床内科医がどこまで研究をすすめられるか-腎臓再生医療による透析回避をめざして-。第16回JSPPECCミーティング。東京, 11月。
 - 9) 横尾 隆. 腎臓再生医療の現状と期待。第1回県立CKDフォーラム。海老名, 10月。
 - 10) 横尾 隆. 腎再生医学の現状と展望。第58回香川腎疾患談話会。高松, 9月。
 - 11) 横尾 隆. (特別講演I)臓器再生医療の最前線。第6回四谷 Medical Forum。東京, 7月。
 - 12) Matsunari H, Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S, Iwai S, Medin JA, Watanabe M, Umeyama K, Sato Y, Nakano K, Maehara M, Nagashima H, Kobayashi E. A challenge to developing humanized kidney using porcine renal anlagen as scaffold. Swine in Biomedical Research International Conference. Chicago, July.
 - 13) 横尾 隆. 再生医療の現状と期待~本当に透析はやめられるのか~。慈恵医大同窓会葛飾支部総会。東京, 6月。
 - 14) 松成ひとみ, 横尾 隆, 松本 啓, 横手伸也, 岩井 聡美, Medin JA, 渡邊将人, 梅山一大, 佐藤有里, 長嶋比呂志, 小林英司. 腎臓再生の scaffold としてのブタ後腎の利用:異種再生移植医療に向けて。第14回日本異種移植研究会。広島, 12月。
 - 15) 岩井聡美, 横尾 隆, 松成ひとみ, 田中友加, 寺岡義布史, 大段秀樹, 長嶋比呂志, 小林英司. ブタ胎仔後腎を用いたベッコク腎不全治療戦略-ネコにおける抗ブタ抗体の存在と対策-。第14回日本異種移植研究会。広島, 12月。
 - 16) 梅山一大, 渡邊将人, 松成ひとみ, 中野和明, 竹内靖浩, 本田香澄, 長田道夫, 横尾 隆, 長嶋比呂志. 糖尿病発症遺伝子改変ブタによる結節性病変を有した腎病変の作出。第23回日本糖尿病性腎症研究会。東京, 12月。
 - 17) 横尾 隆. IgA腎症の腎病理所見と予後の関連に関する前向き多施設共同研究(J-GACA)の進捗状況。第6回IgA臨床病理研究会。東京, 12月。
 - 18) 横尾 隆. 腎臓再生研究の現状と未来-成体幹細胞由来腎臓再生技術の開発-。第14回Nephrology Forum in Tamagawa. 川崎, 12月。
 - 19) 寺谷 工, 藤本康弘, 横尾 隆, 五條理志, 関矢一郎, 宗田 大, 許 俊鋭, 上本伸二, 小林英司. (共通シンポジウム4:再生医療の現状と将来展望)同種間葉系幹細胞による再生医療の展望-医療用ブタモデルによる前臨床試験系の必要性。第36回日本外科系連合学会学術集会。浦安, 6月。
 - 20) 横尾 隆. 腎臓内科医からみた降圧管理と臓器再生。Optimal PCI & Medical Treatment Conference。東京, 6月。
 - 21) 横尾 隆. 臓器再生医療の最前線。日本歯科大学大学院生命歯学研究所セミナー。東京, 5月。
 - 22) 横尾 隆. 世界初・慈恵発の臓器再生法開発-本当に透析はやめられるのか-。慈恵医大同窓会世田谷支部総会。東京, 5月。
 - 23) 梅山一大, 渡邊将人, 松成ひとみ, 中野和明, 竹内靖浩, 本田香澄, 横尾 隆, 長嶋比呂志. 糖尿病合併症研究に適した遺伝子改変ブタの開発。第58回日本実験動物学会総会。東京, 5月。

IV. 著 書

- 1) Yokoo T, Yanagita M. Stem cell therapy against oxidative stress and hypoxia. In: Miyata T, Echaradt K-U, Nangaku M, editors. Studies on renal disorders: oxidative stress in basic research and clinical practice. New York: Springer, 2011. p.673-87.

V. その他

- 1) 横尾 隆. 医師を志す君たちへ。駒場東邦高等学校第3回人材育成講演会。東京, 11月。