

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究は、動物とヒトの細胞を組み合わせた「キメラ腎臓」を作製し、新しい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。独自の技術として動物胎仔の腎臓を再生の足場に、胎仔側のネフロン前駆細胞を薬剤で除去し、同時に外来性のネフロン前駆細胞を移植して定着させることで、2種の細胞が統合したキメラ腎臓を再生する技術をもつ。

2023 年度には、ネフロン前駆細胞の移植時期を胎仔期から新生仔時期に変更する試みを行った。出産数日以内の新生仔マウスを対象に、麻酔下で腎臓皮膜直下に外来性にネフロン前駆細胞を移植し、新生仔マウスの体内でキメラ腎臓を作製することに成功した。新生仔マウス体内に存在するキメラ腎臓は移植細胞由来のネフロンを形成しており、その再生ネフロンは通常の腎臓と同等レベルの成熟化を示した。また、免疫不全マウスの新生仔を対象に、異種となるラットのネフロン前駆細胞から同様にキメラ腎臓を体内に作製することを実証した。これらの再生ネフロンは宿主の排泄経路と接続が確認され、2ヶ月以上経ても尿産生を維持することが確認された。次に、ヒト iPS 細胞から誘導したネフロン前駆細胞を、同様に免疫不全の新生仔マウス腎臓に移植し、マウス体内でヒト近位尿細管へと分化することを確認した。さらに、宿主マウスに腎毒性作用をもつシスプラチンを投与したところ、再生ネフロンにおいて尿細管障害が惹起され、ヒト近位尿細管におけるシスプラチン腎症の再現が生体マウス体内で可能であった。このように、マウスの新生仔腎臓を足場として、様々なネフロン前駆細胞から再生ネフロンおよびキメラ腎臓の作製が可能であることを示した。この研究成果は、動物の体内で移植用の臓器を作る基礎研究となり、将来的には、動物の体内で作ったヒトの腎臓を使って薬の評価や病気の解析などに応用できる可能性がある。本成果は、科学雑誌「*Communications Biology*」に発表した。