

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	山中修一郎
研究機関名	東京慈恵会医科大学
所属部署名	腎臓・高血圧内科
役職名	助教
研究課題名	異種体内ヒト腎臓による腎再生医療の実装と薬剤性腎障害の克服
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究は、動物とヒトのキメラ腎臓を作製し、新たな前臨床試験動物モデルの開発および最終的には末期腎不全治療法の開発を行うものである。我々は動物胎仔の腎臓を足場に、胎仔側の腎前駆細胞を薬剤で除去し、同時に外来性に腎前駆細胞を移植することで、移植細胞と足場の胎仔腎臓が統合したキメラ腎臓を再生する技術をもつ。

2022 年度にはラットとマウスのキメラ腎臓を用いた薬剤性腎障害モデルを構築した。さらにヒト細胞へと応用するために、新にヒト細胞の品質を検証するキメラオルガノイドシステムも立ち上げ、さらにヒト細胞を受け入れるためのマウス作製も順調に進んでいる。また、これまでのキメラ腎臓は尿を作るためのネフロンとよばれる組織を再生したが、新に間質の細胞を同時に再生させる iDROP (interspecies Dual Replacement of Progenitors) システムを開発した。iDROP システムによって、間質前駆細胞から、貧血を制御するエリスロポエチン産生細胞を再生し、貧血に対し応答性にエリスロポエチンを産生することを確認した。将来的にブタの腎臓を利用して移植する場合にも、ブタが産生するエリスロポエチンはヒトには作用しないことが知られている。そこでキメラ技術を用いてエリスロポエチン産生細胞も自己としてヒト化させることで、より生体腎臓に近い腎臓が提供できると考える。さらに、ネフロンと間質を自己化することで、単純にマウスの腎臓をラットに移植する異種移植に比べ、iDROP システムで作られたキメラ腎臓を移植する方が、リンパ球の浸潤を抑え、拒絶反応を低減させることが確認された。自己細胞によるキメラ化の応用は異種医療と再生医療を組み合わせた”異種再生医療”として新たな治療法を開拓するかもしれない。引き続き動物の胎仔腎臓を利用したヒト iPS 細胞からの腎臓再生の実用化をめざし研究を進めたい。