

本リリースは厚生労働記者会、厚労日比谷クラブ、文部科学記者会、科学記者会  
農政クラブ、農林記者会に配布しています。報道解禁：日本時間 9 月 22 日午前 4 時

## 記者発表資料

2015 年 9 月 18 日

東京慈恵会医科大学

TEL : 03-3433-1111

(広報推進室)

明治大学

TEL : 03-3296-4330

(経営企画部広報課)

慶應義塾大学医学部

TEL : 03-5363-3611

(信濃町キャンパス総務課)

報道関係 各位

# 再生腎臓からの尿排泄に成功 ～臨床応用に向けた大きな一歩～

### 研究成果のポイント

- ◆ 膀胱付腎原基（クローアカ）（注1）移植と尿管吻合術を組み合わせることにより、再生腎臓の尿排泄路の構築に成功。
- ◆ 再生腎臓の尿排泄路が構築されたことにより、再生腎臓の発育継続が可能となることで、腎臓再生医療のヒト臨床応用に大きく寄与することが期待される。

東京慈恵会医科大学医学部腎臓高血圧内科の横尾隆教授、明治大学農学部の長嶋比呂志教授、慶應義塾大学医学部の小林英司特任教授、北里大学獣医学部の岩井聡美講師らの研究グループは、クローアカ移植と尿管吻合術を組み合わせた方法を用いることで、ラット及びクローンブタ体内で再生腎臓の尿排泄路の構築に成功しました。

本研究成果は、米国アカデミー紀要（PNAS）電子版（日本時間 2015 年 9 月 22 日午前 4 時）にて発表されます。

### <研究の背景と経緯>

腎代替療法（腎移植や透析療法）が必要な末期腎不全患者は世界中で増加傾向にあり、2013 年末時点で日本国内だけでも 31 万人を超える患者が透析療法を受けています。末期腎不全患者の一番の治療法は腎臓移植ですが、国内のドナー不足もあり、透析導入数が年間約 3 万 8000 例あるのに対し、腎移植症例は年間約 1600 例しかありません。透析関連医療費は一人当たり年間約 500 万円であり、その年間総額は 1 兆円以上にのぼり、国の医療費増加の一因となっています。このような現状から、慈恵医大腎臓再生グループでは、腎臓を臓器としてまるまる『再生』する腎臓再生に取り組んできました。過去に、ヒトの骨髄由

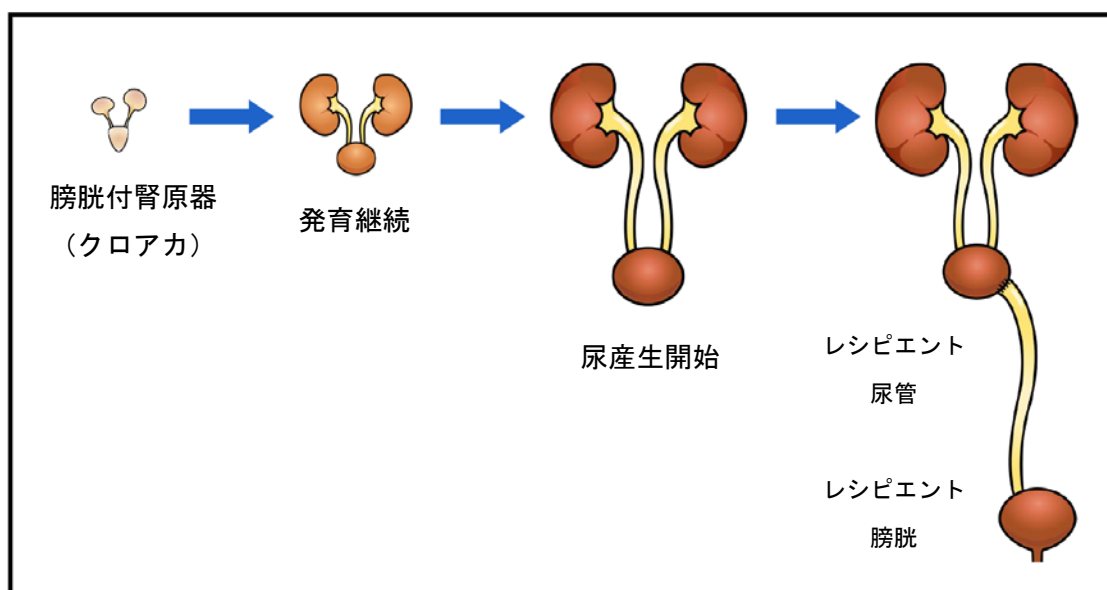
来幹細胞とラットの胎仔を用いて、ラットの体内で尿を産生するヒト細胞由来の腎臓を作ることに成功しました（引用 1,2）。しかし、この再生腎臓には尿排泄路がなかったため、発育が継続しないという問題点がありました（引用 3）。そのため、新規腎臓に対する尿排泄路の構築ができれば、腎臓再生の臨床応用に大きく寄与することができると考えられてきました。

このような医療ニーズを背景に、横尾（慈恵医大）、長嶋（明治大）、小林（慶應大）、岩井（北里大）らは、マイクロサージャリー技術を駆使して尿路を作るラットモデルを開発し研究を続けてきました。さらに明治大学バイオリソース研究国際インスティテュートを拠点としてクローンブタを用いて再生腎臓の発達検証並びに尿路形成の研究を進めてきました。大型動物であるブタは、解剖学的にヒトとほぼ同じサイズの腎臓を持つことから、臓器再生用動物として適していることに加えて、クローンブタを用いることで拒絶反応の起こらない移植実験が可能となります。そこで今回、クローアカ移植と尿管吻合術を組み合わせる着想の下に、ラットでの基礎実験を経て、クローンブタ体内で新生腎臓の尿排泄路の構築を試みました。

#### <研究の内容>

まず初めに、体細胞核移植（注 2）技術により作成したクローンブタを用いて、クローンブタ間で腎原器の移植を行いました。腎原器は移植後 8 週間で 3cm 程度に成長しましたが、腎組織は水腎症（注 3）を呈していました。この結果から、再生腎臓の発育継続には、尿排泄路の構築が不可欠であることが分かりました。

尿排泄路を構築する第一段階として、ラットのクローアカと後腎とのラット体内での発育の違いを比較検討しました。その結果、クローアカ由来の再生腎臓のほうが、組織の水腎症化が進行せず、糸球体や尿細管構造などの発育が良好となることが分かりました。次に、この発育したクローアカの膀胱とレシピエント動物の尿管をマイクロサージャリー技術（注 4）を導入して吻合することで、再生腎臓が産生する尿がクローアカ膀胱を經由して、レシピエント尿管からレシピエント膀胱内に持続的に排泄することができることを、ラットを用いた実験で確認しました。我々はこの一連の方法を、Stepwise Peristaltic Ureter (SWPU) system と名付け、クローンブタ間においてもこの方法が適応可能であることを示しました。



本技術は、再生腎臓の尿排泄路を構築することで、再生腎臓の発育継続を可能にするものであり、従来の腎代替療法にとって代わる腎臓再生医療のヒト臨床応用実現に向けた大きな一歩となると考えられます。

#### <今後の展望>

本研究で作成された新規腎臓の尿排泄路構築方法は、腎臓再生の臨床応用に大きく貢献すると考えられます。今後は、ヒトと同じ霊長類であるマーモセットを用いて、同様に再生腎臓の尿排泄路の構築が可能か、さらなる検討をしていく予定です。また、新規腎臓の尿管・膀胱を完全にヒト細胞由来にすることには成功していないため、SWPU system の際の拒絶反応を抑制する方法の開発にも取り組む予定です。

#### <用語解説>

##### (注1) 膀胱付腎原器移植片 (クロアカグラフト)

腎原器とは胎児期の腎臓のことで、哺乳類では後腎 (metanephros) にあたる。解剖学用語で鳥類など直腸、生殖器、尿路系が1つの排泄口を兼ねているものを総排泄口 (Cloaca) という。我々は、この胎児期の膀胱～尿管～後腎組織を一塊として『クロアカ』移植片と名付けた。この腎原基を動物の腹腔内に移植すると、レシピエント動物からクロアカに血管が侵入して発育が継続し、正常な腎臓の持つ機能である尿やエリスロポエチンなどのホルモンを産生する。

##### (注2) 体細胞核移植

核を取り除いた未受精卵に、体細胞の核を移植することによって、初期胚を作製する技術。この初期胚を代理母の子宮内に移植すると妊娠が成立し、元の体細胞の核と同一の遺伝子情報を持つクローン個体が誕生する。

##### (注3) 水腎症

腎臓から作られた尿は、本来、尿管を經由して膀胱に蓄積され、尿道を經由して体外に排泄される。何らかの原因で尿管以降が詰まってしまうと、尿が腎臓内に蓄積することで、腎臓が尿により圧迫され菲薄化し、腎機能障害を起こす病態を水腎症と呼ぶ。閉塞が解除されない場合、いずれ腎機能は廃絶する。

##### (注4) マイクロサージャリー技術

極めて細かい針糸等で顕微鏡を用いて縫い合わせる技術。近年、顕微鏡等の光学機器の発達や専門の手術道具の発達に伴い種々のヒトの病気治療の分野に応用されている。ラットなどの小動物実験でヒトの治療を模倣して行うためには、この高度な技術が必要である。

(詳細: ISEM (International Society for Experimental Microsurgery) <http://isem.unideb.hu/>)

#### <引用文献>

(引用1) Yokoo T, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102 (9): 3296-3300.

(引用2) Yokoo T, et al. J Am Soc Nephrol 2006; 17 (4): 1026-1034.

(引用3) Matsumoto K, et al. Stem Cells 2012; 30(6): 1228-1235.

<研究に対するお問い合わせ先>

尿路作成技術含む研究の総括的問い合わせ：東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科  
教授 横尾 隆 (ヨコオ タカシ)

〒105-8461 港区西新橋 3-25-8

TEL : 03-3433-1111、FAX : 03-3436-2729、Email : [tyokoo@jikei.ac.jp](mailto:tyokoo@jikei.ac.jp)

クローンブタ作出に関する問い合わせ：明治大学農学部 生命科学科発生工学研究室  
教授 長嶋 比呂志 (ナガシマ ヒロシ)

〒214-8571 川崎市多摩区東三田 1-1-1

TEL/FAX : 044-934-7824、Email : [hnagas@meiji.ac.jp](mailto:hnagas@meiji.ac.jp)

マイクロサージャリー技術に関する問い合わせ：慶應義塾大学医学部  
特任教授 小林 英司 (コバヤシ エイジ)

〒160-8582 新宿区信濃町 35 慶應義塾大学医学部総合医科学研究棟 7S4

TEL : 03-5315-4090、FAX : 03-5315-4089、Email : [organfabri@a2.keio.jp](mailto:organfabri@a2.keio.jp)