

2022年3月3日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

世界初、ブタの体内で部分切除した腎臓の再生に成功 — 腎臓再生医療の研究を加速 —

慶應義塾大学医学部外科学教室（一般・消化器）の田島一樹特任助教、八木洋専任講師、北川雄光教授らの研究グループは、動物の腎臓から、主にコラーゲンなどの有効成分を残して臓器の骨格のみを取り出す「脱細胞」という技術を応用して、世界で初めてブタの体内で部分切除した腎臓の一部を再生させることに成功しました。腎臓は再生能力に乏しいことが知られていますが、今回再生に成功した腎臓内部には、腎機能の重要な構造であるネフロン（注1）を構成する糸球体、血管、尿細管の詳細な構造が再現されており、更に再生部分で血流の一部が再開されていることが示されました。本研究は、外から細胞を入れずに足場構造（注2）のみで腎臓の自己再生機能呼び起こすことができた点で非常に大きな意義があり、今後の新しい腎臓再生医療の実現に寄与することが期待されます。

本研究成果は、2022年2月28日（日本時間）に国際学術雑誌『NPJ Regenerative Medicine』オンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

腎臓は、透析技術の進歩により機能代替が可能ですが、人工透析は血栓症や感染症といった合併症のみならず、患者の経済的な負担が大きいという医療経済的な問題を抱えています。また、腎臓の機能は糸球体を含むネフロンで賄われていますが、生体内において糸球体は再生しないことが知られています。

本研究グループは、この再生しないと言われる腎臓に対し、外から細胞を入れることなく「脱細胞」という技術を使って自己再生機能を誘導する方法を用いて、切除された部分の修復を試みました。「脱細胞」とは臓器から細胞成分を除去し、コラーゲンを主体とした骨格のみを残す手法であり、「脱細胞」した骨格は、立体臓器を再生させるための足場構造として機能することが期待されています（図1）。

今回、研究グループはブタの腎臓を1/3ほど切除し、その離断面に別のブタの腎臓から「脱細胞」を施し細胞を洗い流して作製した腎臓骨格の周囲を縫合して接着させ、体内での腎臓再生・修復誘導を試みたところ、1ヶ月後には接着させた無細胞の骨格内でネフロンの再生を確認することができました。「脱細胞」を施した腎臓骨格には多数のシグナル分子（注3）となるタンパク質を検出したことから、これらのシグナル分子と足場構造がネフロンの再生を誘導したものと考えています。

この再生したネフロンの周囲には未熟な腎臓細胞であることを示すマーカーが発現してお

り、幼若な細胞が修復過程に寄与している可能性が示唆されました。細胞を用いず、体内で腎臓再生を誘導できたことは世界で初めての成果であり、今後は腎臓再生メカニズムの更なる解明によって、腎臓再生医療技術開発の促進が期待されます。また本研究グループからは既に肝臓においても臓器再生を誘導することを報告しており、腎臓以外での応用も進めています。

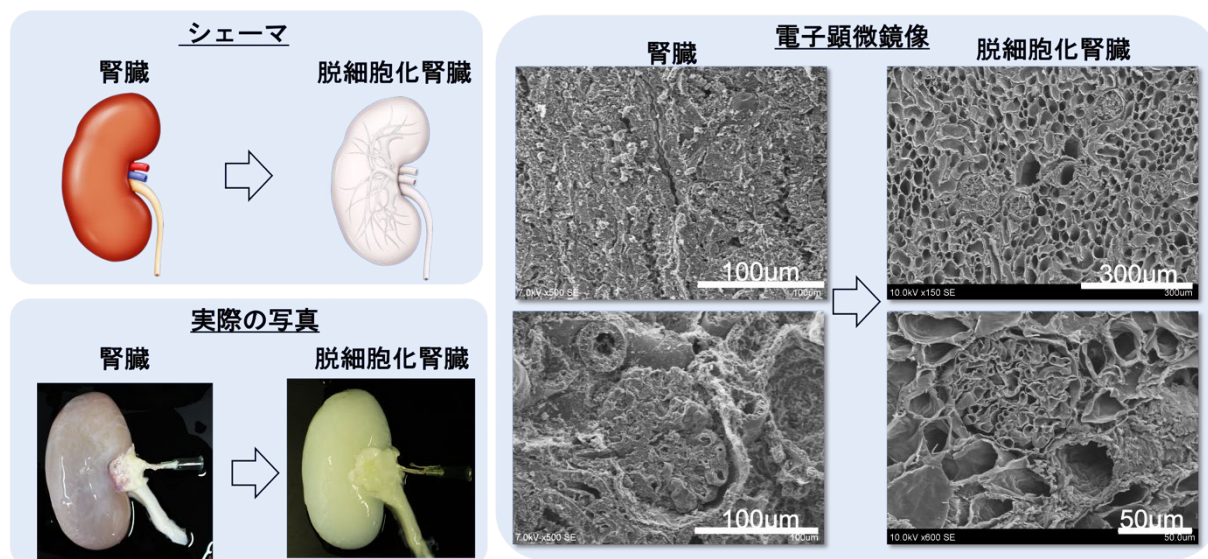


図 1：脱細胞化された腎臓骨格の外観と内部構造

2. 研究の成果

まずブタの腎臓に「脱細胞」を施してすべての細胞を除去し、「脱細胞化腎臓」すなわち「腎臓骨格」を作成しました。脱細胞化された臓器には細胞が無くても、コラーゲンやラミニン、ファイブロネクチンなど細胞の機能を保つ足場として重要な細胞外マトリックス（注 3）が残存していることが報告されており、本研究結果からも多数の細胞外マトリックスの残存を確認しました。中でもさまざまなシグナル分子が脱細胞化腎臓内に多数認められ、細胞の遊走や生着を促し、腎臓の再生・修復に寄与している可能性が示唆されました（図 2）。

Components of the dECM		Tissue factors of the dECM	
Laminin subunit alpha-1	Collagen alpha-1(III) chain precursor	Epidermal growth factor receptor substrate 15-like 1	
Laminin subunit alpha-2	Collagen alpha-1(VI) chain	Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8	
Laminin subunit alpha-4	Collagen alpha-1(VIII) chain	Epidermal growth factor receptor kinase substrate 8-like protein 2	
Laminin subunit alpha-5	Collagen alpha-1(XII) chain	Fibronectin	
Laminin subunit beta-1	Collagen alpha-1(XX) chain	Hepatoma-derived growth factor	
Laminin subunit beta-2	Collagen alpha-2(IV) chain	Hepatoma-derived growth factor-related protein 3	
Laminin subunit gamma-1 precursor	Collagen alpha-2(VI) chain	Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate	
Laminin subunit gamma-3	Collagen alpha-3(VI) chain	Insulin-like growth factor-binding protein 7 precursor	
	Collagen alpha-5(VI) chain	Latent-transforming growth factor beta-binding protein 1	
		Latent-transforming growth factor beta-binding protein 4	
		Transforming growth factor-beta-induced protein	
		Transforming growth factor beta-1-induced transcript 1 protein	

図 2：脱細胞化された腎臓骨格内に残るシグナル分子を含む細胞外マトリックスの一部

手術で 1/3 程度を切除したブタの腎臓の離断面に、脱細胞化によって作製したブタの腎臓骨格の周囲を縫合して接着させ、腎臓の再生・修復が誘導されるか、を評価いたしました。腎臓骨格の縫合手術から 1 ヶ月後に腎臓を摘出し、病理学的に解析したところ、強い拒絶反応はなく、通常切除した後に見られる線維化も軽度でした。内部でネフロン（注 3）構造が確認され、特に糸球体や尿細管構造内部では機能発現に重要な足突起や刷子縁が再生している様子が電

子顕微鏡で確認されました (図 3)。また網羅的な遺伝子解析の結果から、腎臓骨格内部で成長因子や細胞外マトリックスに関わる遺伝子の発現上昇が認められました。

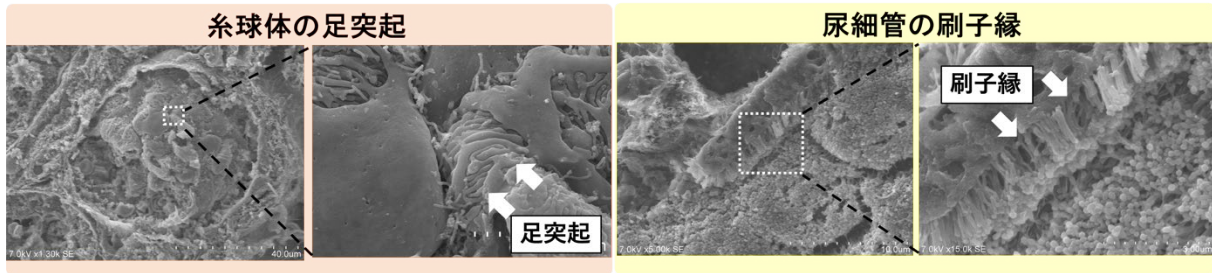


図 3：腎臓部分切除後に縫合した腎臓骨格内にみられた糸球体の足突起と尿細管の刷子縁

免疫染色では、腎臓の幼若細胞マーカーである Sall1, Six2, WT-1 等が発現した細胞が確認され、腎臓再生のメカニズムの一つとして幼若細胞の遊走が関わっている可能性が示唆されました。

再生した腎臓骨格内部におけるネフロン機能を測定するために、手術後 1 ヶ月の時点で血管造影と造影 CT 検査を実施しました。その結果、元々は細胞が全く無いはずの腎臓骨格内部に血流が確認され、尿の生成を示唆する画像所見も得られました (図 4)。

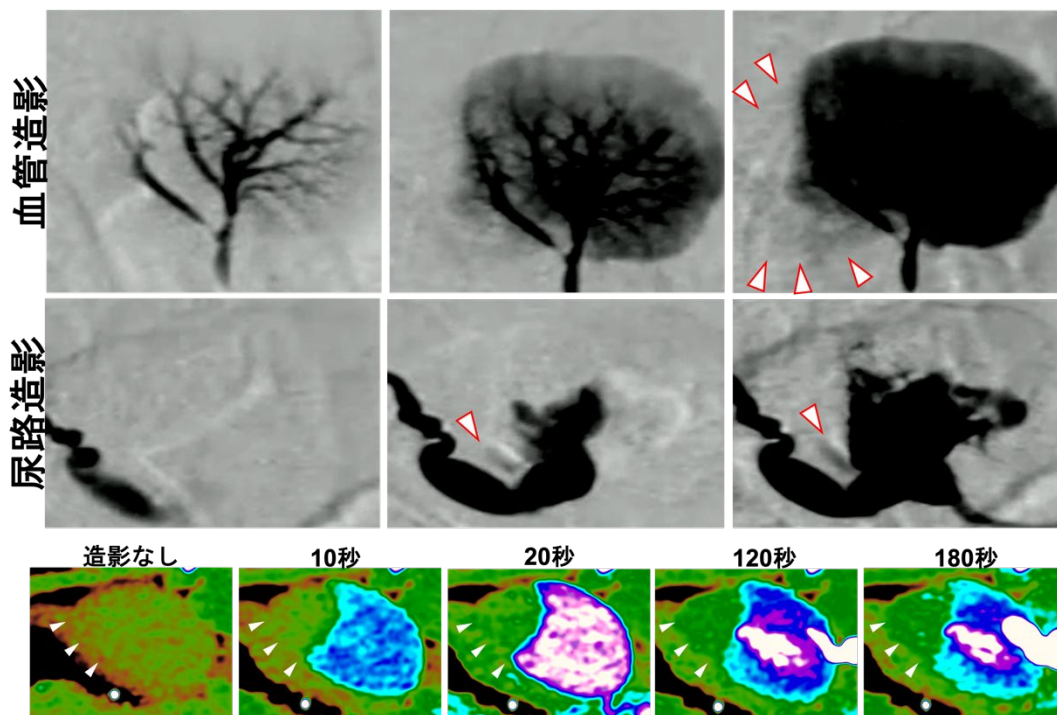


図 4：腎臓部分切除後に縫合した腎臓骨格の血管造影・尿路造影・造影 CT 画像

3. 研究の意義・今後の展開

生体内で再生しないと理解されていたネフロンが、脱細胞化された腎臓骨格内部で再生したことは、今後の腎臓再生研究にとって大きな意義があると考えられます。今回腎臓の自己再生・修復を誘導したと考えられる腎臓骨格には様々なシグナル分子が含まれることが明らかとなりましたが、今後メカニズムを更に詳細に検討することで、新しい腎臓再生治療法の開発や、他の臓器への応用に発展することが期待されます。

4. 特記事項

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業 先端計測分析技術・機器開発プログラム 「腎臓の構造的・機能的修復を可能にする生体コラーゲン材料を用いた新しい注入用ゲル剤の開発」、および文部科学省科研費 基盤 B「新規生体素材による自己再生能を利用した新しい腎臓再生技術の開発」の支援によって行われました。

5. 論文

英文タイトル : An organ-derived extracellular matrix triggers in situ kidney regeneration in a preclinical model

タイトル和訳 : 臓器由来細胞外マトリックスが前臨床動物モデルを使用した生体内における腎臓再生を誘導する

著者名 : 田島一樹、八木洋、森作俊紀、西晃太郎、櫛笥博子、小島英哲、東尚伸、黒田晃平、北郷実、足達俊吾、夏目徹、西村久美子、大家基嗣、北川雄光

掲載誌 : NPJ Regenerative Medicine

DOI : 10.1038/s41536-022-00213-y

【用語解説】

(注 1) ネフロン : 腎臓における機能を担い、糸球体を構成する毛細血管、ボウマン嚢、尿細管からなる。

(注 2) 足場構造 : 細胞が生着し機能するために土台となる三次元的な立体構造のこと。

(注 3) シグナル分子 : 細胞間や細胞内における情報伝達を担う分子。ホルモンや成長因子など。

(注 4) 細胞外マトリックス : 細胞外で組織を裏打ちする基底膜や、細胞間隙に存在する糖とタンパク質の複合体のこと。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 外科学教室 (一般・消化器)

専任講師 八木 洋 (やぎ ひろし)

秘書 筏谷 璃子 (いかたに るりこ)、瀬在 佐知 (せざい さち)

TEL : 03-5363-3802 FAX : 03-3355-4707 E-mail : regene.koms@gmail.com

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。