

## 慢性腎不全に対する腎移植と再生医療

本邦における透析患者数は年々増加しており、2015年末における維持透析患者数は32万人超となっています。慢性腎不全に対する腎移植治療は、血液透析や腹膜透析と比べて、生命予後やQOL（生活の質）の点から最も推奨されるべき治療であり、我々も積極的にこれを推進しています。しかし移植に供される臓器の不足は深刻であり、献腎移植を希望しても実際に腎臓が提供されるまでには長い期間を要しています。

腎移植ドナー不足の解決策として考えられている先端医療戦略の3つの柱は、人工臓器、ヒト以外の動物をドナーとする異種移植、そして再生医療であります。

人工臓器に関しては、心臓領域ではすでにヒトへの臨床に供されて大きな成果を上げており、腎臓領域でも最近米国を中心に体内埋め込み型の人工腎臓の開発研究が行われています。

異種移植の研究に関しては、1990年代中頃、私自身もブタからヒトへの移植免疫についての研究に没頭していましたが、その当時はブタの種特異的抗原（Gal抗原）とヒトが持つ自然抗体（抗Gal抗体）が反応して起こる超急性拒絶反応が大きな障壁となり、なかなかその先に進むことができませんでした。しかしこの問題は、2000年代初頭にGal抗原発現を完全に抑制したGalT-KOブタが作製されたことによりほぼ克服され、臨床応用への道が開けました。動物の臓器を移植した場合に想定されるブタ内在性レトロウイルスなどの人畜共通感染症や倫理的問題など、まだ解決すべき問題も多く残されていますが、今後が期待される分野です。

近年、多くの分野でiPS細胞を用いた細胞や組織の再生に関する研究が進む中、慢性腎不全に対する次世代の治療法として腎臓再生医療への期待が高まっています。しかし腎臓は20種類を超える多様な細胞が精巧な立体構造を持って機能を発揮する臓器であります。したがって、幹細胞から細胞や組織ではなく立体構造を持った臓器として再生できなければ臨床応用できないわけで、その再生は非常に困難であると考えられていました。

最近の腎臓再生医療の進歩は、腎臓発生の詳細なメカニズムの解明が大きく関わっています。腎臓の発生初期には後腎間葉、尿管芽、間質前駆細胞といった3つの前駆細胞が存在し、それぞれがネフロン、集合管・尿管、間質などの腎臓構成細胞へと分化します。この分化のメカニズムを試験管内で模倣することで腎臓の構成細胞を多能性幹細胞から誘導しようという試みがなされ、すでに後腎間葉や尿管芽の誘導には成功が報告されています。

さらにこのような方法とは別に、動物の腎臓発生メカニズムを借りることで腎臓再生を目指す取り組みもあります。胚盤胞補完法は、腎臓を生まれながら欠損する動物を遺伝子工学によって作製し、その受精卵に多能性幹細胞を注入することで胚盤胞補完を誘導し、欠失した腎臓を再生させる手法であり、現時点では最も実現性が高い腎臓再生法とされています。発生段階にある動物の腎臓発生領域にヒト間葉系幹細胞を注入し、異種の発生メカニズムによってヒトの幹細胞を分化させようという胎生臓器ニッチ法も多くのグループによって進められています。これらの方法を用いることで、より完全な腎臓発生メカニズムで多能性幹細胞あるいは腎臓前駆細胞を働かせることができ、培養皿上で誘導するより生体に近い腎臓を作製することができると考えられます。胎生臓器ニッチ法では、異種の腎臓発生環境にヒト幹細胞を注入するため、新生された腎臓には異種由来の細胞が混在してしまうという問題がありましたが、ヒト幹細胞を打ち込む宿主動物に遺伝子操作を加え、混入した異種細胞にアポトーシスを誘導する方法が問題解決につながりそうです。

このように、腎臓の再生は、世界の発生再生基礎学者たちが凌ぎを削っている大変ホットな領域であり、今後の研究の発展が期待されます。慢性腎不全に対する腎代替療法は10年後どのように変貌してるのでしょうか。非常に楽しみです。

（医学部腎臓学講座：宍戸清一郎）

DOI: 10.14994/tohoigaku.2018-002