

cles affect the activities of neural stem cell line. *Nanosafe* 2012. Grenoble, Nov.

- 13) 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩, 馬目佳信. 蛍光を使った甲状腺癌細胞検出法の開発と応用. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会. 福岡, 11 月.
- 14) 藤岡宏樹, 花田三四郎, 井上由理子, 白石貢一, 叶谷文秀, 馬目佳信. ナノマテリアルが脳に与える影響評価法の開発. 日本動物実験代替法学会第 25 回大会. 東京, 12 月.
- 15) 高槻七生, 釘崎愛理, 栗山千秋, 藤岡宏樹, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信. 香料成分が与える皮膚細胞のマトリックスメタロプロテアーゼ調節効果. 日本食品科学工学会平成 25 年度関東支部大会. 東京, 3 月.
- 16) 栗山千秋, 釘崎愛理, 高槻七生, 鎌田美乃里, 池田恵一, 馬目佳信, 藤岡宏樹. 匂い装置によるコーヒーの気相成分プロファイリングの試み. 日本食品科学工学会平成 25 年度関東支部大会. 東京, 3 月.
- 17) Ikeda K, Fujioka K, Manome Y, Tojo K. Pharmacological effects of urocortins on nicotine-induced oxidative stress to HL-1 cardiomyocytes. 第 86 回日本薬理学会年報. 福岡, 3 月. [J Pharmcol Sci 2013; 121(Suppl1) : 85P]

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

我々は将来的なヒト臨床応用可能な腎臓再生を目指しているが、今年度はその基盤研究として、マウスおよびラットを用いた小動物のエリスロポエチン (EPO) 産生組織を新規発生させる事を目的とした。つまり①発達過程にある胎仔の後腎を移植する小動物モデルを用いて、異種動物間移植での EPO 産生組織の再生が可能であるか検討し、②ラットおよびマウスを用いた EPO 産生組織再生医療の基盤研究を行い、③自殺誘導遺伝子 (ER-E2F1) 搭載トランスジェニックマウスの後腎を足場として用いることにより、EPO 産生細胞・組織が発達継続する過程において不必要となる異種部分を排除し、目的とする EPO 産生組織再生させた。

I. 体細胞ニッチ法による自己 EPO 産生細胞の樹立

ラットにマウス後腎を移植し、免疫抑制剤 (FK506) 投与下に発生を継続させる。発育した後腎の EPO 産生能を血清の ELISA 法および、抽出 mRNA の qPCR によって反定量化して確認した。また EPO がホスト由来か、ドナー由来かを種特異的プライマーを用いて確認した。さらに骨髄移植実験により骨髄由来か迷入血管内皮由来かを確認した。

発達過程にある胎仔の後腎を移植するラット・マウス小動物モデルを用いて、①異種動物間移植をおこなった後腎においても EPO 産生能を維持しており、またその EPO 産生細胞の起源は後腎ドナーの動物種ではなく、レシピエント動物種が起源である事を示した。②Tie2-EGFP マウス, VEcad-EGFP マウスなど、血管内皮に EGFP を発現するマウスを作成し、それらマウスの骨髄を移植した '骨髄のみトランスジェニック' となった骨髄移植後マウスをレシピエント動物とし、ワイルドタイプ・マウスの胎仔後腎をレシピエント動物大網部に移植し、発達継続させて EPO 産生細胞がレシピエントの骨髄由来であるか、血管内皮細胞由来であるかを検討し、その結果、骨髄を起源としている事を示し、さらにその細胞は間葉系幹細胞 (MSC) を起源としている可能性がある事を示した。③自殺誘導遺伝子 (ER-E2F1) 搭載トランスジェニックマウスの後腎を足

場として用いることにより、EPO 産生細胞・組織が発達継続する過程において不必要となる異種部分を排除し、目的とする動物種の EPO 産生組織を再生させる事が可能であることを証明した。

将来的にヒト臨床応用可能な自己細胞由来の EPO 産生組織の再生を目指しているが、その基盤研究として、マウスおよびラットを用いた小動物の EPO 産生組織を生体内で長期維持させる事を目的として更なる検討を行っている。

「点検・評価」

近年、発生段階の腎臓である「後腎」を異種ホスト動物内に移植することにより、機能的腎臓の発生継続が可能であるという報告がなされており、深刻な臓器不足に陥っている腎臓移植医療に対する打開策として、無限の臓器供給源として注目されている。また、動物実験において後腎移植を行う事によって、ホストの腎機能や生命予後を改善させるという報告も散見される。

現在ヒト臨床において腎性貧血に対する治療ではエリスロポエチン (EPO) 製剤を定期的に投与する必要があるが、EPO 製剤はとても高価な薬剤であり、たとえば維持透析患者に投与する EPO 製剤の投与コストは患者 1 人当たり 1 年間で 80 万円近くにもなり、EPO 産生組織を再生することが可能となれば、これらの医療コストを大幅に削減することも実現可能と考えられる。今後この成功を足掛かりにリコンビナント EPO 投与を代替する新規治療戦略への展開が期待され、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

I. 原著論文

- 1) Iwai S¹⁾, Kikuchi T¹⁾, Kasahara N¹⁾, Teratani T²⁾, Yokoo T, Sakonju I¹⁾, Okano S¹⁾(¹Kitasato Univ), Kobayashi E²⁾(²Jichi Med Univ). Impact of normothermic preservation by tehextracellular type solution containing with trehalose on rat kidney grafting from a cardiac death donor. PLoS ONE 2012; 7(3): e33157.
- 2) Masuda S, Yokoo T, Sugimoto N¹⁾, Fujishiro S¹⁾(¹Otsuka Pharm), Takeuchi K (Cancer Inst), Kobayashi E, Hanazono Y. A simplified in vitro teratoma assay for pluripotent stem cells injected into rodent fetal organs. Cell Med 2012; 3(1-3): 103-12.
- 3) 横尾 隆. 腎臓内科学 エリスロポエチン産生細胞の臨床応用. 医のあゆみ 2012; 241(2): 161-2.

- 4) 横尾 隆. 【臓器障害と再生医療】腎不全に対する再生医療. 侵襲と免疫 2012; 21(2): 66-74.

II. 総説

- 1) 小林英司 (自治医大), 横尾 隆. TOPICS プタを利用してヒトの腎臓をつくる. 今日の移植 2012; 25(4): 355-8.

III. 学会発表

- 1) 岩井聡美 (北里大), 横尾 隆, 松成ひとみ¹⁾, 寺谷 工²⁾, 長嶋比呂志¹⁾(¹明治大), 小林英司²⁾(²自治医大). (ワークショップ3: 臓器移植に対する先端研究-次世代に実現を目指す戦略-) 腎臓再生コンソーシアム (Yamaton-K) における獣医臨床の役割. 第 48 回日本移植学会総会. 名古屋, 9 月.
- 2) 浅野間将志¹⁾, 横尾 隆, 河野光登¹⁾(¹不二製油), 渡邊泰雄 (日本薬科大). 大豆たんぱく室は DOCA-salt 処理 Zucker ラットの腎不全を抑制する. 第 42 回日本腎臓学会東部学術大会. 新潟, 10 月. [日腎会誌 2012; 54(6): 757]
- 3) Yokoo T, Matsumoto K, Yokote S, Yamanaka S, Izuohara Y, Hosoya T. Kidney regeneration using the embryonic niche for nephrogenesis. Asia-Pacific Kidney Development Workshop. Adelaide, Sept.
- 4) 横尾 隆. (シンポジウム 17: ひょうたんから駒へ器官・臓器の再生医療をめざす!) 腎臓の再生に挑む. 第 12 回日本抗加齢医学会総会. 横浜, 6 月. [日抗加齢医学会プログラム・抄集 2012; 12 回: 118]
- 5) 長嶋比呂志¹⁾, 松成ひとみ¹⁾(¹明治大), 横尾 隆, 岩井聡美 (北里大), 小林英司 (自治医大), 中内啓光 (東京大). (シンポジウム 1: 腎臓を創る-乗り越えるべき課題とその方策) 6. 臓器再生研究へのクローンプタ利用. 第 55 回日本腎臓学会学術総会. 横浜, 6 月.
- 6) 横尾 隆, 横手伸也, 松本 啓, 山田哲史, 寺谷 工¹⁾, 小林英司¹⁾(¹自治医大), 岡野 James 洋尚, 細谷龍男. 胎生組織ニッチ法による成体幹細胞誘導型臓器再生技術の開発. 第 11 回日本再生医療学会総会. 横浜, 6 月.

IV. 著書

- 1) 横尾 隆. III. 腎臓 7. 腎臓の再生 7.2. 移植可能な腎臓再生. 日本再生医療学会監修, 後藤満一 (福島県立医科大), 大橋一夫 (東京女子医科大) 編. 再生医療叢書 5: 代謝系臓器. 東京: 朝倉書店, 2012. p.158-66.

V. その他

- 1) 横尾 隆. 成体幹細胞由来腎臓再生法の開発. 第

- 16 回循環器再生医療研究会. 東京, 11 月.
- 2) 横尾 隆. 心腎連関をふまえた治療戦略. Innovation Diagnosis Therapy (IDT) Conference. 東京, 4 月.
- 3) 横尾 隆. (シンポジウム: 再生医療の現状と展望) 臨床応用に向けた腎臓再生医療の現状と展望. 第 129 回成医会. 東京, 10 月.
- 4) 横尾 隆. 成体幹細胞の Cell Biology と Therapeutic utility. 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所セミナー. 東京, 10 月.
- 5) 横尾 隆. 発生プログラムを利用した臓器再生法の開発 - CKD 治療の抜本的改革をめざして -. 山梨腎再生医学研究会. 山梨, 10 月.

神経科学研究部・ 神経生理学研究室

教授: 加藤 総夫 神経生理学
講師: 渡部 文子 神経生理学

教育・研究概要

当研究室の独自の研究テーマである①情動形成神経ネットワークにおけるシナプス可塑性機構に関する研究, および, ②グリアニューロン連関の細胞機構に関する研究を中心に進めるとともに, 学内外の他講座などとの共同研究を進め, 以下の成果を挙げた。

I. 慢性痛における情動障害の脳機能の解明

痛みの苦痛は進化的に早期に獲得された根源的生物機能である。痛みが臨床医学的に重要な問題であるのは, それが患者を苦しめるからにはかならない。痛みの苦痛がどのような脳内機構によって成立しているのか, という問題に神経生理学からこたえるべく研究を進めている。

有痛性糖尿病神経障害モデルにおける負情動の生成および増強機構を解明するために, ストレプトゾシン誘発慢性神経障害性疼痛モデル動物を作成し, 扁桃体シナプス伝達を評価したところ, 腕傍核-扁桃体中心核シナプスのみに特異的な増強が生じる事実が明らかになった (星薬科大学・薬物治療学との共同研究)。また, 同糖尿病モデル動物では, ノルアドレナリン・トランスポーター, および, ドーパミン β 水酸化酵素の発現が亢進し, DSP-4 を用いたノルアドレナリン神経の選択的破壊によってこれらが大部分消失する事実を確認した。有痛性糖尿病性神経障害の治療薬として承認され近年第 1 選択薬として用いられているセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の作用機序がこの過剰発現したノルアドレナリン・トランスポーターの機能阻害によるノルアドレナリン濃度制御破綻の改善にある可能性を証明した (糖尿病・代謝・内分泌内科学との共同研究)。大学院生木下 淳による同内容の発表は日本生理学会第 90 回大会で佐川喜一賞を獲得した。また, この腕傍核-扁桃体中心核シナプスの選択的かつ特異的活性化を行うために光遺伝学的手法を導入して, 起始核へのチャネルロドプシン導入と終止核での光刺激によるシナプス伝達光活性化技術を開発した。また, 遺伝子組換え動物あるいは遺伝子導入動物において, 十分な発現時間を設け, 成熟