

腎臓・高血圧内科
教授 横尾 隆

再生腎臓を透析患者に届ける 産官学協力体制の構築

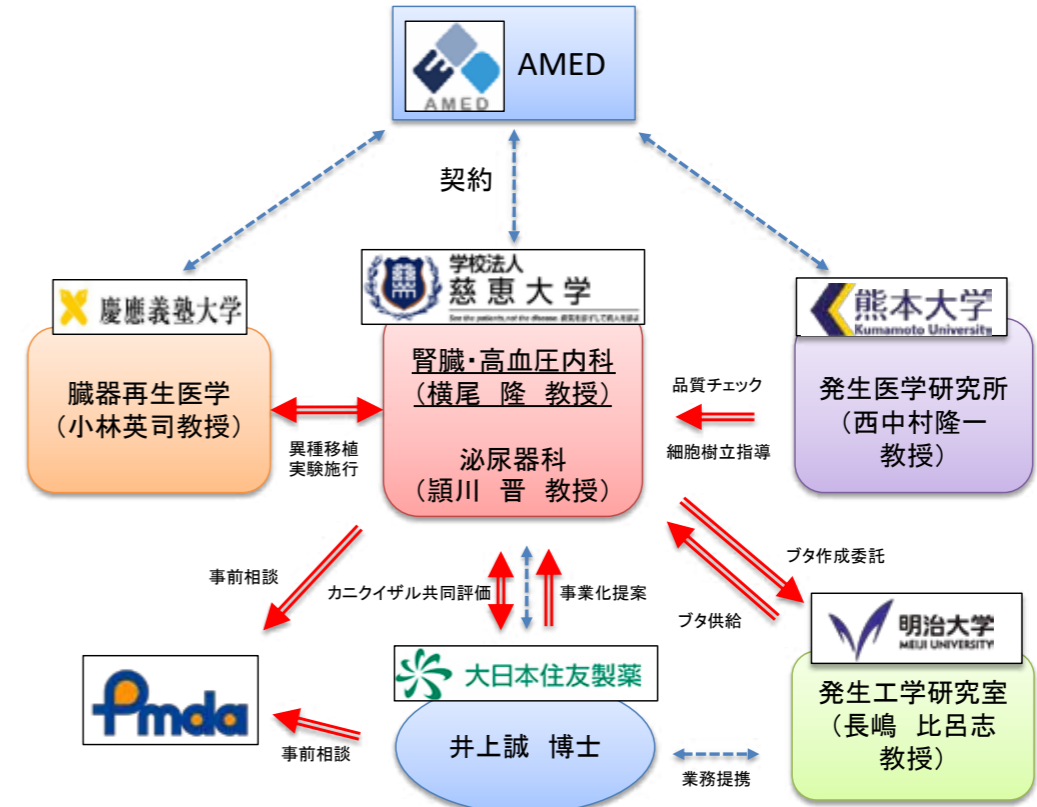
我々が開発した「再生臓器ニッチ法」による腎臓再生法開発は、小動物によるPOCの取得が終了し、いよいよヒト臨床に向けた最終段階に向かおうとしている。臨床への最終形として凍結した腎臓の種 (Kidney Seed) の製品化を目指す。この成果物を実臨床に実装するには他分野の協力を得た一大コンソーシアムの構築が必要となる。

2018年vol.30の本誌で詳細な方法は掲載した通りであるが、我々は20年以上にわたり腎臓再生による新規治療法開発にチャレンジしてきた。我々が開発した「胎生臓器ニッチ法」とは、発生の過程で幹細胞から臓器まで分化誘導する環境(臓器発生ニッチ)を異種動物から借用して患者由来腎臓前駆細胞から腎臓を再生するというものである¹⁾。新たに開発したネフロン前駆細胞置換システムを搭載させることにより、世界で初めて患者由来iPS細胞から尿生成能を獲得した再生腎臓の樹立に成功した²⁾³⁾。この方法は現在の再生医療の主流である幹細胞療法や二次元のシート療法と一線を画した、臓器そのものを作るという前人未達の領域であり今まで諦められてきた。しかし実際の臨床現場では移植により救える命がドナー不足により失われている現状があり、今回の成功の持つ意味は分野をまたいで注目される。我々は小動物を用いたPOCの取得に成功したことにより、いよいよ臨床に向けてギアを一つ上げなければならない段階まで到達することができた。

ヒト臨床適応のための最終ステップとして必要なことは、

ヒトに使用可能な規格のネフロン前駆細胞を作る事、それを後腎ニッチ内に埋め込んだ腎臓のタネ (kidney seed) を作りヒト移植可能な規格にする事、大動物を用いて安全性有効性を証明し、それを法令に準拠する形で最終製品として配布可能とする事などが挙げられる。つまり我々が今まで行ってきた小動物を対象とした実験系とは明らかに規模が違い、もはや一臨床教室が単独で行うフェーズではなくなった。これには産官学が協調してコンソーシアムを形成して開発を進めていく必要がある。我々の1番の強みは臨床教室である事であり、患者さんに寄り添いその苦痛や負担を常に共有できるのでモチベーションを維持できるし、科学的興味をの深みにはまらなくて済む。しかし臨床にほとんどの時間を割かれるため、研究の進みが遅くなることが問題であった。今まではなんとか身を削って時間を作り研究を進めてきたが、次の高みを目指すには、アカデミア同士で協力を仰ぎ相互補完することを可能にするため、異分野での専門家の協力を得る事が必要である。我々の努力もさることながらこれまでも我々の心意気に賛同して参画をさせていただいてきた研究者が集い、この度この領域のドリームチームとも言える強力な布陣を引くことに成功した(図)。

明治大学農学部の長嶋比呂志教授は言わずと知れた実験ブタの世界的権威で、多くの遺伝子改変ブタを世に排出してきた。ブタ遺伝子改変技術は世界的にも右に出る者はいないとされている。また慶応大学小林英司教授はげっ歯類からブタ、サルに至るまで広く実験手術手技に精通しており、特にマイクロサージャリーを用いた手



図：腎臓再生国内コンソーシアム

技は卓越している。今回本学泌尿器科・穎川晋教授のご承諾のもと、泌尿器科の若手医師(佐々木裕先生、都築俊介先生など)の参画が決まり、ヒトの擬似モデルとしての大動物手術ができるようになり、さらに将来的には腹腔鏡下での低侵襲手術を目指すことが可能となった。力強い助っ人たちである。また基礎分野からは、iPS細胞からネフロン前駆細胞などの腎臓構成細胞の前駆細胞分化法の樹立をこれまで手がけてきた熊本大学西中村隆一教授が基礎的な側面を強力にサポートすることが決まった。産業界からは、腎臓再生を目指すベンチャー企業である(株)バイオス(社長：林明男氏)が特許戦略をこれまで担当していたが、今回新たに大日本住友製薬(DSP)の井上誠博士にも参画いただくことになった。COIの問題もあり研究費の提供は受けることは一切ない

参考文献

- 1) Yokoo T, et al. Human mesenchymal stem cells in rodent whole-embryo culture are reprogrammed to contribute to kidney tissue. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102(9): 3296-3300
- 2) Yamanaka S et al. Generation of interspecies limited chimeric nephrons using a conditional nephron progenitor cell replacement system. Nat Commun 2017; 8(1): 1719
- 3) Fujimoto T et al. In vivo regeneration of interspecies chimeric kidneys using a nephron progenitor cell replacement system. Sci Rep 2019; 9(1) 6965

が、DSPは既に再生分野で先行している網膜色素変性症やパーキンソン病の臨床応用について多くの経験を持ち、またGMPグレードの製品化のための施設を所有しているため、PMDAとの折衝も含め産業化のノウハウを共有してもらうこととなる。これだけの布陣が組めれば、今まで以上に腎臓再生の実用化に向けて推進できるのではないかと期待している。

しかしまだまだ一足飛びには進まないのが現状なのかもしれない。まだまだ先が進めば進むほどゴールが遠ざかっていく気がする。また臨床、教育に加え世界レベルの研究を推進することは気力体力的にかなり厳しい状況となるが、日頃一緒に腎臓病と闘っている患者さんに力をもらいながらこれからも邁進していくつもりである。