

iPS細胞で腎臓の再生に挑む 人工透析患者を減らしたい

医療の進歩は著しいが、腎臓はひとたび機能が低下すると治療や修復が難しく、腎移植以外の根治的な治療法は存在しない。そのため、悪化した場合には生涯人工透析を受け続けることになり、患者の生活の質も大きく低下することは避けられない。これに対し、腎臓を保護する働きを持つ腎臓の前駆細胞を移植する細胞療法を考案し、実用化を目指すのはリジェネフロ(京都府京都市)だ。人工透析患者を減らしたいと、ヒトiPS細胞を用いた再生医療の実現に挑む。

モデルマウスで効果実証も 製薬会社は実用化から撤退

腎臓は体内に2つある握りこぶしほどの大きさの臓器で、血液をろ過して老廃物や余分な塩分を尿として体の外へ排出する機能を担う。しかしこの機能が損なわれると、老廃物などが体内にたまって命に関わるが、腎移植以外の有効な治療法はいまだに確立されていない。腎移植も患者数に対して提供者が圧倒的に少ないのが実情だ。そのため、多くの患者が生涯にわたって人工透析を受け続けなければならない。現在、透析患者は日本に約34万人、予備軍となりうる慢性腎臓病(CKD)の患者は、成人の7人に1人、1300万人以上いると見積もられている。

こうした現状を改善するべく、京都大学iPS細胞研究所の長船健二教授は、CKDを悪化させない治療法の研究に取り組んでいる。「臓器や組織の多くは自ら再生する能力があり、病気や怪我をしても元の状態に戻りますが、腎臓にはありません。このことに医学生の時、興味を持ちました」ときっかけを語る。長船さんが医学生だった頃は、再生医療研究はまだ活発ではなく、傷ついた腎臓を蘇らせることは不可能といわれていた。

腎臓内科医として臨床経験を積んだが、より多くの患者を助けるために治療

法を開発したいと2000年に東京大学大学院理学系研究科博士課程に入学した。そしてマウス胎仔期に腎臓ができる過程を調べる中で、06年に腎臓において血液から老廃物をこしとるネフロン前駆細胞を世界で初めて発見した(図1)。腎臓は複雑な構造をしているため、ネフロン前駆細胞が得られても、患者に移植できるだけの腎臓まで培養することは難しかった。

08年に京都大学iPS細胞研究センター(当時、現iPS細胞研究所)に移った長船さんは、ネフロン前駆細胞をCKD患者の腎臓に移植する研究に取り組んでいた。その際、傷ついた臓器の保護を目的に組織幹細胞を移植する細胞療法が行われていることを知ったという。「この手法を参考に、iPS細胞からネフロン前駆細胞を作って移植すれば、腎臓を保護できるだろうと考えました」と長船さんは振り返る。

15年に腎臓病モデルマウスの腎臓の被膜下にネフロン前駆細胞を移植する実験を行い、CKD患者が腎臓を保護するために使っている薬よりも、症状の悪化を抑えられる可能性を見いだした。詳しい仕組みの解明は現在も進められているが、ネフロン前駆細胞が分泌する分子が腎臓を保護するとともに、腎臓の線維化を防ぐ働きをし、症状の悪化を抑えているのではないかと考えられている。



これなら透析治療を必要とする前にCKD患者の悪化を抑えられ、製薬会社との共同研究を進めるも、実用化までは至らなかった。「利益を上げていかなければならない製薬会社は、通常2~3年ほどで実用化できなければ、研究の継続は難しいのです。最終的には撤退となりましたが、ネフロン前駆細胞移植には期待していただき、6年間も共同研究に関わってくれました」と感謝の思いを口にする。

熱意に動かされ起業 来年にも臨床試験へ

その後も長船さんは自身の研究がCKD患者に大きな福音をもたらすと信じ、実用化の道を模索し続けていた。そこで知人を介して出会ったのが、石切山俊博代表取締役だ。国内外の製薬会社で経営幹部を務めた石切山さんは、当時をこう振り返る。「技術の高さはもちろんで

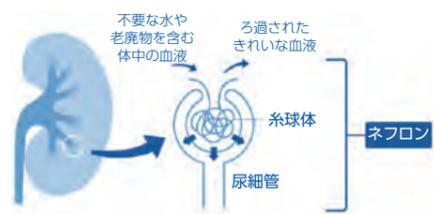


図1 腎臓に数多く存在するネフロンでは、血液から老廃物がこしとられて尿が作られていく。長船さんは、このネフロンのもとになる前駆細胞を発見して、現在、細胞療法に利用しようとしている。

すが、患者さんを思う熱意に心動かされました。これまでは利益優先でしたが、この研究に賭けてみようと思いました」。そして、石切山さんと長船さんは、19年9月にリジェネフロを設立した。

治療法を確立するためには、安全性の検討を欠かすことはできない。iPS細胞は一定数が分化せずに残ると腫瘍化するリスクもあるとされるが、がんに関連した遺伝子を使わず、遺伝子導入に用いるウイルスも安全なものが開発された。加えて、確実にネフロン前駆細胞に分化誘導する独自技術の開発に成功した。こうして副作用の出ない方法も確立できたことから22年に安全性試験を実施し、23年から患者に対する臨床試験を行う予定だ。

「腎移植後に腎臓の機能が急速に損なわれることがあるため、最初は腎移植を受けた患者さんを対象に、ネフロン前

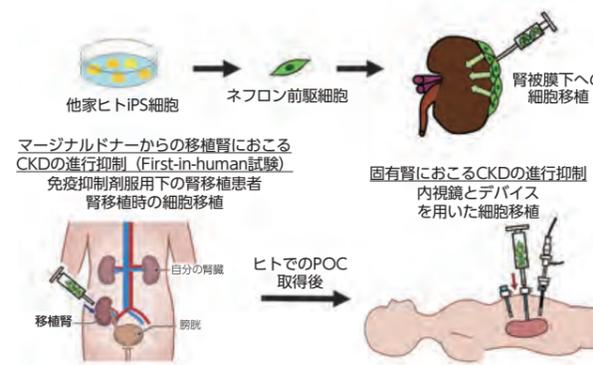


図2 他の人のiPS細胞(他家ヒトiPS細胞)からネフロン前駆細胞を作り、慢性腎臓病患者の腎臓の被膜下に細胞移植を行う。安全性と効果の検証や腎臓にネフロン前駆細胞を移植するための器具の開発が進む。

駆細胞移植で腎臓を保護できるかどうかを確かめようとしています」と長船さんは説明する(図2)。腎移植患者は免疫拒絶を抑えるために免疫抑制剤を服用するため、ネフロン前駆細胞に対する拒絶も起こりにくい。また腎臓が通常は腰部の深いところにあるが、移植腎は鼠径部の浅いところに植えてあるため、患者の負担を抑えてネフロン前駆細胞を移植できるという。

成果を戦略的に事業化 安定した収益の確保も

従来iPS細胞から移植可能な細胞に培養するには莫大なコストがかかってきたが、ネフロン前駆細胞を大量に作り出す技術も開発した。「患者1人にネフロン前駆細胞を移植するのに、400万円程度まで費用を抑えられるようになりました」と財務を担当する山口勝久取締役CFOは説明する。人工透析にかかる医療費は患者1人当たり年間約400万円とされており、透析の開始時期を1年でも遅らせることができるなら、十分に見合うだろう。

しかしこうした治療法を実用化するまでには、莫大な資金と時間が必要なことは想像に難くない。リジェネフロではネフロン前駆細胞から糸球体と尿管を含む腎臓の作製に成功しており、薬剤開発や病態解析用として先駆けて事業化する予定だという。「ベンチャーでは、いかに継続して資金を調達するかが重要です。研究途中の成果でも、価値を見極めて事業化することで、収益の確保を目指しています」と山口さんは戦略を語る。

世界に目を向ければCKD患者は約8億5000万人に上り、国内外を問わず腎臓の

有効な治療法確立を待ちわびる声は多い。長船さんの開発したiPS細胞由来ネフロン前駆細胞を用いた治療法が確立すれば、人工透析患者を減らすことができるだけでなく、医療費も抑えられるだろう。3人の堅実な歩みが、今まさに世界を変えようとしている。

HISTORY

2006年 長船さんがマウスの胎仔から世界で初めて腎臓の素となるネフロン前駆細胞を発見

2008年 さきがけ「多発性嚢胞腎患者由来のiPS細胞を用いた病態解析」(08~11年度)で、常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)特異的iPS細胞を樹立し、ヒトiPS細胞から尿管細胞などの腎細胞を分化することに初めて成功

2015年 再生医療実現拠点ネットワークプログラム「慢性腎臓病に対する再生医療開発に向けたヒトiPS細胞から機能的な腎細胞と腎組織の作製」(13~17年度、期中に日本医療研究開発機構(AMED)へ事業移管)で、腎臓病モデルマウスにヒトiPS細胞由来ネフロン前駆細胞を移植し、症状の悪化を抑えられることを実証

2019年 リジェネフロ設立

2023年 SUCCESS(20年度~)の出資を受けるなどし、腎移植患者へのヒトiPS細胞由来ネフロン前駆細胞移植の臨床試験を開始

20XX年 ネフロン前駆細胞移植を実用化し、CKD患者の症状悪化を抑え、人工透析治療の開始時期を遅らせることに成功

腎疾患は、再生医療による治療がもっとも待ち望まれている領域の1つです。透析に移行する患者さんを、できる限り少なくしていきたいです。

