

5年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 治療成績が向上し、透析患者の減少が期待できる<大／研究・技術の進歩>

10年後に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 現在の治療は主に対症的に行われているため、進行の速い疾患における進展阻止は困難である。根本的な治療が開発されれば、これまで進展阻止できなかったような症例において進展を阻止できるようになる可能性をもたらし、非常に意義深いことである<大／研究・技術の進歩>
- ・ 非常に困難な課題であるが、産官学民が重要性を認識して、十分な投資をすべきである<大／研究・技術の進歩>（同様意見2件）
- ・ 腎臓領域では新たな革新治療はなく、その開発が望まれている<大／研究・技術の進歩>（同様意見2件）
- ・ 糖尿病性腎症、腎硬化症の治療法が開発が期待される<大／経済的サポート>
- ・ 抗体薬などで、新たなものに期待する<大／研究・技術の進歩>
- ・ RAS 抑制薬などに続く腎臓病をなおす治療薬のブレークスルーが必須と考えられる<中／研究・技術の進歩>

11年以降に実現するとされた回答者からの意見

- ・ 透析導入は個人の QOL と医療費の面で、大きな社会的損失をもたらす。血清クレアチニンの2倍化、透析導入を回避することを最大のアウトカムとする創薬、臨床治験が求められる。軽症群では、これらの腎イベントはほとんど起きないので、臨床治験の対象とはなりえない。動物実験でも、現行よりも重症モデルを積極的に採用する必要がある<大／選択なし>
- ・ CKD の進展には多因子が関与しており、根本的治療の開発・確立には時間がかかると思われる<大／研究・技術の進歩>（同様意見2件）
- ・ CKD の進行を抑制する、遅延させる治療よりは CKD の原因を治療すべき<中／研究・技術の進歩>
- ・ まずは創薬の活性化が重要であり、新薬開発が容易となるアウトカムの設定が必須である<大／その他>
- ・ 10 年以内に実現することが期待されるが、もう少し時間が必要かもしれないと考える<大／研究・技術の進歩>
- ・ 実現は技術的・理論的に困難だと思われる<大／研究・技術の進歩>（同様意見3件）

実現しないとされた回答者からの意見

- ・ 一度廃絶したものを再生するには再生医療が望ましいが、腎臓については難しいと考える<大／研究・技術の進歩>

わからないとされた回答者からの意見

- ・ CKD を疾患の様に考えて治療を開発しようとする事自体が誤りである。CKD の意義についてしっかりと理解すべき<小／その他>

【考察・まとめ】

本課題については、多くの回答者が重要度が大きいと考え、その解決プロセスには研究・技術の進歩が必要との回答が多かった。自由意見からは、非常に重要な課題であり、最終的なゴールとすべきであるが、その実現が難しいという意見が多く寄せられた。CKD をひとつの疾患として捉えるのではなく、それぞれの腎臓疾患の病態進行を抑制する治療に注力すべきであるという考え方が示された。一方で、CKD の社会的な認知が向上してきたことを背景に、CKD を念頭におくことで早期の治療開始が啓発されると期待されている。

3-3 創薬に関するヒアリング結果

昨年度の本調査の結果から、慢性腎臓病に対する新規治療薬開発への期待度は極めて高いことがうかがわれた。その背景には、数多くのターゲットについて新薬の臨床開発がなされてきたが、成功例は極めて少ないことから、真の意味で腎臓の病態進行を阻止できる医薬品の開発が切実に望まれている状況が推察された。そこで「CKD の進展を阻止ないしは改善する新薬・新規治療法の開発」の現状と今後についてより詳細な情報を収集する目的で、専門家へのヒアリングを中心にした調査を実施した。

なお、「CKD の進展を阻止ないしは改善する新薬・新規治療法の開発」を実現するための課題として、1) 現行治療の改善、2) 病態の解明による創薬研究の推進、3) ヒト病態を反映した疾患モデル、4) 治験・臨床試験・臨床研究の効率向上の 4 つを設定した。

1) 現行治療の改善

日本腎臓学会では、2009 年に「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」を発刊した。その後、「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」が発行され、現状での CKD 診療に対するエビデンスが示された。

その中で取り上げられているレニンアンジオテンシン系阻害薬に関しては、降圧効果に加え腎保護作用、蛋白尿低下作用も報告されており、現行治療法はある程度のレベルに到達しているとの考え方も示された。しかし、今回の調査では、レニンアンジオテンシン系阻害薬の腎保護効果に対する懐疑的な意見や、腎臓に直接作用して特異的に効果のある新薬の開発を望む意見が示されている。このように腎臓病診療の改善が図られてはいるものの、現行治療法にも限界があると考えられる。

2) 病態の解明による創薬研究の推進

慢性腎臓病には様々な疾患が存在し、自己免疫によって起こる疾患、代謝性異常によって起こる疾患、高血圧によって起こる疾患などがあり、各々の原疾患に応じて治療が行われている。今後の創薬研究の方向性は、疾患特異的な原因を明らかにして、各々の治療法の開発が進められていくのが望ましいという意見が多くあった。一方、腎臓疾患では末期腎不全に至る過程において final common pathway の存在が臨床的所見から想定されている。この pathway は様々な腎臓病に共通であると考えられており、この final common pathway に関与する分子をターゲットにした治療法を開発することにより、様々な腎臓病に有効な治療法になると考えられる。現在、この pathway の解明とこれをターゲットとした治療法の開発が進められている¹⁾。中でも final common pathway として慢性低酸素、酸化ストレスに対する新規治療法の開発が期待され、Hypoxia Inducible Factor (HIF) および NF-E2 related factor2 (Nrf2) などの転写因子を調節する化合物が大学や製薬企業で研究開発されている。HIF 活性化薬は、低酸素に対する適応応答を司る遺伝子の調節領域 Hypoxia Response Element (HRE) に結合し、低酸素への応答遺伝子である EPO、VEGF、

Gult-1、SODs 等の発現を強力に誘導することにより、腎細胞の保護効果が期待されている。

基礎と臨床の病態解析研究により、腎臓疾患の創薬研究が進んだ例として多発性嚢胞腎を対象としたバソプレッシン V2 受容体拮抗薬（トルバプタン）の開発が挙げられる。トルバプタンは、病態で抗利尿ホルモン（バソプレッシン）の作用に拮抗し、常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）の発症・進展に関わる腎臓の細胞増殖を抑制するとされている³⁾。ADPKD の患者 1,400 名以上を対象として、トルバプタンの臨床第三相試験で主要評価項目である腎臓容積の増加率を有意に改善させることが報告されている²⁾。更に、血清クレアチニン値を指標にした腎機能低下速度も有意に抑える結果も得られている。ADPKD の発症・進展の要因として、腎臓の嚢胞液の蓄積および線維化・炎症に加えて細胞増殖の亢進が示されている。トルバプタンは、病態で抗利尿ホルモン（バソプレッシン）の作用に拮抗し、ADPKD の発症・進展に関わる腎臓の細胞増殖を抑制することが示されている³⁾。トルバプタンは 2013 年 8 月に EMA の希少疾病用医薬品委員会により ADPKD の希少疾病用医薬品として指定され、これまでに治療薬がなかった本疾患に対する新薬となった。トルバプタンは、基礎研究から臨床応用に向けたトランスレーショナルリサーチの腎臓疾患関連では成功例となるかも知れない。しかし、トルバプタンは FDA の諮問委員会での新薬承認申請（NDA）において、良好なリスク・ベネフィットが示されていないとの見解が示された。この現状から、ADPKD の治療薬として広く臨床応用されるまでには、更に時間を要すると思われる。腎臓疾患治療薬では、臨床試験においてハードエンドポイントを達成するためにはかなり長期の開発期間が必要になっているのが現状であり、サロゲートマーカーを臨床評価指標とすることが腎臓疾患治療薬の開発の加速化に必要と考えられる。

3) ヒト病態を反映した疾患モデル

ヒト病態を完全に反映する疾患モデルが存在せず、この疾患の成因・進展メカニズム研究を推進する際の障壁の一つとなっている。しかし、腎臓疾患では様々な腎臓疾患モデルが既に報告されており、それらの長所や短所を踏まえ、新たな治療法の研究が推進されている。近年、遺伝子工学の手法により、慢性腎臓病に併発する腎性貧血を発症する重症貧血マウス（Inherited Super Anemic Mouse、ISAM）が開発された⁴⁾。ISAM は赤血球の数が正常と比べて極度に低下する貧血発症マウスであり、ヒトの腎性貧血を模倣したモデル動物である。腎性貧血の治療に用いられている EPO 製剤は、経静脈投与であること、高薬価であることなど改善すべき課題も存在し、今後、腎性貧血モデル動物である ISAM を用いて、経口投与が可能な利便性に優れた安価な新薬の開発が期待される。更に、この ISAM の解析から腎 EPO 産生細胞（REP 細胞）が線維化に関与する尿細管間質の筋線維芽細胞であることが示されており、REP 細胞の制御が腎線維化に対する新たな治療標的となる可能性も示唆されている⁵⁾。

透析導入に至る疾患の第 1 位は糖尿病性腎症であり、その発症進展のメカニズムとして、糸球体内の血行動態の変化による内皮細胞障害よりマクロファージの浸潤、すなわちマイ

クロインフラメーションが想定されている。実際に、腎症患者あるいは糖尿病モデル動物の腎臓でもマクロファージの浸潤が確認されており、糖尿病性腎症におけるマクロファージの関与が注目されている^{6,7)}。最近、消化管ホルモンであるコレシストキニン-8 (CCK-8) が、腎臓の微小炎症に対する保護作用を示す研究成果が報告された⁸⁾。この発見は、1型と2型の両糖尿病モデルマウスを用いたマイクロアレイ解析によるものである。更に、CCK-8はマクロファージの炎症反応を抑制するとともに、病態モデル動物の腎機能を改善する。糖尿病性腎症のように高血糖という成因が明らかな疾患については、ヒト疾患と同様な状態を動物に反映させることが可能なことから、動物を用いた病態解析の有用性は高いとも考えられる。上記の CCK-8 シグナルの解析アプローチのように、糖尿病の疾患モデルにおける成因研究から出発し、新たな創薬ターゲットの同定と新規治療薬の研究開発につなげるといった、基礎から臨床への進展が期待しうるアプローチは重要であろう。

臨床病態を反映した疾患モデルを開発することは、新規ターゲットの同定や臨床試験における投与タイミング、患者層の選択等に有用である。しかし、現実としてモデルはモデルに過ぎず、限界もある。最終的にはヒトで有効性を示す治療薬を開発することがゴールとすれば、1つの考え方として、明らかに理論的に有効性がヒトで得られるものであって、動物で安全性の確認が出来れば臨床試験に入る戦略もあると考えられる。バルドキソロンメチルは当初、抗がん剤として開発が進められていたが、その第一相試験で血清クレアチニンの低下や eGFR の改善作用が認められた。そのため、バルドキソロンメチルの慢性腎臓病での開発は臨床先行で、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象として第三相プラセボ対照比較試験が実施されていたが、心不全による入院または死亡が実薬投与群で有意に増加し、安全性上の懸念があるとしてその開発が断された⁹⁾。バルドキソロンメチルのケースのように、臨床試験先行型で有効性を解析した基礎研究が乏しい場合には、開発が中断された際に基礎研究まで遡らざるを得ないといったリスクが新たに発生することも考慮していく必要がある。

4) 治験・臨床試験・臨床研究の効率向上

糖尿病性腎症の治療薬開発では、末期腎不全への移行率を対象としたハードエンドポイントの評価する治験を行うことが求められている。ハードエンドポイントを主要評価項目として設定した臨床試験は、大規模で長期な試験となり、新規治療薬の開発が非常に困難になっている。一方、CKD 診療ガイドラインでは、尿アルブミン排泄量、尿蛋白量および腎機能によって重症度を判断し、重症度によって治療方針を決定することが推奨されている。また、医療現場での腎機能の評価には、主に血清クレアチニン値、eGFR 値およびクレアチンクリアランスが用いられており、透析導入時期の推定に使用されている。このような実臨床に沿ったマーカーを、新たな糖尿病性治療薬の治験のサロゲートエンドポイントとして使用する考え方を検討すべきとの臨床現場からの意見もあった。

厚生労働科学研究費補助金を受けて、「糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確

立に関する研究」の研究班が立ち上げられ、「糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）」が作成されている¹⁰⁾。この過程で糖尿病性腎症に対して、eGFR 値と尿蛋白をエンドポイントとした治験が行えるかどうかを調査したが、現状ではエビデンス不足のため、指標とするのは難しいという結論に至っている。しかし、早期腎症においてアルブミン尿を陰性化（＝寛解）することによって、透析導入が減少し、かつ心血管イベントの発現が低下するエビデンスから、アルブミン尿の陰性化を早期腎症の治験における主要評価項目とするガイドライン案となった（図表 3-3-1）。ガイドライン案では、倫理的に、完全なプラセボは許されないとの観点から少なくとも RAS 系阻害薬をベースとして、Add-On の効果を評価することを推奨している。一方、顕性腎症期の臨床試験の主要評価項目としては、GFR<15 ml/min、GFR の半減を加え、非致死的な心血管イベントを追加した複合エンドポイントが設定されている。ガイドライン案では、治験を行う治療薬についてグループ別に評価項目を規定している。これにより顕性腎症に対する治療薬開発の迅速化も考慮されたガイドライン案となっている。

アルブミン尿の陰性化をエンドポイントとする糖尿病性腎症の治療薬評価法を示したガイドラインとしては世界初となり、日本が糖尿病性腎症治療薬の開発をリードする可能性を秘めている。このように新薬の臨床開発の迅速化を進めるという観点で、糖尿病性腎症治療薬の臨床的評価方法に関するガイドラインへの期待は大きい。

ヒトの病態を解明し、創薬研究を推進するには、レジストリー研究やバイオバンクから得られた臨床情報やヒトの組織、細胞、血液、尿などの生体試料を用いた研究が有用となる。最近、国内でも各研究機関で複数のバイオバンクが設立されてきている。日本腎臓学会では腎生検レジストリー（Japan Renal Biopsy Registry、J-RBR）、前向きコホート研究を含む腎臓病総合レジストリー（非腎生検例含む）（Japan Kidney Disease Registry、J-KDR）が精力的に展開され、累積患者数推移の公表結果によると 20,000 件以上の規模となっている。日本最大のバイオバンク構想としては、東北メディカル・メガバンクが構築されつつあり、ヒトに由来する試料およびその情報を医学の研究に利用するため、体系的な収集・保管・分配するシステムが 15 万人以上のコホート（健康追跡調査）および前向きゲノムコホート研究と同時進行で進められている。このようなバイオバンクの整備は、大規模な試料と情報の集積を可能とし、腎臓疾患に限らず、様々な疾患の発症メカニズムを解明して効果的な予防法や治療法の開発を加速化させるものと思われる。一方、バイオバンクを発展させる一つの課題として追跡調査が挙げられる。我が国には個人番号制度が存在しないため、登録者の追跡調査をする際に大きな障壁となっている。追跡調査の課題に加えて、個人情報の取り扱い、サンプルの収集・管理・保存に多くの経費がかかる等、我が国のバイオバンクの充実に向けた課題は多い。

図表 3-3-1 糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（案）

糖尿病性腎症治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン(案)			
ー 第Ⅱ～Ⅲ相試験における主要評価項目 ー			
早期腎症(2期)		顕性腎症(3期～)	
Ⅱ相	尿中アルブミン値(尿中アルブミン/Cr比)(早朝尿)or アルブミン排泄率(蓄尿)or GFR	Ⅱ相	尿中アルブミン値(尿中アルブミン/Cr比)(早朝尿)or アルブミン排泄率(蓄尿)or GFR
Ⅲ相	・2期→1期への移行(寛解) ・2期→3期への移行抑制 (注1)	Ⅲ相	グループ1 複合エンドポイント ①末期腎不全(透析、腎移植) ②心血管イベント(致死的または非致死的) or 総死亡も可 ③GFR<15ml/min/1.73m ² 、GFRの半減、sCr値の2倍化のいずれか グループ2 尿中アルブミン値(早朝尿)or アルブミン排泄率(蓄尿)or GFR グループ3 尿中アルブミン値(早朝尿)or (注2) アルブミン排泄率(蓄尿)or GFR グループ4 グループ1に準ずる
(注1) ただし、2期→3期への移行抑制を評価する場合は、顕性腎症期の試験を必須とする。 (注2) グループ3の顕性腎症においては、現時点でその範疇となるACEI・ARBは原則、既承認薬を対照とした非劣勢試験で検討する。			

グループ1 国内外において未承認の新規作用機序を有する治療薬
グループ2 海外*において、糖尿病性腎症に対する治療薬として承認を受けている治療薬
グループ3 国内で糖尿病性腎症に対する治療薬として承認を受けている治療薬の類薬
(例：ACE阻害薬、ARB)
グループ4 他の疾患の治療薬として承認を受けており、糖尿病性腎症の適応拡大が期待できる治療薬
*ここでいう海外とは「本邦と同等の水準にあると認められる承認制度又はこれに相当する制度を有している国」と定める。
参考資料 10) の「資料 1 第Ⅱ～Ⅲ相試験における主要評価項目」より引用抜粋

3-4 第3章のまとめ

腎臓専門医に対するアンケートの回答および専門家のヒアリングから、新薬・新規治療法開発の将来動向について実現イメージを作成した（図表 3-4-1）。

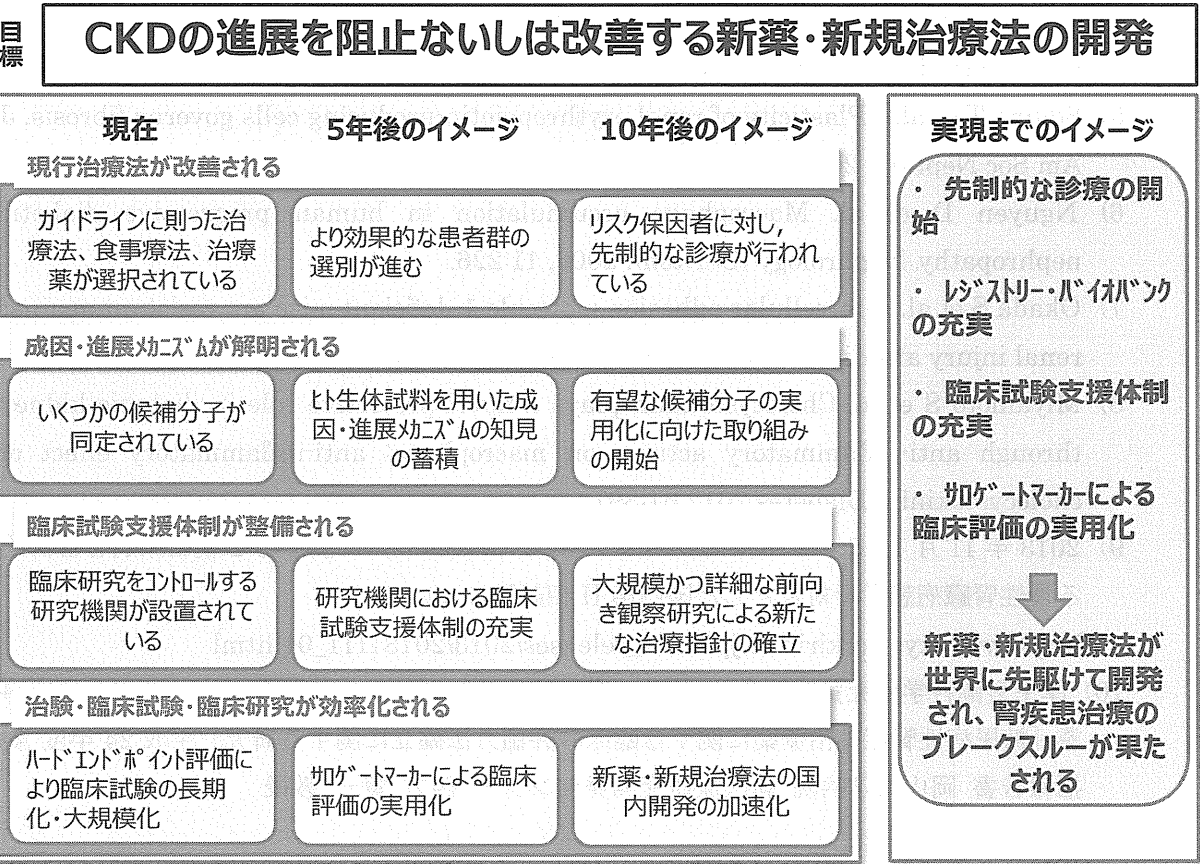
アンケート調査結果より、薬物ターゲットとなりうる腎臓疾患の成因（転機）・進展メカニズムが解明されることはCKDの治療薬創出に重要であり、その実現時期については、ヒト病態を反映した疾患モデルの構築と同様に10年後が目途となるとの意見が多く得られた。また、新たな治療指針や治療アプローチの確立に向けて、日本腎臓学会が主導しているレジストリー研究から得られる成果への期待が大きい。大規模なバイオバンクの構築と臨床情報を活用した腎臓疾患の病態解析がこれまで以上に加速され、ヒト病態の進展メカニズム解析から治療ターゲットが明らかになり臨床応用されることが期待できる。

我が国においてステージ3以上のCKD患者が1,098万人と推計され、医療経済的にも発症・進展に対する新たな治療法を確立することは喫緊の課題となっている。特に透析導入第一位の糖尿病性腎症患者の腎予後と心血管予後を改善するためには、早期腎症に対する治療薬の開発が急務である。現在、早期腎症を対象として、アルブミン尿の陰性化をエン

ドポイントとする「糖尿病性腎症治療薬の新たな臨床評価方法に関するガイドライン」の制定の準備が進んでいる。このように国内の研究者が保有する様々なシーズについての臨床応用が加速される評価システムが構築されつつあり、世界に先駆けて国内で新規治療薬開発が促進されることを大いに期待する。

図表 3-4-1 新薬・新規治療法開発の将来動向

新薬・新規治療法開発の将来動向



(参考資料)

- 1) Mimura I et al. The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2010,6: 667.
- 2) Torres VE et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012,367:2407.
- 3) PKD の会中部座談会、藤田保健衛生大学 疾患モデル教育センター 長尾静子先生「多発性嚢胞腎の基礎研究から臨床応用への展望」2012 年 10 月 7 日
- 4) Suzuki N et al. Erythropoietin production in neuroepithelial and neural crest cells during primitive erythropoiesis. *Nat Commun.*2013,6:2902.
- 5) Souma T et al. Plasticity of renal erythropoietin-producing cells governs fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2013, 24:1599.
- 6) Nguyen D et al. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton).* 2006, 11:226.
- 7) Okada S et al. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice are resistant against renal injury after induction of diabetes. *Diabetes.* 2003, 52:2586.
- 8) Miyamoto S et al. Cholecystokinin plays a novel protective role in diabetic kidney through anti-inflammatory actions on macrophage: anti-inflammatory effect of cholecystokinin. *Diabetes* 2012 61:897.
- 9) 2013 年 11 月 11 日 - バルドキシロンメチル (RTA 402) に関する 2 型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者を対象とした国内第 II 相試験について：
http://www.kyowa-kirin.co.jp/news_releases/2013/20131111_01.html
- 10) 厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「糖尿病性腎症の治療薬に関する臨床的評価方法確立に関する研究」平成 24 年度 総括報告書 岡山大学病院 新医療研究開発センター 四方 賢一 教授

第4章 再生医療

4-1 腎臓における再生医療の現状

昨年度の将来動向調査「慢性腎臓病（CKD）の将来動向」では、今後の CKD 克服へ向けて進展に期待するものとして再生医療を挙げる回答が多数寄せられたが、現状、他の疾患や臓器に比べて腎臓の再生医療研究の進展は遅れており、腎臓というヘテロな構造と多様な機能を有する臓器への再生医療技術適用の困難性を指摘する意見も散見された。

2012 年の山中伸弥教授への iPS 細胞作製研究に対するノーベル医学・生理学賞の授与に続き、昨年、我が国では再生医療の進展に関して、大きな 2 つの出来事があった。一つは加齢黄斑変性に対する iPS 細胞由来網膜色素上皮細胞シートの移植による再生医療臨床研究の開始であり、もう一つは改正薬事法が国会で成立、一定の症例での条件付き承認も可能となり、再生医療・細胞治療がより早く多くの患者に適用できることとなったことである。また、現安倍内閣による日本再興戦略や健康医療戦略の一つの柱として、再生医療が取り上げられている。

しかし、平成 24 年 5 月に科学技術・学術審議会より刊行された、「今後の幹細胞・再生医科学研究の在り方について」¹⁾ の iPS 細胞研究ロードマップでは腎臓疾患での再生医療臨床研究が開始されるのは 10 年後あるいはそれ以降となっており、最も再生医療の適用が遅くなる臓器の一つと見られている。

本調査では、間質性幹細胞等による細胞療法も再生医療に含めて検討を加えるが、国内で各種幹細胞による腎臓再生もしくは腎機能回復を目指しての臨床応用を念頭に研究を進めている研究者や企業はそれほど多くはない。現時点での主なアプローチは以下の 3 つである。

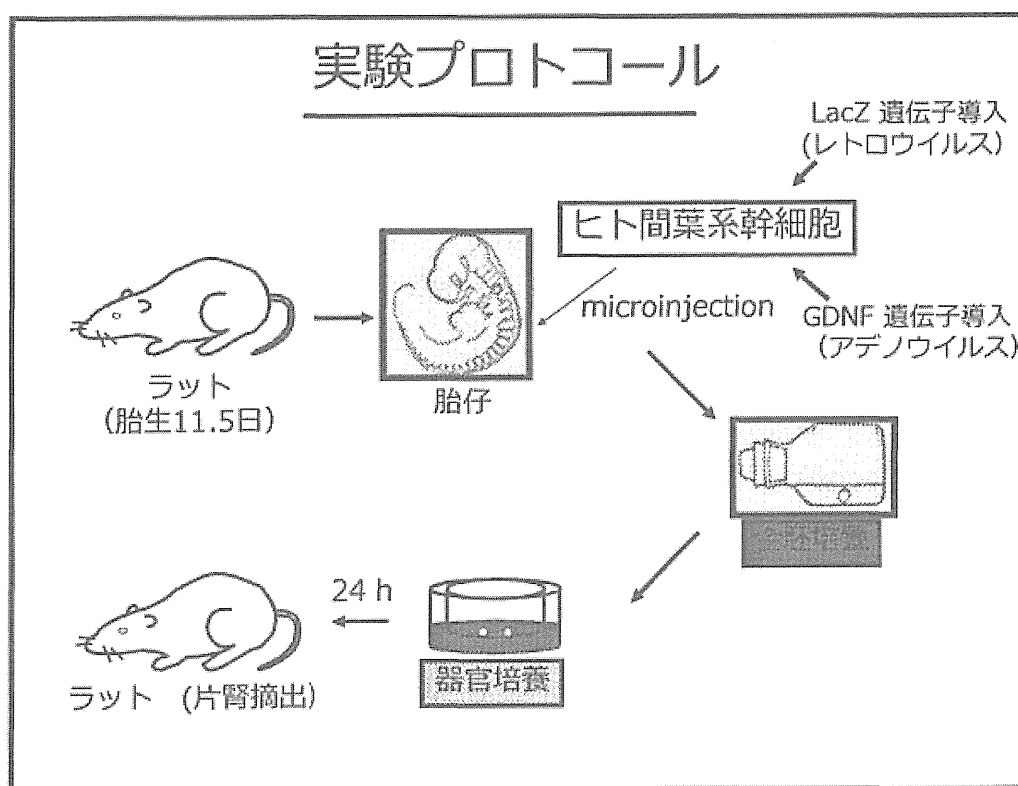
- 1) 各種幹細胞を基に異種動物で作製したヒト型腎臓（もしくは腎臓機能の一部を保持する組織）を患者に移植するアプローチ
- 2) ES/iPS 細胞から試験管内でヒト型腎臓（もしくは腎臓機能の一部を保持する組織）を構築するアプローチ
- 3) 各種幹細胞もしくはその分化誘導細胞を腎臓病患者に移入することによる腎臓疾患治療または腎機能改善のアプローチ

以下に各々のアプローチについて、本調査でのヒアリングで専門家から聴取した内容も含めて概説する。

1) 各種幹細胞を基に異種動物で再生したヒト型腎臓（もしくは腎臓機能の一部を保持する組織）を患者に移植するアプローチ

東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科の横尾 隆教授らは、患者から採取した体性幹細胞をブタ胎仔内で腎臓様組織に分化させ、これを患者に戻すというアプローチを想定した研究を進めている。最初はヒトの骨髄由来間葉系幹細胞をラット胎仔の腎臓が形成される部位に打ち込み、一定期間成長させた後に摘出、生成した腎臓様組織（＝腎臓の芽）を試験管内で培養後、別の片腎を摘出されたラットに移植したところ、尿の生成やエリスロポエチン産生が確認されている²⁾（図表 4-1-1）。

図表 4-1-1 ヒト間葉系幹細胞をラット体内での腎臓再生に用いる研究のプロトコール

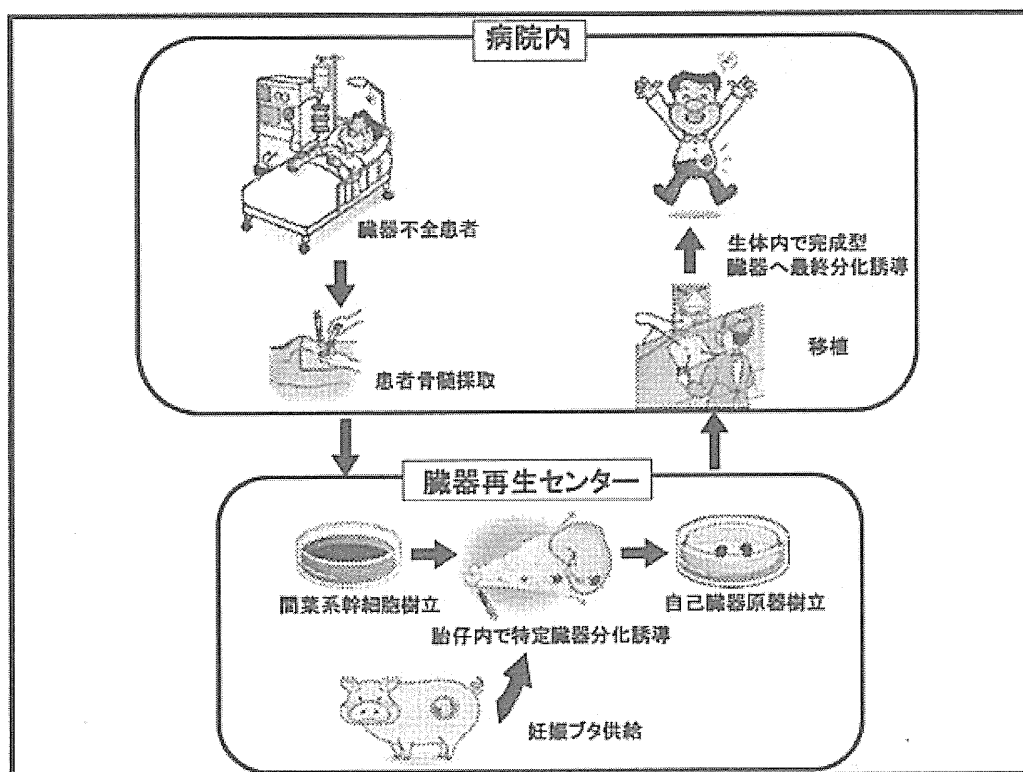


出典：東京慈恵会医科大学 横尾 隆 先生 勉強会資料

次にヒトへの応用を考慮し、ブタでの移植用腎臓の作製を自治医科大学や明治大学との共同研究として着手している。基本的にはラットのプロトコールと同じであるが、ヒト幹細胞をブタ胎仔の特定の場所に移植する技術、移植する場所、移植のタイミング、ブタのSPF化やクローン化等について検討が進められた。ヒト間葉系幹細胞をブタ胎仔の大網部に移植すると、血管が入り込み、5週間後には30g程度までに成長する。ヒトの腎臓はおおよそ150gなので5分の1の大きさとなる。腎臓は10%の機能をもっていれば人工透析しなくてすむと言われており、大きさと機能が比例するかどうか不明なものの、この大きさの臓器再生が実現できれば人工透析から脱却できる可能性も考えられる。

免疫拒絶反応の懸念を払拭するため、生成した腎臓組織よりブタ由来細胞を除去する必要がある。その対応として、分裂細胞においてアポトーシスを誘導する転写因子 E2F1 の発現を治療薬で誘導できるようにしたトランスジェニックブタの系を用いることが想定されている。今後、サルへの移植研究で安全性と有効性が検証されるものと思われる。図 4-1-2 は本アプローチのヒトへの適用の将来像を示す。

図表 4-1-2 ブタで作製した再生腎臓移植療法の将来像



出典：東京慈恵会医科大学 横尾 隆 先生 勉強会資料

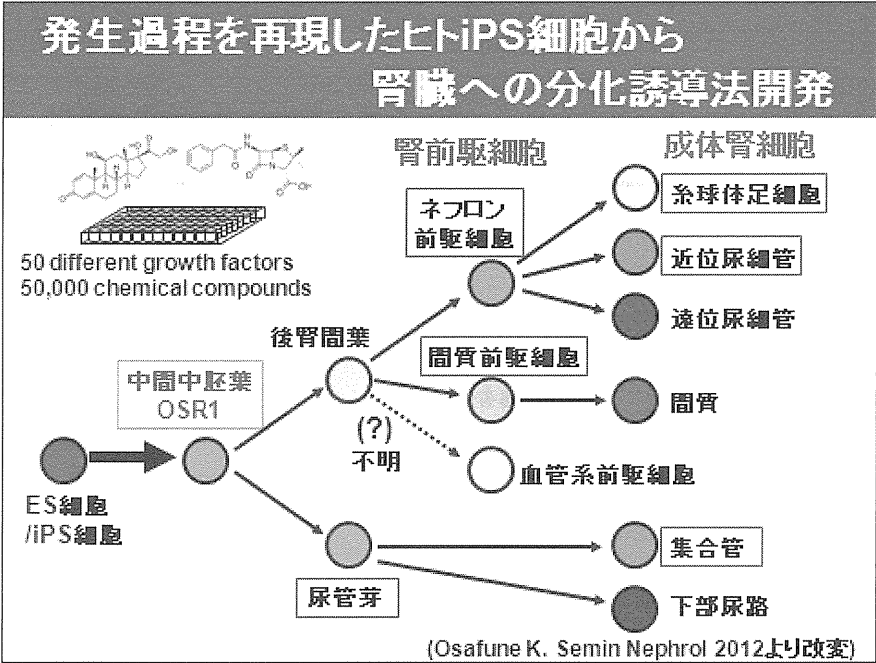
ブタで作製した腎臓の移植医療は、腎不全がその死因の 3 割といわれるネコにおいて既に本アプローチの医学的検討が動物病院との連携の上に開始されており、ヒトへの適用前の非臨床試験の代替と成り得る可能性がある。

2) ES/iPS 細胞から試験管内で腎臓（もしくは腎臓機能の一部を保持する組織）を構築するアプローチ

京都大学 iPS 細胞研究所の長船 健二准教授の研究チームでは、試験管内で腎臓の発生過程を再現すべく、iPS 細胞への増殖因子もしくは化合物の投与による分化誘導が試みられている。そのストラテジーの全体像は図表 4-1-3 に示すが、腎臓を構成する細胞種が 20 種類あると言われているところ、7 種の細胞を分化誘導することを目指しており、現在、4 種の細胞（中間中胚葉、ネフロン前駆細胞、間質前駆細胞、尿管芽細胞）の分化誘導が可能に

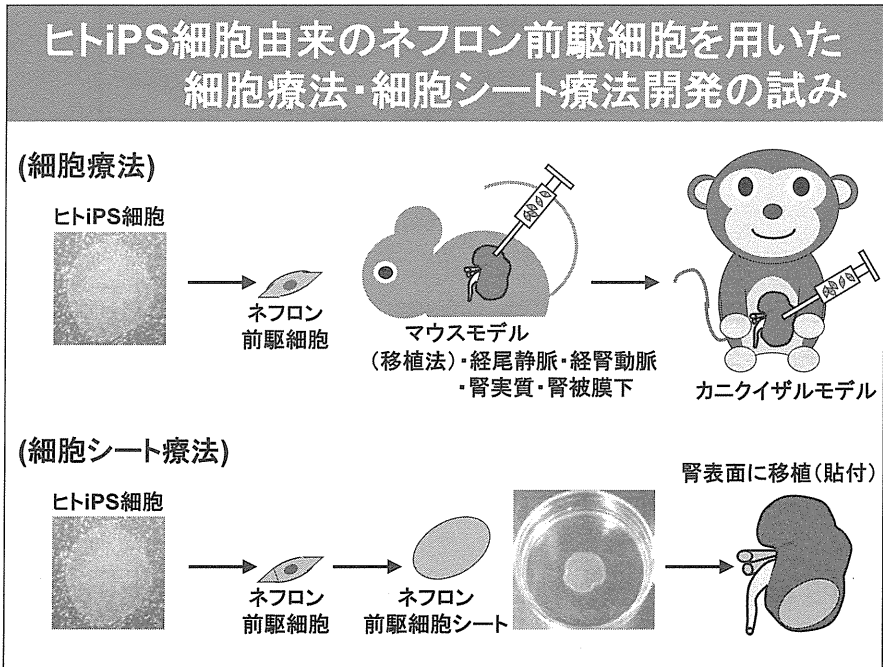
なっている³⁾。各構成細胞から、血管系と尿路系を含む腎臓組織再生までの道のりは遠いものの、今後ネフロン前駆細胞などによる細胞医療の道が検討されつつある（図表 4-1-4）。

図表 4-1-3 iPS/ES 細胞から腎臓への分化誘導ストラテジー



出典：京都大学 長船 健二 先生 勉強会資料

図表 4-1-4 ネフロン前駆細胞による細胞治療



出典：京都大学 長船 健二 先生 勉強会資料

以上、これまでに構築された技術は再生医療に加え、特定疾患の罹患患者から得られる疾患特異的 iPS 細胞の樹立と当該疾患モデルの作製に活用でき、腎臓関連疾患の病態解明とともに治療薬開発に使用できる可能性がある。

一方、昨年 12 月には熊本大学発生医学研究所の西中村 隆一教授らにより、マウス ES 細胞やヒト iPS 細胞から三次元の腎臓組織の誘導が報告された。同グループでは既に、糸球体と尿細管は共に胎児期の腎臓前駆細胞から派生していることを見出していた。今回、マウスの腎臓前駆細胞が下半身の元となる体軸幹細胞を経て形成されることを発見し、同時に、腎臓前駆細胞に分化するのに必要な 5 種類の成長因子を特定することに成功した。更に、この 5 因子を適切に組み合わせ、適した濃度と添加時期を設定することにより、マウス ES 細胞とヒト iPS 細胞より腎臓前駆細胞を試験管内で作製した。更に培養を続けると、糸球体と尿細管を含む三次元の腎臓組織が出現したと報告している⁴⁾。

3) 各種幹細胞もしくはその分化誘導細胞を腎臓病患者に移入することによる腎臓疾患治療または腎機能改善のアプローチ

体性幹細胞はがん化等の安全性面で、それらがまだ確定されていない ES/iPS 細胞に比較して有利と考えられており、骨髄や脂肪由来の間葉系幹細胞による血管、神経、心筋等の機能回復や再生を目指して、既に臨床研究や自由診療として臨床応用が開始されている。腎臓においてはまだ臨床応用の事例はないが、基礎検討は名古屋大学大学院 腎臓内科学 丸山 彰一准教授らにより行われている。

同研究チームでは脂肪由来の間葉系幹細胞の有効性を動物実験で証明した。低血清培養法を開発することにより、脂肪由来幹細胞の大量培養法を確立、本法で作製された幹細胞が増殖能に優れるのみならず、各種疾患に対し治療効果を有することを見出した。腎臓に関しては、抗糸球体基底膜抗体型腎炎ラットへの幹細胞の腎皮膜下への投与により、生存率を向上させると共に腎機能の改善と蛋白尿の減少を認め、組織学的には糸球体における半月体形成や炎症性細胞の浸潤を抑制した⁵⁾。その作用メカニズムとしては、免疫抑制性のマクロファージや IL10 の誘導、炎症性マクロファージの減少、炎症性メディエーター (IL-1 β 、IL12p20) の抑制が見られることから、特定の成長因子やサイトカインを分泌することによる組織再生に寄与するのみならず、免疫抑制作用も関与していることが示唆されている。今後、糸球体腎炎や急速進行性腎炎への適用のみならず、慢性腎不全への臨床応用も視野に入ってくる。

4) その他のアプローチ

以上に述べたアプローチ以外にもいくつかの方法論が国内外で検討されているが、腎臓再生に関して、大きな進展があったという情報は得られていない。

① 胚盤胞補完法：

ブタの受精卵にヒト幹細胞を注入し、キメラ胚を作製、ヒト幹細胞由来の腎臓を採取し移植に用いる方法。東京大学 医科学研究所 中内 啓光教授は膵臓欠損ブタと正常ブタのキメラ胚盤胞（正常ブタの胚細胞を膵臓欠損ブタの受精卵に移植して作製）を膵臓欠損ブタに移植することにより血糖依存性にインスリンを分泌する膵臓再生に成功した⁶⁾が腎臓での報告はまだない。また、キメラ胚を作製するに当たり、倫理面の問題が議論されている。

② 脱細胞化技術：

死体腎に界面活性化剤を処理して脱細胞し、腎臓の骨格だけを残し、幹細胞の足場とする。心臓や肝臓、肺で生理機能を持つ臓器の作出の成功例がマウスで報告されていたが、最近になり、ハーバード大学 Otto らにより、腎臓でも可能であることが報告された⁷⁾。

③ バイオ人工腎臓：

透析器（人工腎臓）の中空糸に尿細管細胞を貼り付けて、通常の透析では除けない毒素やサイトカインを除去する。尿細管細胞は iPS 細胞から分化誘導させて作製する計画もある。国内ではニプロ、リプロセル、東海大学が共同研究体制を組んで開発を進めている⁸⁾。

（参考資料）

- 1) 科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会 ライフサイエンス委員会 幹細胞再生医学戦略作業部会編、「今後の幹細胞・再生医学研究の在り方について」平成 24 年 5 月 28 日発行
- 2) Yokoo et al. “Xenobiotic kidney organogenesis from human mesenchymal stem cells using a growing rodent embryo” J. Am. Soc. Nephrol. 2006; 17, 1026-1034
- 3) Mae S, et. al. "Monitoring and robust induction of nephrogenic intermediate mesoderm from human pluripotent stem cells." Nat Commun 2013, 4: 1367
- 4) Taguchi et al. “Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells” Cell Stem Cell on line 2013; 14, 53-67
- 5) Furuhashi et al. “Serum-starved adipose-derived stromal cells ameliorate crescentic GN by promoting immunoregulatory macrophages” J. Am. Soc. Nephrol. 2013; 24, 587-603
- 6) Matsunari et al. “Blastocyst complementation generates exogenic pancreas in vivo in apancreatic cloned pigs” PNAS 2013; 110 4557-4562
- 7) Song et al. “Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney” Nat Med. 2013; 19 , 646-651
- 8) 化学工業日報 2013 年 7 月 29 日

4-2 再生医療に関するアンケート結果

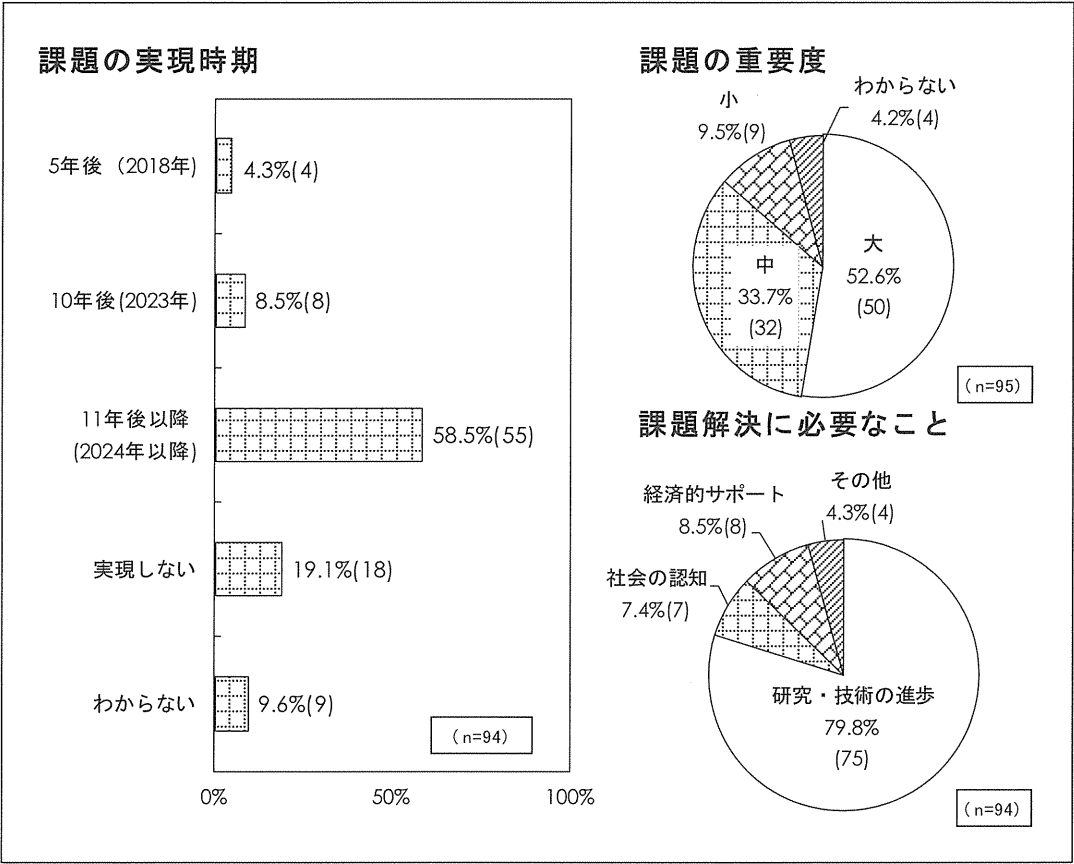
昨年度の CKD の将来動向調査から、再生医療についての期待が予想より大きいことが示された。それを受けて、今回の調査ではそのニーズや実現性を深掘りするために、細胞治療と（三次元的な）腎臓再生の二つのアプローチに分け、また用いる細胞として体性幹細胞と ES 細胞/iPS 細胞の大きく二つに分けて、計 4 通りのアプローチそれぞれについて、その重要度、臨床研究を開始するまでに至るかどうか、その達成時期についての設問、更に腎臓の発生・分化に関する基礎検討についての設問を加えて全 5 設問として意見をうかがった。

【課題 3-1】体性幹細胞から腎臓を臓器として作り出すことに成功、その移植療法の臨床研究が開始される。

【集計結果概要】

本課題は体性幹細胞を用いた腎臓再生医療についてであり、その重要度を「大」とする回答者は 52.6%と過半数を超え、「中」と回答した 33.7%と合わせると 86.3%と、重要度は高かった。一方で、課題の実現時期は、「11 年後以降」とする回答が 58.5%と最も多かったことに加えて、「実現しない」と回答された割合も 19.1%と高いことが特徴的であった。課題解決に必要なこととして、「研究・技術の進歩」とした回答が 79.8%と非常に高く、基礎研究や技術の難しさが示されたものと考えられた。

図表 4－2－1 【課題３－１】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

腎臓の再生医療については、根本治療となりうる大きな期待感とともに技術・研究面でのハードルの高さを指摘する意見が多く寄せられた。技術的な課題として、複雑な構造と機能を有する腎臓を再生医療により細胞から臓器として作り上げることは非常に難易度が高いとの指摘が複数寄せられた。

＜再生医療として意義が大きいとする意見＞

- ・ 根本治療が早道と考える。しかし科学技術進歩があらゆる側面に貢献することは極めて評価されるべきこと
- ・ 現行の腎代替療法では経済性などの理由で賄いきれない部分を再生医療がカバーできるようになるのはとても必要であると考えられるため
- ・ 是非、成功してほしい
- ・ 新たなアプローチとして大事
- ・ 透析患者の減少が期待できる

＜重要であるが実現までの課題が大きいとする意見＞

- ・ 重要と思う。これが成功すれば透析治療は廃絶できる。移植後のがん化や倫理的配慮、公平性の担保、開発費用・治療費用などの問題をどうするかが課題である
- ・ 当然のごとく希望するが、後の課題（腎臓の発生分化過程のメカニズム解明とその応用）の方が現実味があるように思う。時間が必要。
- ・ 極めて重要であるが、実現できるかどうか現時点ではわからない
- ・ 研究内容としては非常に興味深く、社会的なニーズも強い。ただし、モラルハザードの問題やがん化のリスクの問題などが解決される必要がある

＜技術的に困難であるとの意見＞

- ・ ブタにヒト iPS 細胞由来の腎臓を作らせる以外の方法では、十分な機能を有する腎臓を作ることは難しいのではないかと。ただ、今の医学で無理なことにも、ブレークスルーは訪れるので、研究の推進が必要
- ・ 腎臓の発生を考えると他臓器に比較してハードルは高い。部分的に腎機能を補う再生医療の開発を並行して進めることも重要である
- ・ 10 年以内には難しいかと考える
- ・ 腎臓の臓器再生への道のりは、遠い。腎臓のない豚に人の腎臓を作製する試みは可能かもしれない
- ・ 試験管内で動脈、静脈、尿路を持った機能的な腎臓を作製することは不可能である
- ・ 実現困難/不可能とする意見（計 3 件）

＜医療上の課題や優先度を指摘する意見＞

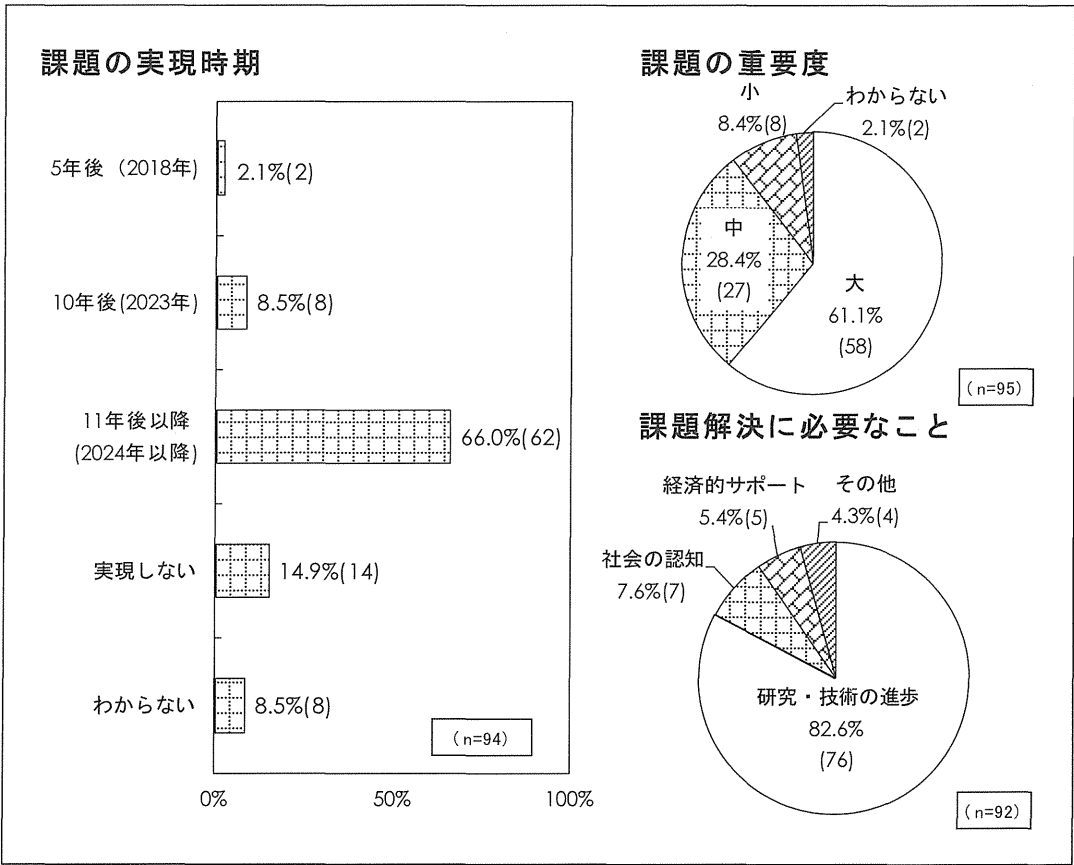
- ・ 現在末期腎不全患者で移植を希望している患者数が 4%であること、透析導入患者の多くが 65 歳以上であることから考えると、心理的な障壁は大きいと思われる
- ・ もっと優先する臓器がある。まだ死体腎の活用が不十分

【課題 3－2】ES 細胞/iPS 細胞から腎臓を臓器として作り出すことに成功、その移植療法の臨床研究が開始される。

【集計結果概要】

前問の課題 3－1 とほぼ同様な回答が寄せられた。課題の重要度を「大」とする回答者は 61.1%と過半数を超え、「中」と回答した 28.4%と合わせると 89.5%と、重要度は高かった。また、課題の実現時期は、「11 年後以降」とする回答が 66.0%と最も多かったことに加えて、「実現しない」と回答された割合も 14.9%と高いことは前問と同様な傾向であった。課題解決に必要なこととして、「研究・技術の進歩」とした回答が 82.6%と非常に高かった。前問の体性幹細胞の課題と比較すると、若干であるが「実現しない」とした回答者数は減り（18→14）、「11 年後以降に実現」とする回答者数は増加（57→62）したことから、より困難であるが最終的な実現を予測する傾向がうかがわれた。

図表 4－2－2 【課題 3－2】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

前問と同様で、腎臓の再生医療については、根本治療となりうる大きな期待感とともに技術・研究面でのハードルの高さを指摘する意見が多く寄せられた。技術的な課題として、複雑な構造と機能を有する腎臓を再生医療により細胞から臓器として作り上げることは非常に難易度が高いとの指摘が複数寄せられた。そのような背景から、体性幹細胞と ES/iPS 細胞のアプローチの区別は不必要ではないか、ヒト iPS 細胞由来の分化細胞を用いて、新薬のスクリーニングは行われうるといった意見も寄せられた。

＜再生医療として意義が大きいとする意見＞

- ・ 是非、成功してほしい
- ・ 新たなアプローチとして大事
- ・ 透析患者の減少が期待できる

＜重要であるが実現までの課題が大きいとする意見＞

- ・ 重要と思う
- ・ 夢は必要である（100 年後）
- ・ 重要と思う。これが成功すれば透析治療は廃絶できる。移植後のがん化や倫理的配慮、公平性の担保、開発費用・治療費用などの問題をどうするかが課題である
- ・ 当然のごとく希望するが、後の課題（腎臓の発生分化過程のメカニズム解明とその応用）の方が現実味があるように思う。時間が必要。
- ・ 極めて重要であるが、実現できるかどうか現時点ではわからない
- ・ 腎臓の臓器再生への道のりは、遠い。腎臓のない豚に人の腎臓を作製する試みは可能かもしれない
- ・ 着実に進歩しているとはいえ、腎臓の精緻な構造を作り出すにはまだまだ時間がかかる印象である
- ・ 研究内容としては非常に興味深く、社会的なニーズも強い。ただし、モラルハザードの問題やがん化のリスクの問題などが解決される必要がある

＜実現は困難であるとの意見＞

- ・ iPS 細胞などから腎臓を作り出すことは夢であるが、多種の細胞が協調して働いている腎臓を作り出すのは極めて難しく、実現可能かどうかは自分にはわからないため
- ・ 実現もっと困難
- ・ 現実がかなり難しいと考える。倫理的なことも含めて検討が必要である