

＜医療上の課題や研究の優先度を指摘する意見＞

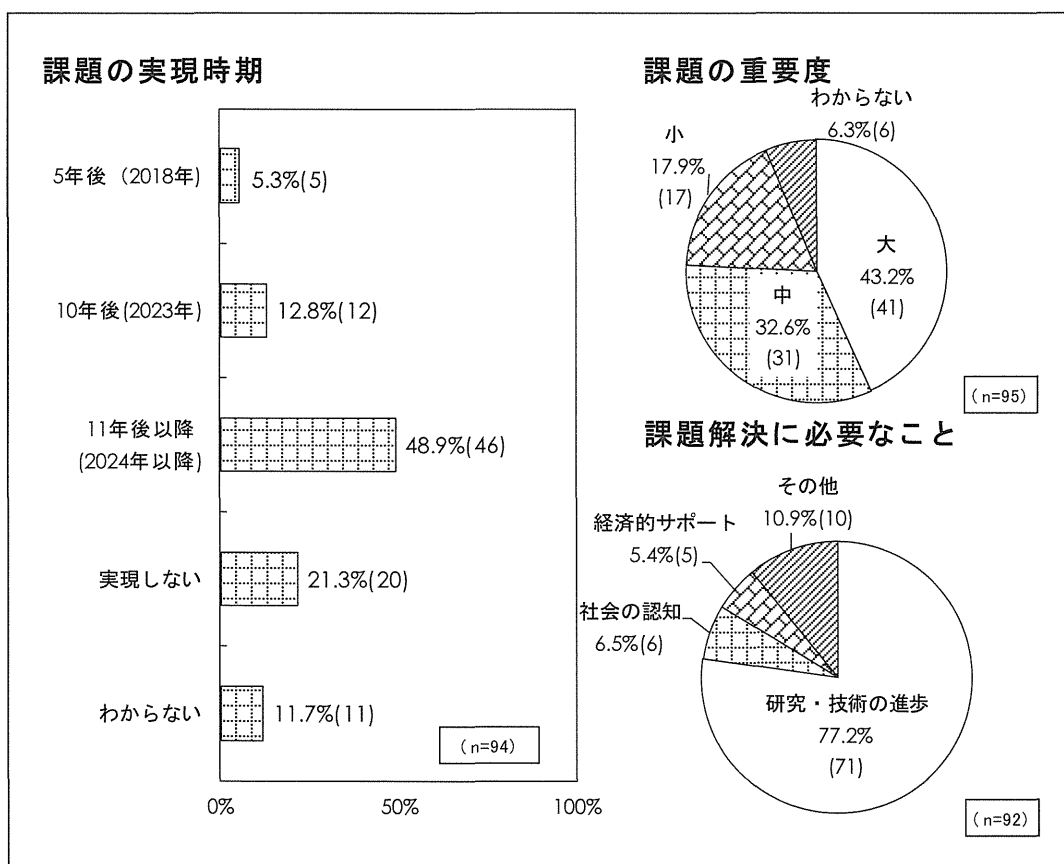
- ・ 腎臓の発生を考えると他臓器に比較してハードルは高い。部分的に腎機能を補う再生医療の開発を並行して進めることも重要である
- ・ 腎臓分野において、体性幹細胞と iPS の利用を区別する必要性があるのだろうか
- ・ ES 細胞/iPS 細胞からの開発にこだわる必要はないと考える
- ・ 試験管内で動脈、静脈、尿路を持った機能的な腎臓を作製することは不可能であるが、ヒト iPS 細胞由来の分化細胞を用いて、新薬のスクリーニングは行われうる

【課題 3－3】体性幹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手法の有効性が臨床研究で証明される。

【集計結果概要】

本課題は体性幹細胞を用いた細胞治療に関する設問であり、課題の重要度を「大」とした回答は 43.2%と、前問までの臓器再生の課題より若干低い値であった。実現時期も「11年後以降」とする回答が 48.9%で、「実現しない」との回答の 21.3%を合わせて、実現は難しく実現するにしても時間がかかるとの考え方が示された。課題の実現には、「研究・技術の進歩」が 77.2%から回答された。

図表 4－2－3 【課題 3－3】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

細胞治療として腎臓再生医療における意義が大きいという意見を頂いた一方で、細胞治療の難しさや、成長因子・増殖因子等の直接投与に勝るメリットが乏しい可能性を指摘する意見が寄せられた。

＜再生医療として意義が大きいとする意見＞

- ・ 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
- ・ 腎性貧血や CKD-MBD などの応用が期待される。既存治療を凌駕する成果が出せるかが重要である

＜重要であるが実現までの課題が大きいとする意見＞

- ・ この分野もまだまだ未知数なので、なんとも言えないというのが現状だと思われる
- ・ 倫理的問題が大きい
- ・ 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

＜医療上の課題や研究の優先度を指摘する意見＞

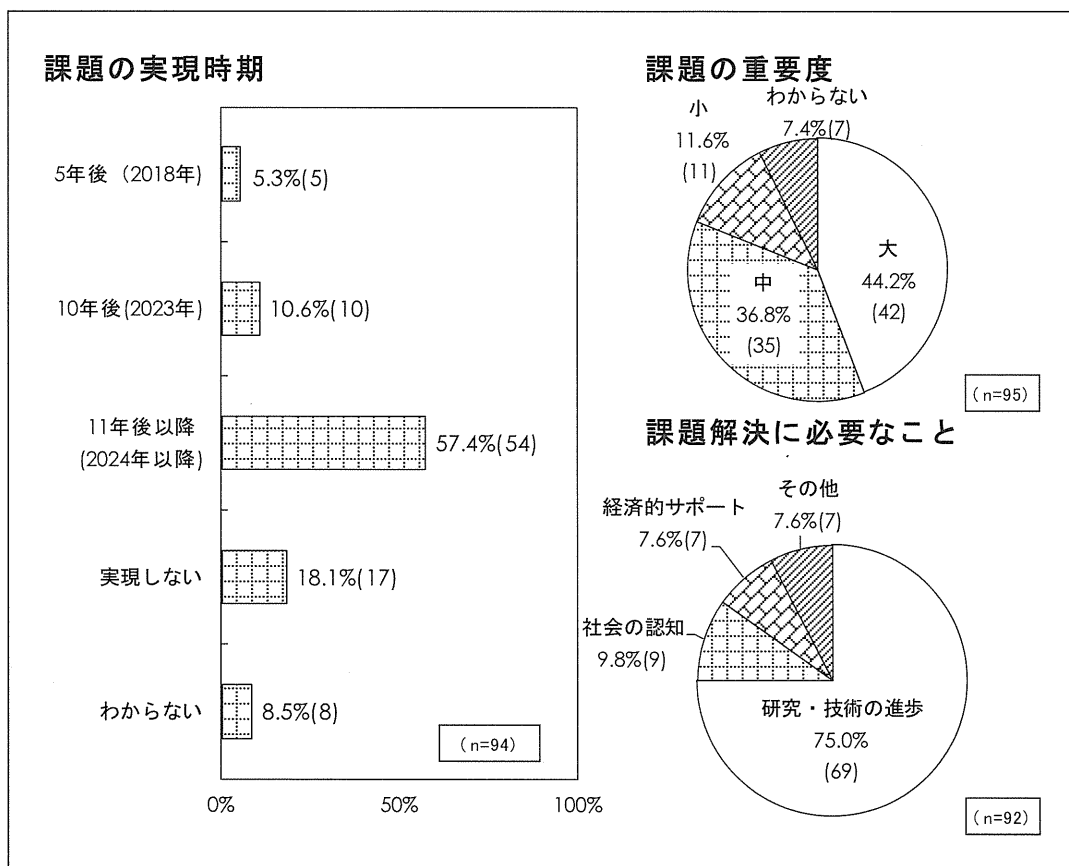
- ・ 多くの腎臓構成細胞と血管とは基底膜によって隔てられており、腎臓分野で細胞移植が成功するとは思えない。幹細胞を成長因子群のキャリアーやソースとして使う研究はあるが、リコンビナント蛋白を投与することよりも優れている点が見当たらない
- ・ 体内で想定通り治療しうるかどうかは移植することよりも高度な技術である。長期的な問題、奏効率・副作用の問題が山積みである。再生臓器移植の方が現実性があるように思う
- ・ 機序の解明が進めば、細胞治療でなくても良くなるのでは
- ・ 腎臓以外の臓器での研究進展に依存したもので、腎臓に特徴的なものではない
- ・ どのくらい有用性があるのか疑問である

【課題 3－4】ES 細胞/iPS 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手法の有効性が臨床研究で証明される。

【集計結果概要】

本問は ES 細胞/iPS 細胞を用いた細胞治療に関する設問であり、課題の重要度を「大」とした回答は 44.2%と、前問の体性幹細胞を用いた細胞治療の課題と同様な値であった。実現時期も「11 年後以降」とする回答が 57.4%で、「実現しない」との回答の 18.1%を合わせて、実現は難しく実現するにしても時間がかかるとの考え方が前問と同様に示された。課題の実現には、「研究・技術の進歩」が 75.0%から回答された。

図表 4－2－4 【課題 3－4】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

細胞治療として腎臓再生医療における意義が大きいという意見を頂いた一方で、細胞治療の限界として線維化への効果や組織構造上の課題を指摘する意見が寄せられた。

<再生医療としての意義が大きいとする意見>

- ・ 実際、エリスロポエチンを産生する細胞を作り出すなど、腎臓全体を作りあげるのは難しいが、腎臓の特定の機能を作り上げることは可能だと考えられるため
- ・ 腎性貧血や CKD-MBD などの応用が期待される。既存治療を凌駕する成果が出せるかが重要である
- ・ 透析患者の減少が期待できる

<重要であるが実現は課題が大きいとする意見>

- ・ 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

<実現は困難とする意見>

- ・ 困難（2 件）

<医療における有用性あるいは研究の優先度についての意見>

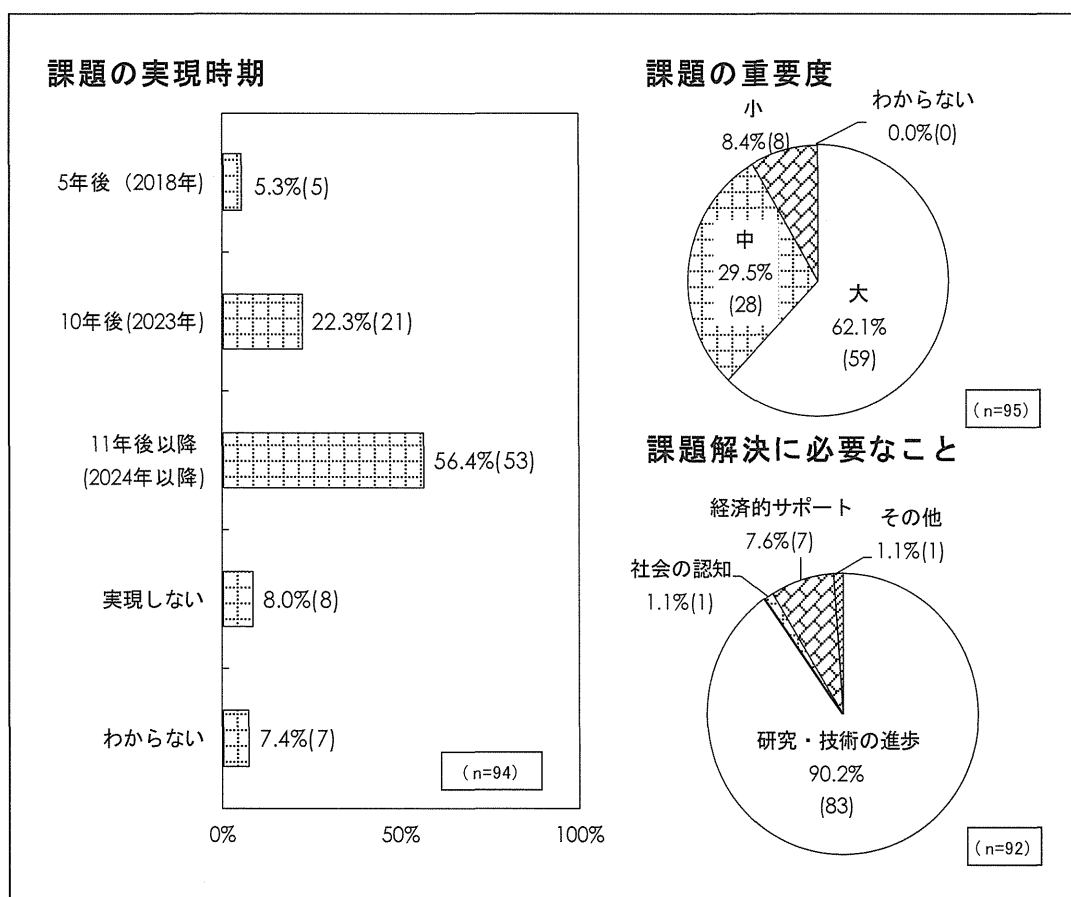
- ・ 人が死ななくなってしまうので、やり過ぎるのも問題である
- ・ 体内で想定通り治療しうるかどうかは移植することよりも高度な技術である。長期的な問題、奏効率・副作用の問題が山積みである。再生臓器移植の方が現実性があるように思う
- ・ 線維化する進展が細胞治療で本当に改善するか。心筋梗塞や脊髄損傷など失われた細胞補充ならわかるが、線維化に対し有効か。移植した細胞の悪い側面はないかなど
- ・ 腎臓以外の臓器での研究進展に依存したもので、腎臓に特徴的なものではない
- ・ 腎足細胞や尿細管細胞と血管は基底膜により隔てられており、分化細胞による細胞治療は不可能である。未分化幹細胞を増殖因子の運び屋として使う研究（急性腎障害を抑制する研究）は成功しているが、増殖因子自体を投与する方が価格や安全性の面で優れている
- ・ どのくらい有用性があるのか疑問である

【課題 3－5】今後の腎臓の発生分化過程のメカニズム解明とその応用から、腎臓再生医療の新たな打ち手が生み出される。

【集計結果概要】

本問は、腎臓の発生分化に関する基礎検討から、新たな腎臓再生医療への展開についての設問であった。課題の有用度は、「大」とする回答は 62.1%と多く、「中」を合わせると 90%を超える値であった。実現時期は、「11 年後以降」が 56.4%、「10 年後」が 22.3%と、時間が一定程度かかることと想定されていることが示された。課題解決には、「研究・技術の進歩」が 90.2%と、本課題については、研究進展が特に強く期待されていることが示された。

図表 4－2－5 【課題 3－5】集計結果



【自由記述（回答の理由、自由意見）】

困難とされる腎臓再生医療への応用の上で、発生・分化といった基礎研究が重要とする意見とともに、やはり再生医療は難しいことを指摘する意見が寄せられた。

<再生医療への応用の上で重要とする意見>

- ・ 腎臓の発生過程と再生メカニズムは、共通した因子または機序により制御されている。従って、腎臓の発生過程をよく理解することは、腎臓の再生医療の発展に必要な不可欠な要素と思う
- ・ 上記再生科学と並行して進展するものとする
- ・ 発生を再生に応用することは重要である
- ・ 精緻な腎臓発生メカニズムの解明なくして臓器再生は困難である
- ・ AKI の治療にも結び付く
- ・ 透析治療からの脱却、制限緩和面で重要とする
- ・ 新たなアプローチとして大事
- ・ この分野の基礎研究が極めて重要とする。10 年以内に研究が進む必要があるとする
- ・ 透析患者の減少が期待できる
- ・ ブタにヒトの腎臓を作らせる技術の開発も含めて、取り組んでいくべき課題である
- ・ 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。腎臓学の研究者にとっていつかは是非取り組みたい研究テーマであり、成功すれば透析患者・透析導入患者を減らすことができる可能性があり、CKD 治療水準・国民の健康レベルの向上・医療費の効率化などに貢献できる可能性も期待される

<重要であるが実現への課題が大きい、難しいとする意見>

- ・ この分野も今後の研究・技術の進歩を待たなければわからないというのが実感である
- ・ 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

<その他の意見>

- ・ 腎臓再生医療は実現しない
- ・ 現在、行われているのは、腎臓の鋳型に細胞を生やす戦略と理解している

【再生医療に関するアンケート結果の考察・まとめ】

1) 再生医療の重要度および期待

本再生医療分野での全体の回答として、課題の重要度を「大」とする回答は 40%から 60%と、先の創薬の課題【2-1 および 2-2】における重要度「大」より低い値であった。根本的な治療法としての期待の大きい部分はあるものの、実現時期が「11 年後以降」との回答がいずれの設問でも最も多く、実現できないとの回答も一定割合あったことから、実現が非常に難しいために、現実的には重要度が低いとの回答につながっているとも考えられた。

再生医療への期待は、腎代替療法・透析といった従来の治療法ではない、新たな根本的な治療法として大きく期待するとの意見が複数寄せられた。これにより増加している透析患者を減少させることにつながる期待もある。

一方で、再生医療全体に対する難しさについて、移植後のがん化や倫理面での配慮、治療法としての確立までの研究開発費用、治療対象をどうするかといった公平性の担保、現実的な治療としての費用負担などの問題が挙げられた。これらは、再生医療全体での課題と考えられ、先行する他の臓器・器官における取組みを参考にしながら、研究・技術面での進歩、社会・医療環境の整備、関連する技術革新による抜本的なコスト低減などの実現が求められている。

加えて、腎臓の特殊性からの臓器再生の困難さを指摘する意見も多く寄せられた。まず、腎臓の構造が非常に複雑であり、糸球体、尿細管、間質、脈管、神経などが三次元的に配置されていることが挙げられる。更に、腎臓の機能は、尿の生成、電解質および酸・塩基平衡、ホルモン分泌を始めとして多岐にわたっている。このような点から、腎臓再生については「試験管内では臓器再生は無理」との意見も複数寄せられたものと考えられる。この技術的な困難さを乗り越えるアプローチとして、ブタなどの動物を用いた胚盤胞補完法等に期待する意見が複数寄せられた。また、これらの技術的困難さを考慮して臓器再生のみに焦点を絞らず、一部分の機能代替法も目指すべきとの意見や腎臓発生・分化研究から新たな治療薬への展開を含めて考えるべきとの意見もあった。

移植医療の観点からの指摘として、「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」との意見が寄せられたが、移植ネットワークに登録している患者の割合が低く止まっている理由として、費用を含めた実施上の制約条件がある可能性もあると考えられる。また、「死体腎の活用を図るべき」との意見も頂き、再生医療に期待する以前に、現実的に取り組める移植を進めることの重要性も指摘されている。他にも、再生医療としてより優先すべき臓器があるとの意見も寄せられており、医療全体における取組みの優先順位は今後継続的に議論する必要があるだろう。

2) 腎臓再生のアプローチ法

ES 細胞/iPS 細胞からの腎臓再生と、体性幹細胞からの腎臓再生の二つの「細胞」からの

アプローチについては区別する必要はないとの意見も複数あった。非常に困難な課題であるために、現状では各アプローチの妥当性を詳細に議論できる段階には至っていないとの認識がうかがわれた。

体性幹細胞を用いた細胞治療については、腎性貧血や骨・ミネラル代謝を始めとする腎機能維持・改善に期待する意見とともに、技術的な困難さや他の手法に比較したときの有用性への疑問が複数寄せられた。後者については、腎臓機能が多岐にわたることや腎臓構成細胞が脈管系と基底膜を介して相互作用することから、細胞移入による治療が難しいとの考え方が示唆された。移入する細胞からの成長因子等を期待するのであれば、当該の因子を直接治療に用いることに比較して優位性はないとの意見もあり、今後移入した細胞の機能発現や宿主側組織との相互作用などの詳細な解析が求められている。一方で、これらの研究が腎臓の機能障害に至る過程とともに障害からの回復過程について細胞レベルでの基盤的な解析が進むことにつながり、新薬創出等の研究開発に結び付く可能性も期待されている状況がうかがわれた。

ES 細胞/iPS 細胞を用いた細胞治療に関して、重要度や実現時期とその課題についての回答は、体性幹細胞を用いた細胞治療の回答とほぼ同様であった。特徴的な意見として iPS 細胞での研究の進展として、エリスロポエチン産生などの機能を持った機能細胞としての分化制御が可能になりつつあるとの報告もあり、特定機能を発現させる治療としての期待ができることを指摘する意見も寄せられた。一方で、細胞治療では腎臓全体の機能を改善することは難しいこと、腎臓線維化といった状態に対する治療としての効果が不確定なこと、増殖因子等の投与の方が期待できること、等の意見も寄せられた。腎臓は三次元構造を有するため、臓器再生が難しいとされていることから、細胞治療への期待感が大きい可能性も想定していたが、必ずしも細胞治療が早期に有用な方法となると認識されている状況とは言えないことが示唆された。

3) 腎臓の発生分化研究からの新しいアプローチ創出への期待

腎臓の発生分化過程のメカニズム解明とその応用から、腎臓再生医療の新たな展開を図るという設問については、多くの回答者から課題として重要であると認識されているものの、実現時期は遅いとの予測がされており、発生・分化といった基礎的な取り組みの重要性とともに、腎臓再生医療への応用に至るまでの難しさが示唆された。

しかし、腎臓の発生過程をよく理解することは、腎臓の再生医療の発展・実現に必要な不可欠な要素であることが指摘されており、透析治療からの脱却や CKD 治療水準の向上に寄与するとも期待されている。加えて、AKI の治療にも結び付くとの指摘も頂いた。

一方で、今後の研究・技術の進歩を待たなければわからないというのが実感という意見も寄せられており、今後の展開についての予測は専門家でも難しいことがうかがわれた。

4－3 再生医療に関するヒアリング結果

4-1 節「腎臓における再生医療の現状」でも述べているように、我が国での腎臓領域における再生医療研究は3つのアプローチで進められている。すなわち、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である。今回、それぞれのアプローチについて精力的に研究を進めている3名の先生にヒアリングを行い、各アプローチにおける現状や課題、今後の見通しについてコメントをいただいたので以下その内容を報告する。ただし、各アプローチの「現状」については既に4-1 節にて述べているので本項では割愛することとする。

なお、ヒアリングに際しては、下記の5つのポイントを踏まえつつ各専門家の意見をうかがった。

- 1) 腎臓の再生医療への適応を可能にする鍵となると考えられる腎臓の発生および再生のメカニズムに関する基礎研究の状況と今後の進展の見通しについて
 - 2) 細胞療法や細胞治療と異なり、腎臓そのものを臓器として作製して移植するというアプローチにおける課題とは何か。その解決に向けた方策とは
 - 3) 成体由来の間葉系幹細胞あるいはES細胞/iPS細胞およびその分化誘導細胞を用いた患者への移入療法における課題は何か。その解決に向けた方策とは
 - 4) 腎移植に代わる方法として、現状で最も期待されている実用化に近い治療法（再生医療を含め）は何か
 - 5) 腎臓再生医療の促進に向けて、産・官・学がそれぞれに果たす役割とは何か
- 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」から見えてくる課題と今後の見通し
（東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 横尾 隆 先生）

	腎臓の再生医療への適応を可能にする鍵となると考えられる腎臓の発生および再生のメカニズムに関する基礎研究の状況と今後の進展の見通しについて
1	・ 再生医療学会でも「腎臓」のセッションはなく、腎臓に関しては精力的に再生が研究されているとはいえないのが現状である ・ たとえ完全に腎臓の発生メカニズムがわかっていなくても、間葉系幹細胞を胎仔の後腎発生部位に移入し、生体が本来有している発生メカニズムを利用して腎臓の“芽”に成長させることは可能である。現在、動物レベルで本手法を応用した腎臓の再生研究に取り組んでいる

2	細胞療法や細胞治療と異なり、腎臓そのものを臓器として作製して移植するというアプローチにおける課題とは何か。その解決に向けた方策とは - 腎臓が機能を発揮するためにはその構造が重要である。しかし現段階では依然として細胞から組織構築、臓器構築を進めていくには大きな壁があり、各々の構成細胞から腎臓の機能単位であるネフロンを再生させるのは困難と思われる。また腎臓には尿をつくる以外にも血圧調整やホルモン分泌に寄与するなどの機能もあり、そういった機能面の複雑さが腎臓の再生を困難にしている要因の1つともなっていると思われる - 他の動物で臓器を作製しヒトに移植するといった“異種移植”は越えるべきハードルが相当高いと思われる。腎臓においては実現には至っていないが、膵臓に関してはラット～マウス間での異種移植が可能であることを示す報告があることから、このハードルを越えるのは不可能なことではないのかもしれない。ただし、げっ歯類ではなく霊長類でもこのような異種移植が可能なのかどうかについては検討すべき課題である - 実際の移植の際に最も問題となるのは免疫反応に直結する血管内皮細胞である。ここが完全に患者さん自身の細胞と同一であれば免疫抑制剤も非常に少量ですむと思われる
3	成体由来の間葉系幹細胞あるいは ES 細胞/iPS 細胞およびその分化誘導細胞を用いた患者への移入療法における課題は何か。その解決に向けた方策とは - このようなアプローチで最も困難なのはヒトへの応用かと思われる。例えば、培養細胞レベルで心筋へ分化誘導できたとしても、それを如何に患者さんに適応させることができるかを考える必要があり、この点が最も重要ではないか - iPS 細胞では培養コストが高いことや培養期間が長いことが課題として挙げられる。一方、脂肪由来間葉系幹細胞に関しては比較的低コストではあるものの長期透析患者から採取した間葉系幹細胞では分化効率が悪いことが課題として挙げられるのではないかと。後者に関しては、細胞を一旦 iPS 化することで若返らせ、その後に再度生体内に戻すというアプローチはあるかもしれない
4	腎移植に代わる方法として、現状で最も期待されている実用化に近い治療法（再生医療を含め）は何か - 間葉系幹細胞をブタ胎仔の後腎発生部位に移入し腎臓を作製するアプローチにおいては、現時点ではわずかな量ではあるが尿を作るところまではきている。依然として未知の部分もあるが、10 年後には臨床試験に持っていきたい - 腎臓の脱細胞組織を足場として、そこに細胞を移植するといったアプローチか

	ら腎臓を再生させたとの報告がネイチャー・メディシンに掲載された。死体腎が活用できることから大きなインパクトを与える報告ではあるが、一方で懐疑的な見方もあるようだ
5	腎臓再生医療の促進に向けて、産・官・学がそれぞれに果たす役割とは何か - 臨床への適応に際しては、まずは社会的コンセンサスの構築が必要と思われる（医療行為として技術的にも倫理的にも妥当であることの共有） - 産の役割として、製薬企業には移植腎の生着を高める免疫抑制剤の供給が、また工学系企業には移植手術用デバイスの作製等の役割があるのではないかとと思われる

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」から見えてくる課題と今後の見通し
（京都大学 IPS 細胞研究所 長船 健二 先生）

1	腎臓の再生医療への適応を可能にする鍵となると考えられる腎臓の発生および再生のメカニズムに関する基礎研究の状況と今後の進展の見通しについて 腎臓の発生学研究の進歩もあって、ようやく iPS 細胞から腎臓関連細胞を作製することができるようになった。ただし、そこから三次元の臓器を作ることが難しく、また作製した組織内に血管を発生させることも現時点では困難である。次の課題として、これらのメカニズム面からの解明があるのではないかとと思われる
2	細胞療法や細胞治療と異なり、腎臓そのものを臓器として作製して移植するというアプローチにおける課題とは何か。その解決に向けた方策とは 臓器としての再生においては、血管の構築および作製した腎臓組織と血管あるいは尿管との結合が課題となるのではないかと
3	成体由来の間葉系幹細胞あるいは ES 細胞/iPS 細胞およびその分化誘導細胞を用いた患者への移入療法における課題は何か。その解決に向けた方策とは - まず生着して機能するところまでのハードルが大きいと思われる - まずはモデル動物での iPS 細胞由来腎細胞の生着を目指す。現在、マウスモデルにおける移植実験とサルの腎疾患モデル作製を行っている段階。

4	腎臓移植に代わる方法として、現状で最も期待されている実用化に近い治療法（再生医療を含め）は何か ・ 現時点では、臓器を一から作り出すよりは細胞医療・細胞療法の方が臨床応用としては近いのではないかと
5	腎臓再生医療の促進に向けて、産・官・学がそれぞれに果たす役割とは何か ・ 分化誘導能を持つ化合物のスクリーニングへの企業の貢献には期待したい。例えば、大学がスクリーニング系を構築し企業が治療薬を見つける、といった役割分担もあるのでは。その際、企業には是非長期的視点（10 年以上）で再生医療に目を向けてほしい ・ 製薬企業以外においても、色々な可能性があり得ると思われる。実際、半導体メーカーからバイオリアクター関連でお話をいただいたこともあり、連携の形態はまだまだあるかもしれない

- 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」から見えてくる課題と今後の見通し
（名古屋大学大学院 腎臓内科学 丸山 彰一 先生）

1	腎臓の再生医療への適応を可能にする鍵となると考えられる腎臓の発生および再生のメカニズムに関する基礎研究の状況と今後の進展の見通しについて ・ 発生および再生メカニズムの解析結果が寄与するのは、むしろ創薬においてはではないかと思われる ・ しかし、臨床までの距離感が大きく、メカニズム解析から薬物へとつなげるにあたっての創薬アプローチが不明 ・ iPS 細胞を用いた研究では進捗はあるものの、その成果を臨床にまで発展させるにはまだまだ距離感が大きいのではないかとと思われる
2	細胞療法や細胞治療と異なり、腎臓そのものを臓器として作製して移植するというアプローチにおける課題とは何か。その解決に向けた方策とは ・ 作製した臓器に血管が入り込むことが必要。またその血管が「詰まらない」ことが最も重要である。ただし、臓器を作製するというのは非常に困難であり、現実的には生体の腎臓（たとえ霊長類の腎臓）を利用する「異種移植」しかないのではないかと。とは言っても、実際にチンパンジーの腎臓をヒトに移植することは倫理的に不可能である

	・ バイオ人工腎臓など、腎臓そのものではないが腎臓の機能を模したもののほうが現実味あるのではないかとと思われる。ただしその場合でも「血管が詰まらないこと」が重要である。もし何らかのブレイクスルーから血管が詰まらないものが開発できれば携帯型人工腎臓も可能になるのではないか
3	成体由来の間葉系幹細胞あるいは ES 細胞/iPS 細胞およびその分化誘導細胞を用いた患者への移入療法における課題は何か。その解決に向けた方策とは ・ 細胞移入療法は主に急性期を対象とした方が効果が出やすく、慢性期ではタイミングを逃すと効果が落ちてしまう。腎臓病のほとんどは慢性期病態であり、他の慢性疾患と同様に継続的な治療が必要であるが、細胞移入療法が何度も投与可能な治療法となり得るか不明であることから、劇的な病態改善まで望めるかどうかについて疑問が残る。ただし、病態悪化の抑制であれば可能性はあるのではないかとと思われるので、病態の改善ではなくクレアチニンの増加が止まるくらいにエンドポイントのハードルが下がれば、普及する可能性はあるだろう ・ 投与そのものにも課題はある。間葉系幹細胞あるいは iPS 細胞等を用いるとして、「何回打てばいいのか?」「どのタイミングか?」「どれくらいの細胞量か?」「どの箇所か?」など課題は多い。また、間葉系幹細胞を多量に打つと肺塞栓を起こす可能性があり、安全性の問題が払拭できないため、基礎研究から臨床に持っていくことのハードルは高い。ただ、この領域での中国のスピードはすさまじく、中国では既に 100 例を超える臨床試験が実施され、有効であったとの報告がある。日本でも臨床試験を進める動きは始まっており、これらを勘案すると少なくとも 5 年後には骨髄由来細胞による治療が行われているのではないかと期待される ・ 投与・移入に必要な細胞量を確保する技術開発と、そのためのコストが大きいことが課題である。また腎臓へいかに移入細胞を集積させるかについても課題はあり、腎臓の近傍に細胞を移植することが必要である（ただ打つだけでは腎臓には集積しにくい。ただしその場合でも免疫抑制作用は期待できる）
4	腎臓移植に代わる方法として、現状で最も期待されている実用化に近い治療法（再生医療を含め）は何か ・ 1 万人や 10 万人といった多くの患者さんへの対応が可能である、という観点では治療薬の開発が現実的ではないかと思われる。再生医療での知見が薬物創製に生かせればいいのか。再生医療については小規模で効果を確認してから拡大していくイメージであり、特に少数の難治例については細胞治療の役割が大きいのではないかと。そこへの企業の参加もお願いしたいと考えている

5	腎臓再生医療の促進に向けて、産・官・学がそれぞれに果たす役割とは何か ・ 間葉系幹細胞は他人の細胞でも適応可能であることが特徴であり、その観点では“治療薬”としての整備が必要になる。即ち、細胞の安定供給やその際の薬事的対応が必要となるが、その点については経験のある企業に期待したい。実際、GMP 対応等大学での実施が難しい面もある ・ 細胞医療あるいは細胞製剤に関しては厚生労働省も薬事法改正により、自由診療でもなく、現薬事法下の薬物療法でもない第3のカテゴリーを検討していると聞いている。そのクオリティーコントロールや普及には企業の力が必要と思われる
---	--

【再生医療に関するヒアリング結果の考察・まとめ】

上記の通り、腎臓再生医療に関して異なるアプローチで研究を進めている3名の先生方にヒアリングを実施しコメントをいただいた。4-2節で実施したアンケートからは、腎臓における再生医療の難易度の高さが共通認識としてあることがうかがえる結果であったが、本ヒアリングからも臨床応用までには依然として多くの課題やハードルを有することがうかがえた。その大きな要因の1つとして、やはり腎臓の元々の持つ構造の複雑さや、あるいは構造そのものが機能に直結している点が挙げられるようである。この点については最近（2013年12月）、熊本大学の西中村らにより、iPS細胞から糸球体および尿細管の構造を保持したネフロン of の三次元構造を構成することに成功したとの報告があった。輸尿管との接合等、依然として多くの課題は残るものの、腎臓再生の大きなハードルの1つを越える糸口が見い出されたのかもしれない。ヒアリングでいただいたコメントからは、基礎研究あるいは発生学的発見が腎臓の再生医療の可能性を後押しするのみならず、新規メカニズムの腎臓病治療薬の創製にもつながる可能性もあることが指摘されており、そういった観点でも今後の展開が期待されるところである。

元々生体内に備わっている腎臓の発生メカニズムを利用しながら腎臓を再生させようといったアプローチにおいては、既に、わずかながら尿の産生まで可能な腎臓の“芽”を作製可能な段階にまで来ているとのことであった。最速で10年後には臨床応用が見える段階にまで進めたいとのコメントもあり、臨床への距離感はiPS細胞からの腎臓の再生アプローチに比べ幾分近いように思われた。しかし、今後は技術的革新に加え、異種動物内で作製した腎臓をヒトに移植するということに対する、また異種動物をいわゆる臓器工場として用いることに対する、社会的コンセンサスを得る必要があるとのことであった。

発生学的なアプローチではなく、細胞を“治療薬”として使い、腎臓の機能回復を目指すアプローチにおいては、技術的には進捗を感じさせるものであり、既に中国においては100名規模の臨床試験が進んでいること、日本においても厚生労働省が薬事法改正により細胞治療の新たなカテゴリーを検討中であることがコメントとしてあった。一方で、大量投

与時の肺塞栓発症の可能性など安全性の面がクリアされているとは言い難く、適切な治療プロトコルを構築するにはまだ時間を要するようであった。また、本アプローチは基本的には急性期の病態を対象としており、慢性腎臓病のようないわゆる慢性期病態の改善に効果を示すのかどうかについては、検討の余地を残すようであった。

以上、再生医療に関するヒアリングからは、腎臓再生においては依然として課題も多く、臨床研究に入るのが可能な時期についても不確定な部分が多いことが改めて確認された。しかし一方で、当初我々がイメージしていた以上に進捗していることも確認することができ、今後の研究の進歩に期待を感じさせるものでもあった。今後更に精力的に研究が推進されることが望まれるところではあるが、残念ながら腎臓領域において再生医療研究に取り組んでいる研究者が少ないことも今回のヒアリングでコメントとして出されていた。今後は産業界も含め、より多くの研究者が腎臓の再生医療に参入し、基礎研究段階より活性化されることで腎臓再生医療の臨床応用実現が加速するものと思われる。

4-4 第4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、再生医療の将来動向について実現イメージを作成した（図表 4-4-1）。

1) アンケート結果とヒアリング結果の比較考察

上記の如く、アンケートにご協力いただいた日本腎臓学会所属の専門家とヒアリングで意見聴取した再生医療の専門家では、腎臓再生医療の進展速度や達成可能性に対する認識にかなりの違いのあることが判明した。アンケート結果からは、腎臓再生医療の実現性は不明であり、少なくとも 11 年後（2024 年）以降になるであろうとの回答が大半であった。一方で、再生医療の専門家へのヒアリングからは、5～10 年以内には臨床応用を目指すという、非常にアグレッシブなプランをイメージしているようであった。その再生医療専門家においても、臨床入りまでにはかなりの困難性と乗り越えるべき高い壁が存在することを認識していることが印象に残った。しかし、それぞれのアプローチに関し、それなりの可能性はあるとの感触を持って日々の研究を進めている。専門家ヒアリングを通じて感じたことは、我が国における腎臓再生医療を目指す研究者の層の薄さであり、その研究成果が他の臓器の再生医療に比べ報道される機会が少ないという点も、今回のアンケート結果に反映されたのかもしれない。

2) 腎臓再生医療研究開発の加速化についての考察

腎臓での再生医療研究開発を加速するための方策について、①腎臓発生に関する基礎研究の充実、②再生医療基盤技術の進展、③再生医療の有効性の評価方法の開発、④腎臓再生研究成果の新薬開発への応用、の観点から検討を加えてみた。

① 腎臓発生に関する基礎研究の充実

再生医療に取り組む上で、腎臓の発生に関する基礎研究の重要性と今後の進展への期待感をアンケート結果より読み取ることができた。しかし、基礎研究従事者を急に増やすことは不可能であるので、現在、バラバラ感のある国内研究体制のネットワーク化を、基礎から臨床応用までの縦方向と、腎臓以外の臓器発生再生の研究者との横方向の、両方向で進めていくべきであろう。また、ベンチャーを含む企業の研究者にも、創薬応用への可能性と発展性も含めて腎臓発生研究の必要性を啓発していくべきであろう。

② 再生医療基盤技術の進展

他臓器の再生医療のために開発された、再生医療用基盤技術、幹細胞の大量培養法、効率的分化誘導法、培地、培養装置等を生かして、使えるものは使うということになるであろうが、腎臓特有の技術開発も必要になる。臓器としての腎臓の構築を目指すということでは、異種動物、特にブタを使用する可能性が非常に高く、時間のかかると予想される専用のトランスジェニック・クローンブタの作製と品種改良について、畜産試験場など専門研究機関との提携の可能性も含めて、早めの対応を取る必要があるだろう。また、幹細胞から試験管内で腎臓組織を構築するアプローチ、あるいは細胞治療においても、幹細胞の足場を新規素材で構築する必要性が出てくる可能性があるが、ナノバイオテクノロジー技術等素材技術の活用も視野に入ってくるのではないだろうか。

③ 再生医療の有効性の評価方法の開発

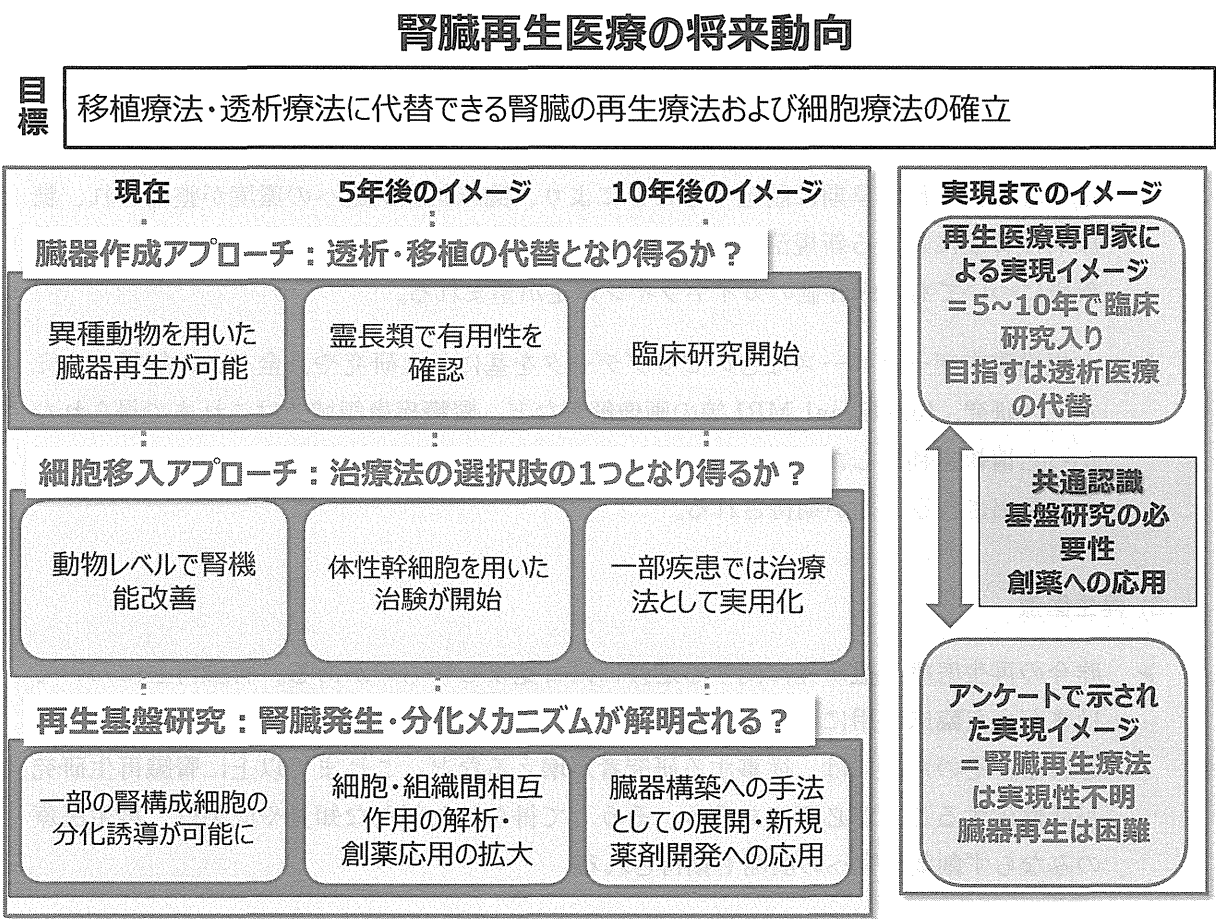
既に東京慈恵会医科大学 横尾教授の研究チームでは、非常に発症頻度の高いネコ腎不全を対象に、彼らの手法による臨床応用を開始している。細胞治療にしる、再生腎臓の移植にしる、良い動物モデルもないことから、非臨床での有効性と安全性の確認方法が大きな壁となることが予想されるので、ヒト応用に先立ち、ペット動物での実用化を図るのは非常に魅力的なアプローチであると考えられる。

④ 腎臓再生研究成果の新薬開発への応用

腎臓病発症進展のメカニズム研究や新薬候補物質の評価系として、腎臓疾患患者由来のiPS細胞の重要度は増してくると思われる。また、現在、iPS細胞からの三次元構造構築も含めての腎臓各細胞、組織への分化誘導の試みが盛んであるが、これらの細胞も新規腎臓病治療薬創薬研究の有効なツールになり得る。これらの創薬ツールを仲立ちとして、アカデミアでの疾患メカニズム研究からベンチャーや製薬企業での創薬研究まで、コミュニケーション、連携を強化していく必要がある。企業側で得られた、分化誘導に有効な化合物については、できるだけ早期に情報を公開すべきであろう。また、自社開発の可能性が無ければ、オールジャパンで積極的に活用する方策を考えるべきであろう。

以上、アンケート調査およびヒアリングから、腎臓の臓器再生に関しては非常に難しいことが改めて浮き彫りとなった。しかし、全くの暗中模索状態ではなく、複数の異なったアプローチが精力的に進められており、必ずしも将来を悲観するものではないことも確認することができた。実際、昨今の再生医療基盤研究に関する進捗には目覚ましいものがある。ここ数ヶ月では、2013 年 12 月に熊本大学発生医学研究所の西中村らにより in vitro で三次元の腎臓組織構築の可能性が提示され、更に 2014 年 1 月には STAP 細胞という ES 細胞・iPS 細胞に続く新たな多能性幹細胞が理化学研究所 小保方らによって提示された。いずれも、まだまだ臨床応用に向けた課題は多いものの、今後の更なる基盤研究の推進が期待される。そのためには、再生医療研究に従事する研究者が増えるなど、これまで以上に腎臓再生研究が活性化することが必要であろう。そうして得られた新たな知見や成果は、再生医療のみならず医薬品へと創薬展開されることも期待される。

図表 4－4－1 腎臓再生医療の将来動向



第5章 今後に向けて

本調査では、慢性腎臓病（CKD）の将来動向を探る目的で、バイオマーカー、創薬、再生医療に焦点をあて、課題の重要度とその実現時期について専門家の意見を集約した。これらの結果に関しては、前章までの各章において検討結果を取りまとめた。今後の CKD 医療の進展を期待して、以下に将来動向調査ワーキンググループによる総意を示す。

1) バイオマーカー、創薬

- 腎臓疾患の活動性を反映し、予後予測に有用なバイオマーカーを早期に確立する。まず、透析導入の大きな要因となっている糖尿病性腎症や腎硬化症にフォーカスして、現在保険収載されている尿中マーカー（微量アルブミン、L-FABP 等）と病態の進行度との関連性を明らかにすべく、臨床のエビデンスを蓄積する。基礎と臨床の両面から、これら既存のバイオマーカーの深掘り研究を一層進めることにより、検査コストを配慮した臨床での的確な利用法を策定する。
- 新規治療薬の開発には、臨床評価の標準化が重要である。糖尿病性腎症では、「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）」が厚生労働省の研究班で策定された。これを早期に制定することにより、臨床試験実施への環境が整備され、糖尿病性腎症に対する新規治療薬の効率的な国内開発が期待される。同様に、他の腎臓疾患についても臨床評価のガイドライン策定が望まれる。
- 大規模臨床データベースなどのビッグデータを基にした研究や、全ゲノム解析・オミックス研究、functional MRI 等の画像解析など、腎臓疾患領域ではこれまで得られなかった情報を利用した研究を推進することで、新たなバイオマーカー、創薬ターゲットが見出されることが期待される。

2) 再生医療

- 昨今の再生医療基盤研究に関する進捗には目覚ましいものがある。腎臓再生においてはまだまだ臨床応用に向けた課題は多いものの、今後の更なる基盤研究の推進が期待される。そのためには、従事する研究者が増えるなど、これまで以上に腎臓再生研究が活性化することが必要であろう。そうして得られた新たな知見や成果は、再生医療のみならず創薬研究への展開も期待される。

付属資料： 1. 調査票
2. 集計結果