

再生・細胞医療・遺伝子治療 実現加速化プログラム
(再生・細胞医療・遺伝子治療研究開発課題(非臨床 PoC 取得研究課題))
研究開発課題評価(令和5年度実施)
中間評価結果報告書

研究開発課題名	段階的胎生臓器補完による網羅的慢性腎不全の抜本的治療法の開発
代表機関名	東京慈恵会医科大学
研究開発代表者名	横尾 隆 教授

1. 研究概要

血管付き成熟臓器の移植と比較して胎仔臓器は著明に低免疫原性であり、*in vivo* で成長する際に血管系はホスト側から侵入するため免疫拒絶に対し寛容となり、一部を iPS 細胞由来に置換することによりさらに拒絶反応が抑えられることを研究開発代表者らはこれまでに見出している。このような特性を最大限に活用し、段階的にヒト部分を増加させることによって複雑な腎臓の三次元構造を再現し、尿排泄能などの腎機能を獲得した腎臓を再生することを本研究開発課題での目標としている。具体的には、“異種胎生臓器移植(第一世代: 異種胎仔腎臓移植)”→“ネフロン前駆細胞置換(第二世代: ネフロンをヒト iPS 細胞由来に置換するモデル)”→“ネフロン前駆細胞+間質前駆細胞置換(第三世代: ネフロンと間質を iPS 細胞由来に置換するモデル)”の順に段階的にヒト部分の割合を増やしていく。第一世代は子宮内胎仔治療によるポッター症候群患児、第二世代・第三世代は新生児から成人までの腎不全患者を対象として、それぞれ非臨床 PoC を取得して臨床応用を目指している。胎児の両側無形成腎、新生児の腎臓形成不全、成人の慢性腎不全の新規治療法を包括的に開発する構想である。

中間評価までに、腎臓移植法の開発と製品の有効性検証、第三世代製品作製の基盤研究、病原体スクリーニング検査プロトコール作成、段階的自己腎機能廃絶モデル作出、異種移植指針に準拠した施設構築および腹腔鏡下移植手技の確立、組織特異的細胞除去を可能とする遺伝子改変ブタの作出と標的臓器の無菌的な摘出法の開発、胎仔手術による移植技術開発、異種キメラ腎臓形成能を有するヒト腎臓前駆細胞の誘導など、各研究開発グループにてそれぞれの目標達成に向けて取り組んだ。特に、本研究開発課題の成否を決める組織特異的細胞除去を可能とする遺伝子改変ブタの作出においては、当初の予定通りにその遺伝子改変ブタ胚を得ることに成功しており、今後の遺伝子改変ブタの産生にむけて研究をさらに推進している。

2. 評価結果

ヒト化ハイブリッド腎臓作出技術を大動物モデルに拡張し、遺伝子編集技術を用いた異種移植の臨床応用にむけた本取組みは、臓器移植の数多くの問題点を解決し、社会的にも重要な技術開発となることが期待される。今回の中間評価では第一世代の製品開発に資する基礎データが充実し、非臨床 PoC 取得の定量的な目標設定がなされていることが報告された。第二世代・第三世代の製品開発においては難易度の高い conditional ablation ブタの作出にむけて遺伝子のノックイン胚の作出に成功しており、最初のハードルをクリアしたことがうかがえる。Conditional ablation ブタの社会的インパクトは高く、完成すればヒト化された異種臓器という社会的ニーズを満たすものとなる。また技術的に解決困難と思われる問題に直面した場合には全体計画を見直すことで着実に研究を推進している点や、代表グループ・分担グループ・協力機関との連携がよく取れている点は評価できる。多岐にわたる開発計画であるもの、おおむね計画通りに進捗できている。し

かしながら、本研究開発は異種再生医療という新しい治療概念に基づく革新的治療法であるため、今後の施設基準や異種移植規制などの法的整備が必要となる。また、本事業の中心となる第二世代の非臨床 PoC 取得に向けては、遺伝子改変ブタの作出が律速となることは変わらないことや、サルの手入が困難な現状を鑑みて、機能検証までのスケジュール管理に注意することが望まれる。