

iPS細胞を用いた 腎疾患に対する再生医療の開発

京都大学 iPS細胞研究所
増殖分化機構研究部門
教授 長船 健二

2019年5月16日

腎臓病に対する治療法の開発は急務である

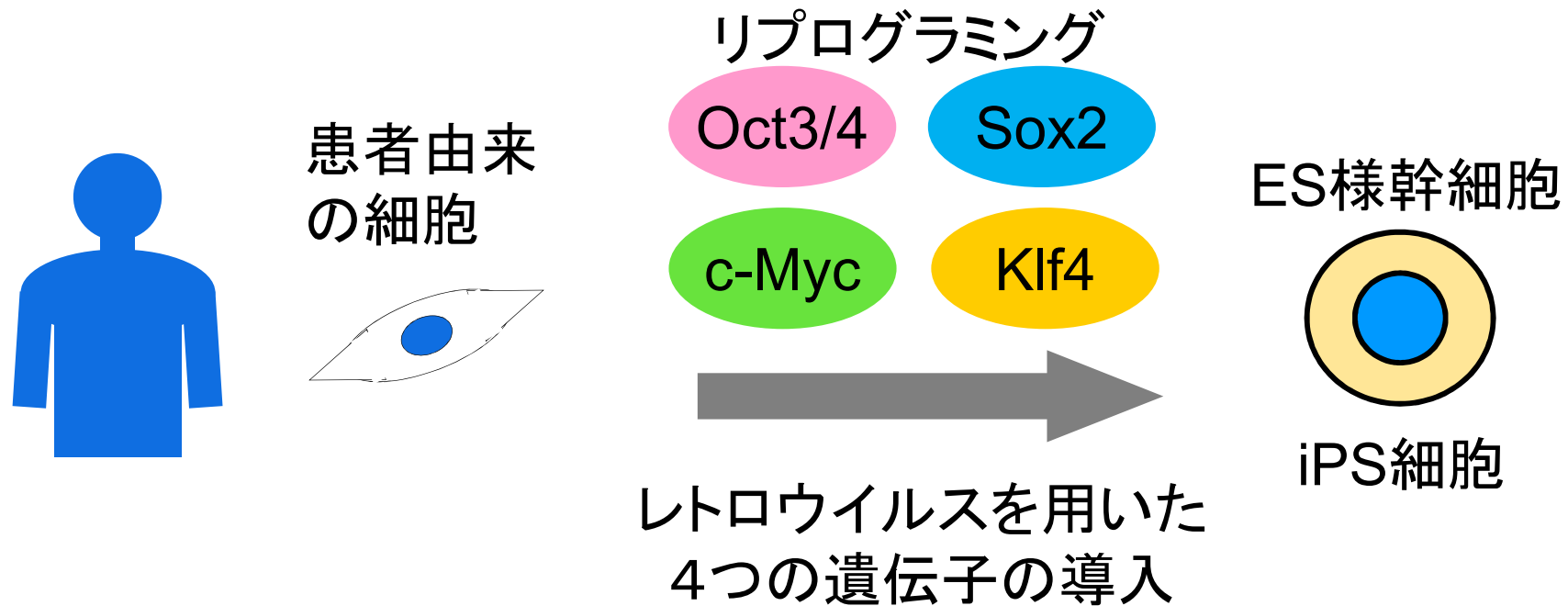
本邦において

慢性腎臓病(CKD)患者数は約1,300万人
透析療法を必要とする慢性腎不全患者数は33万人以上

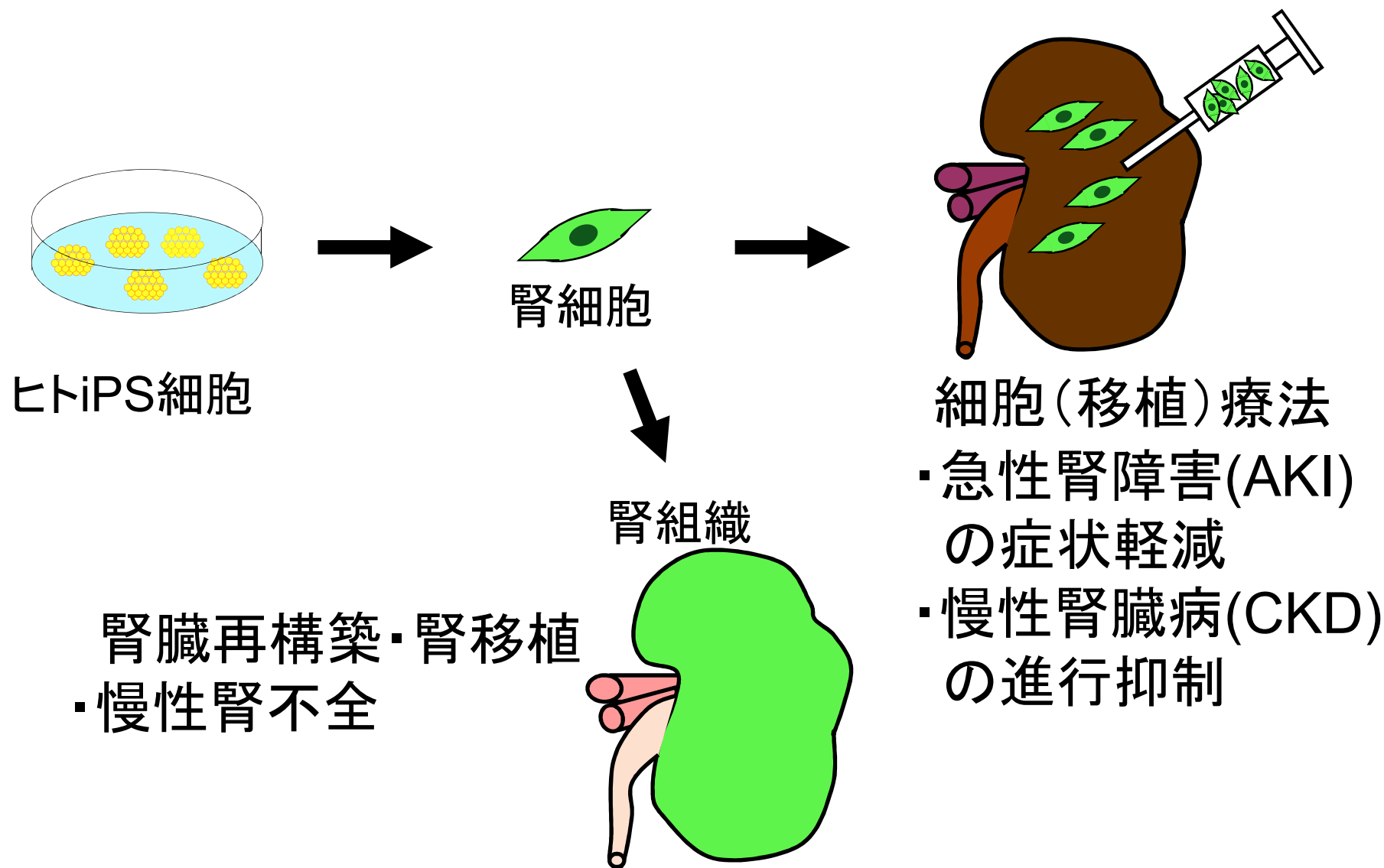
年間3万人の新規患者が透析療法を開始する一方、
腎移植は年間1,600例程度

透析医療費は年間約1兆5,000億円 (全医療費の約4-6%)

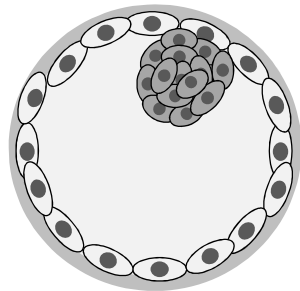
解決策の1つとして腎臓再生医療の開発が望まれる



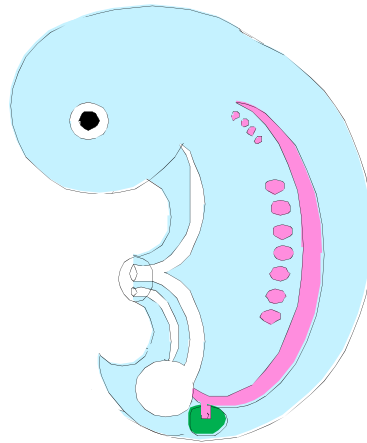
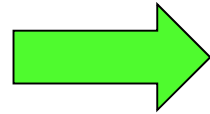
培養皿の上で無限に増殖できる
生体内の全ての細胞種に分化できる



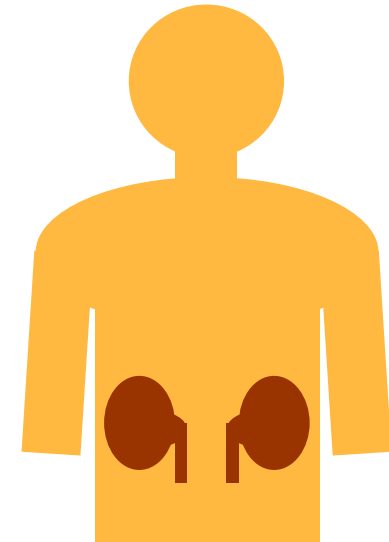
発生過程を再現した腎細胞の分化誘導



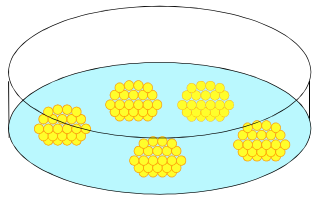
ヒト受精卵



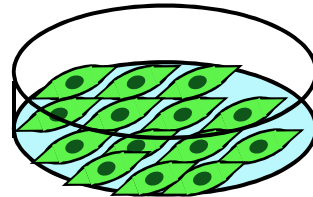
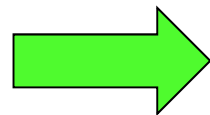
胎児腎臓



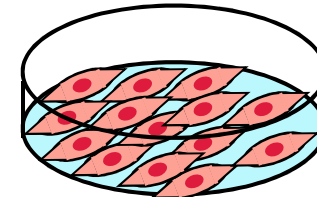
成体腎臓



ヒトES/iPS細胞



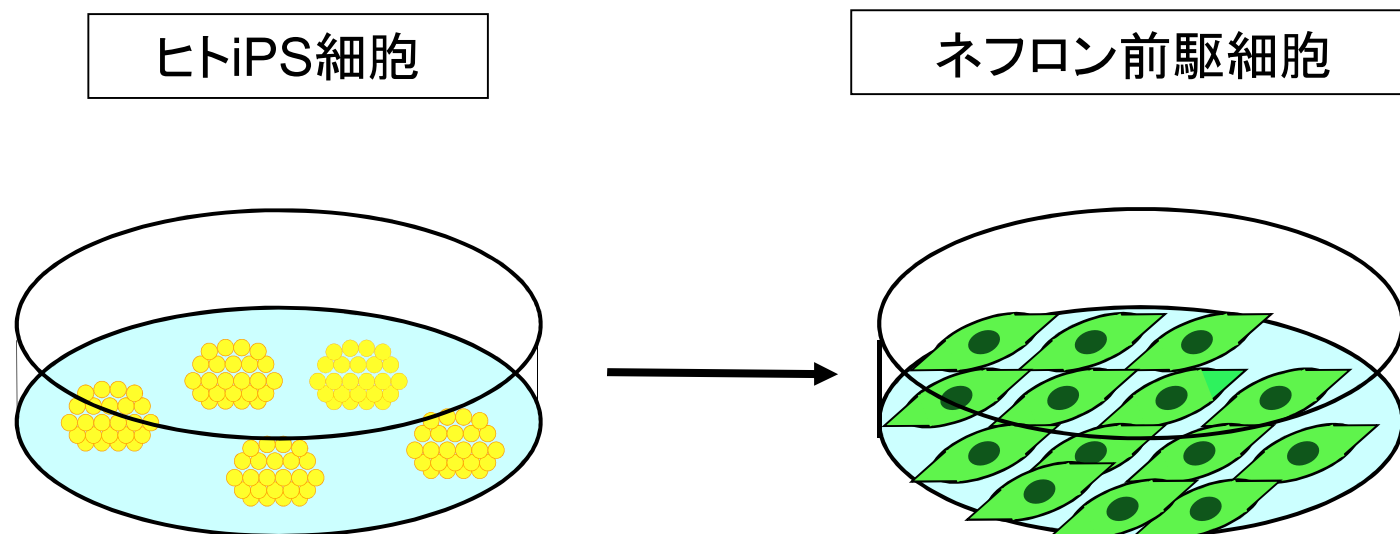
胎児腎臓細胞



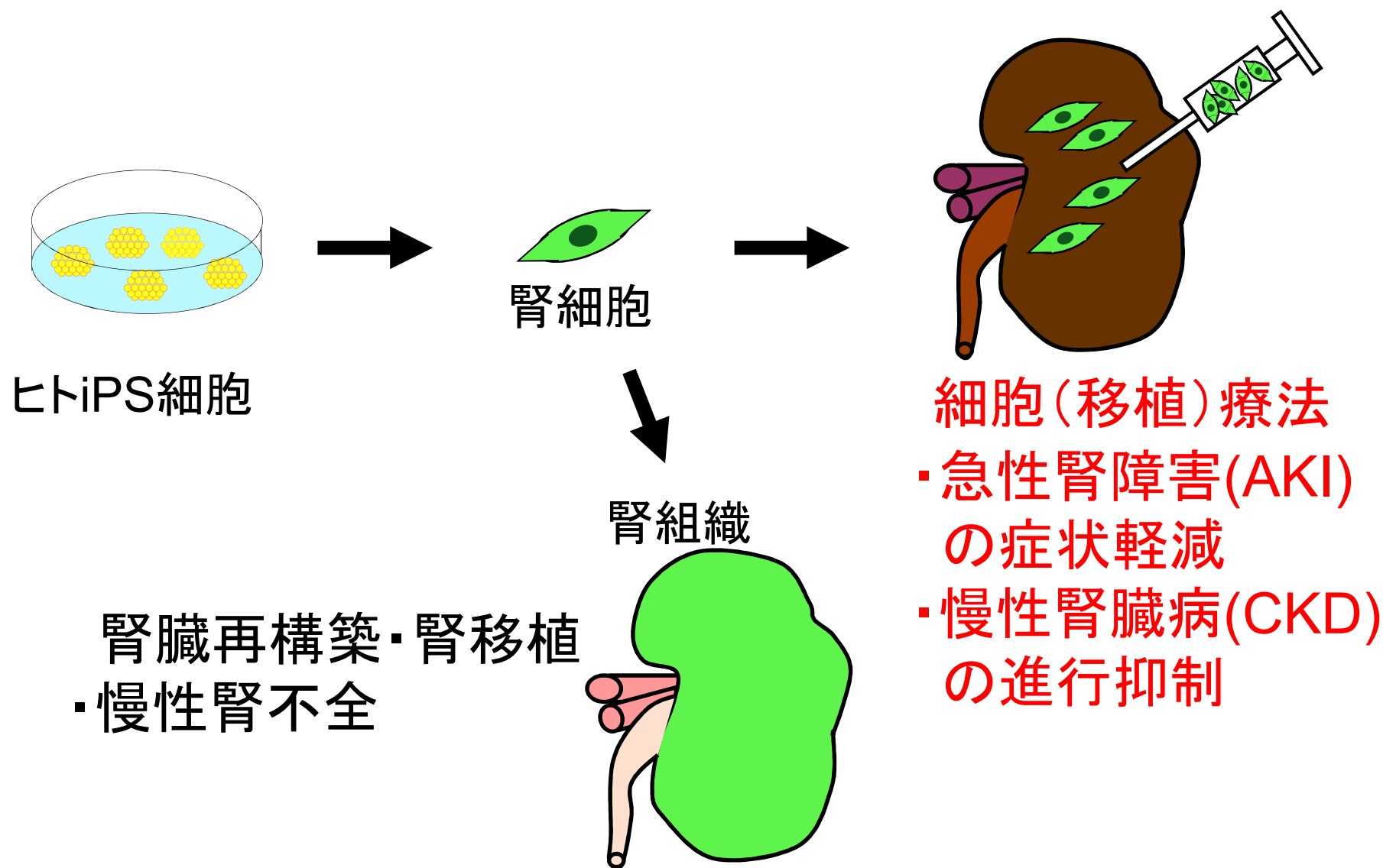
成体腎臓細胞

ヒトiPS細胞からネフロン前駆細胞

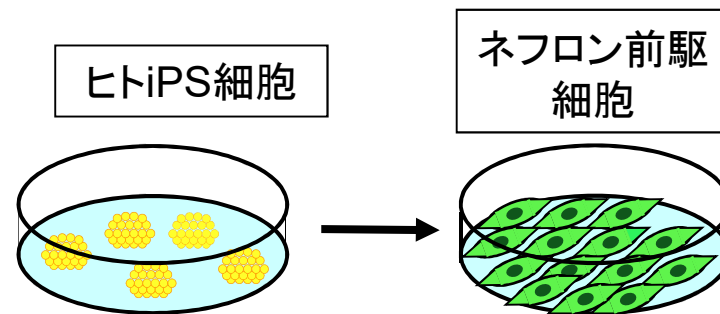
(腎臓のもとになる細胞)を効率よく作る方法を開発



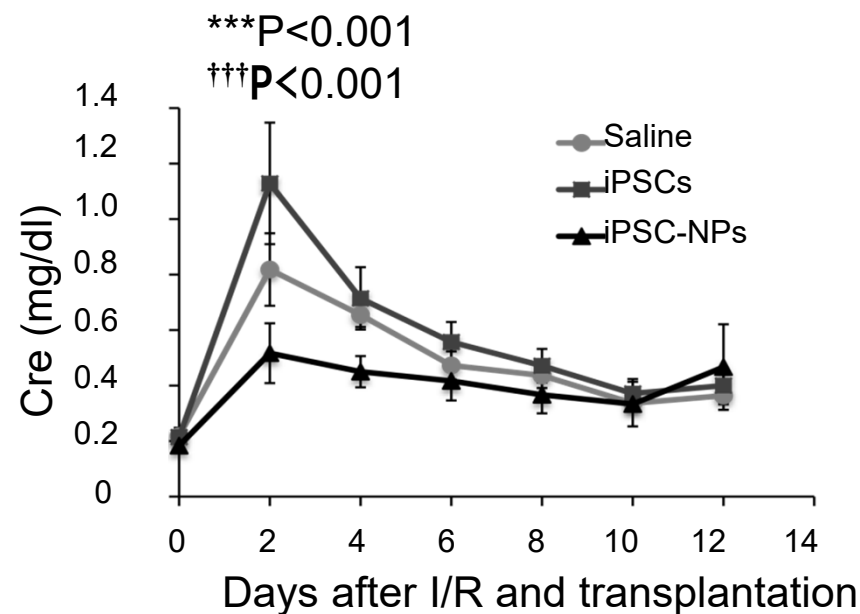
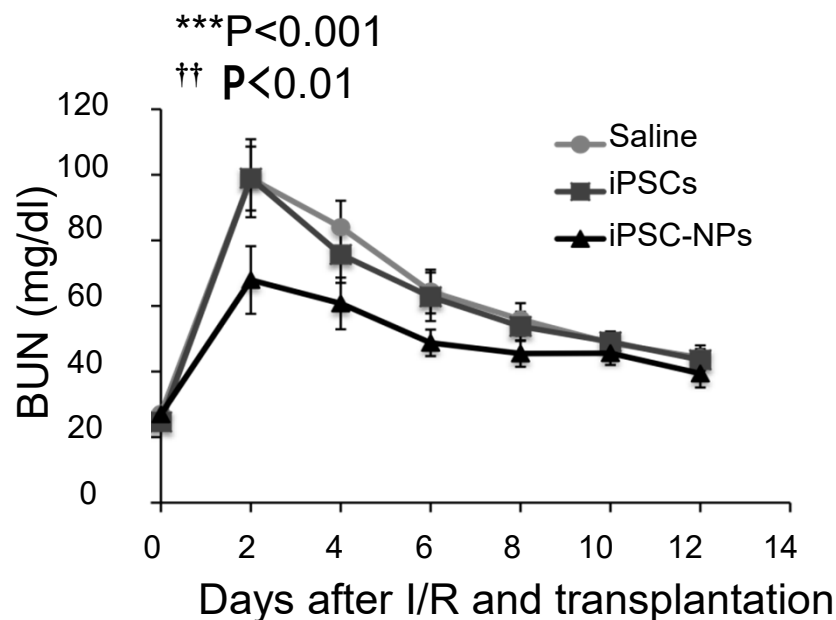
(PCT/JP2018/019886, 国際公開番号 WO 2018/216743)



ネフロン前駆細胞の移植は症状を軽減する

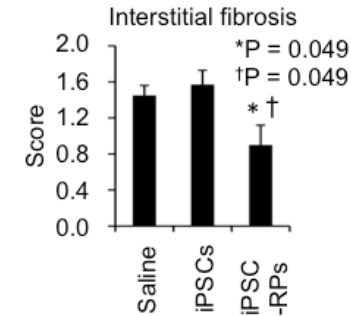
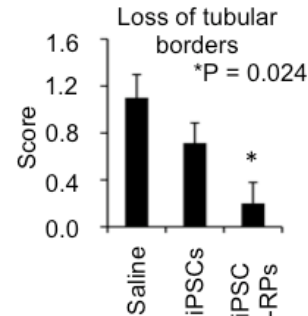
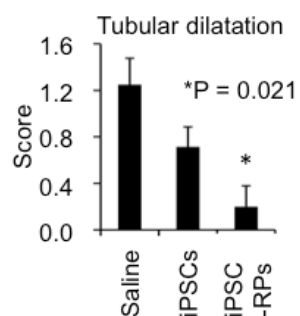
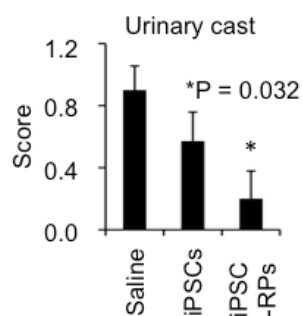
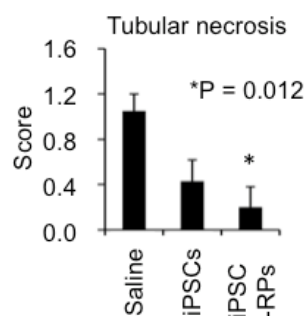
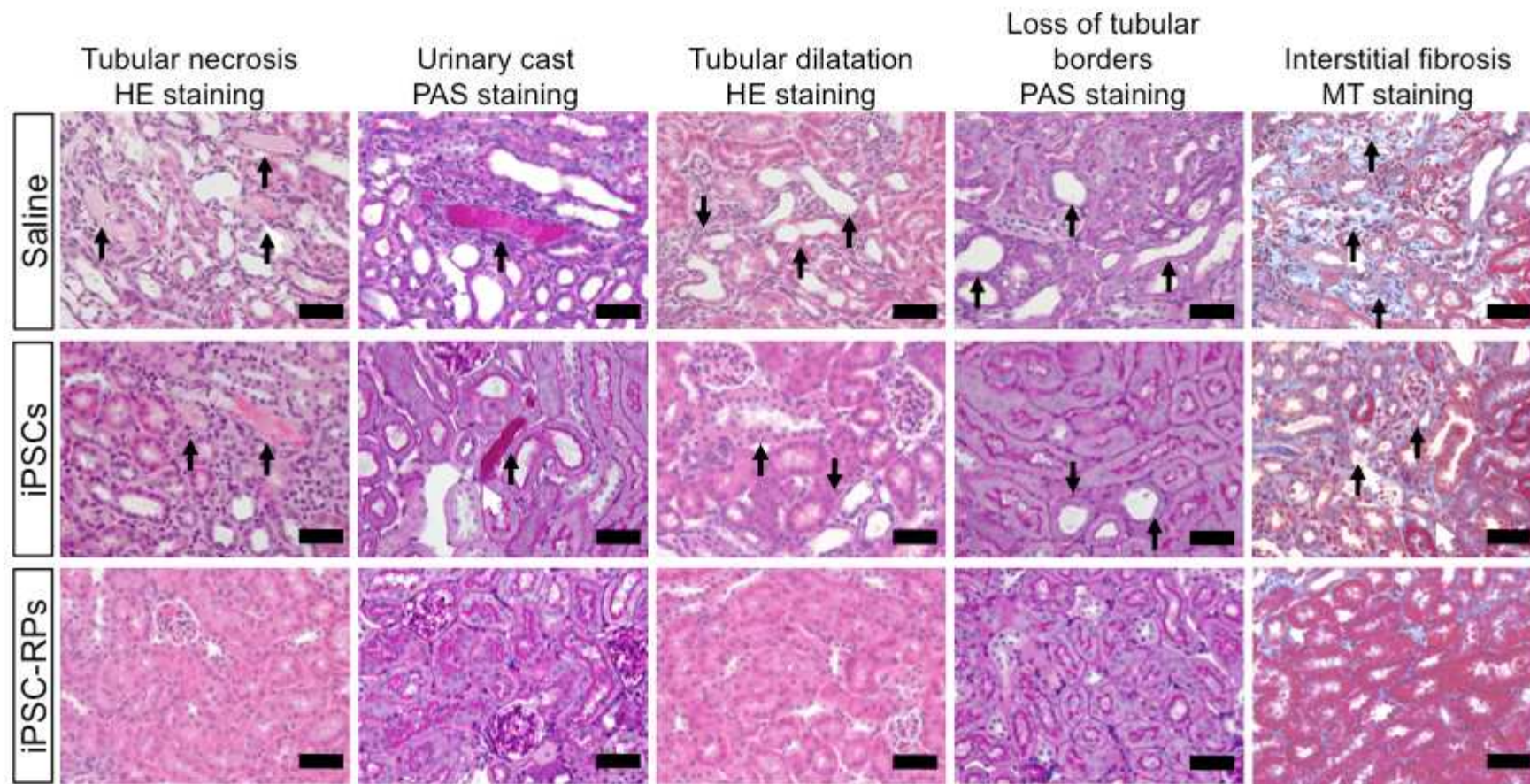


右腎摘 + 左30min虚血再灌流 (iPSCs、iPSC-RPsは 1.5×10^6 個を移植)



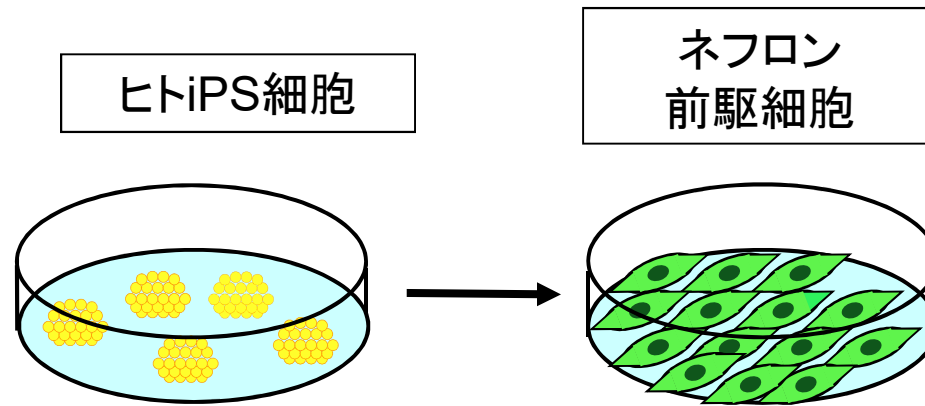
(Toyohara T., et al., Stem Cells Trans Med. 2015)

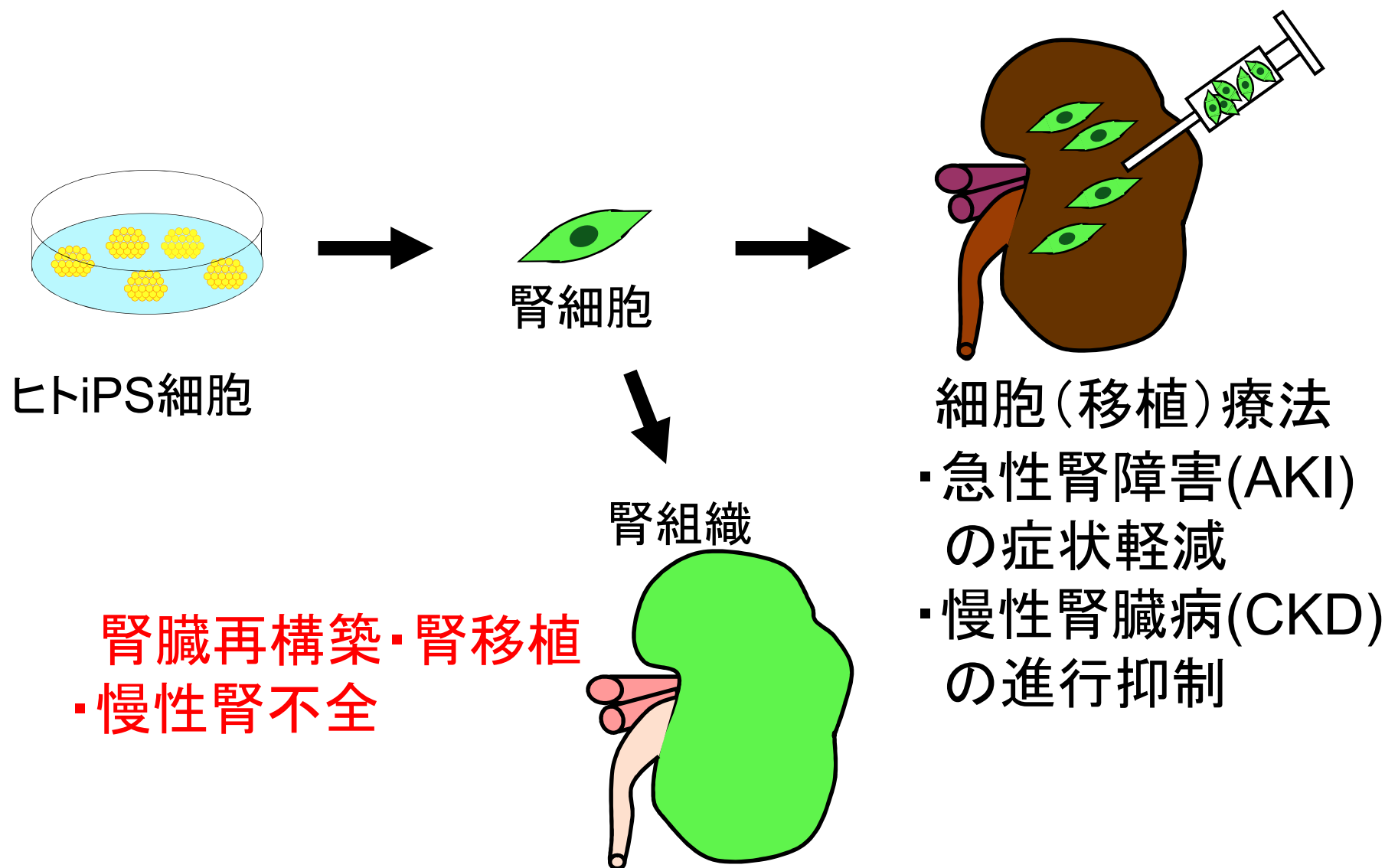
組織学的にも腎障害を軽減する



(Toyohara T., et al., Stem Cells Trans Med. 2015)

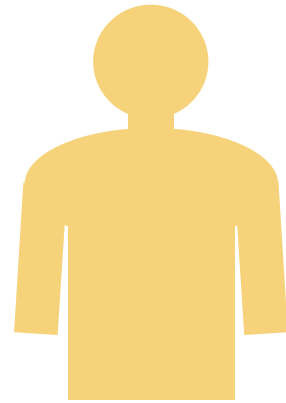
AKIからCKDへ展開する



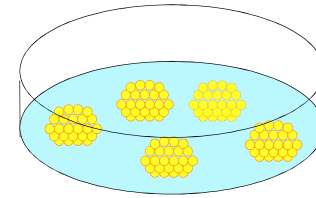
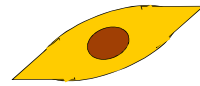


患者由来の疾患特異的iPS細胞を用いた

病態解析・治療薬開発研究



患者さん



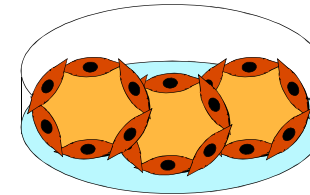
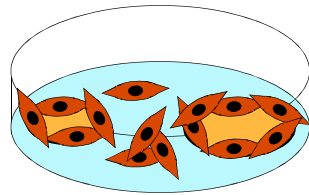
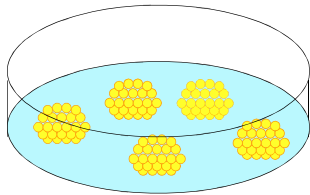
疾患特異的iPS細胞

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD)
Alport症候群

培養皿の上で病気(病態形成)を再現



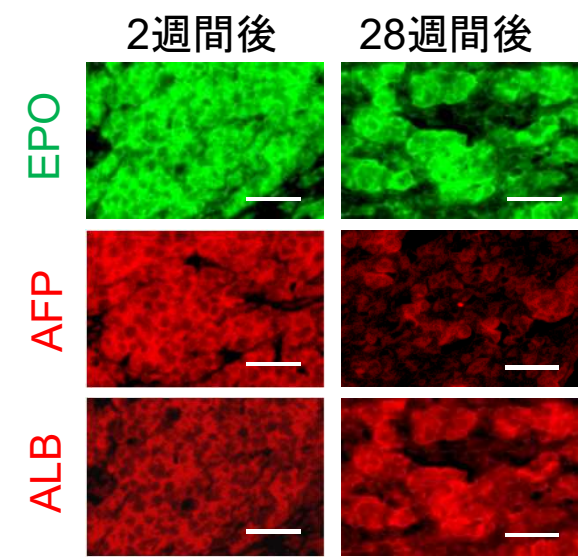
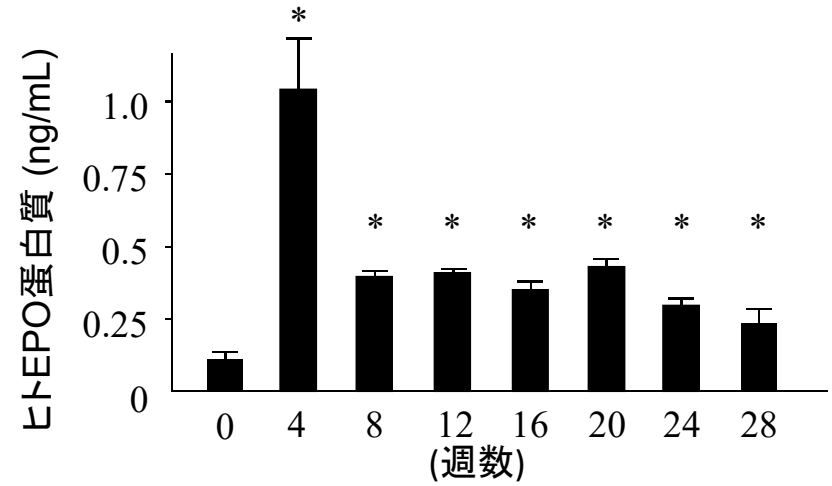
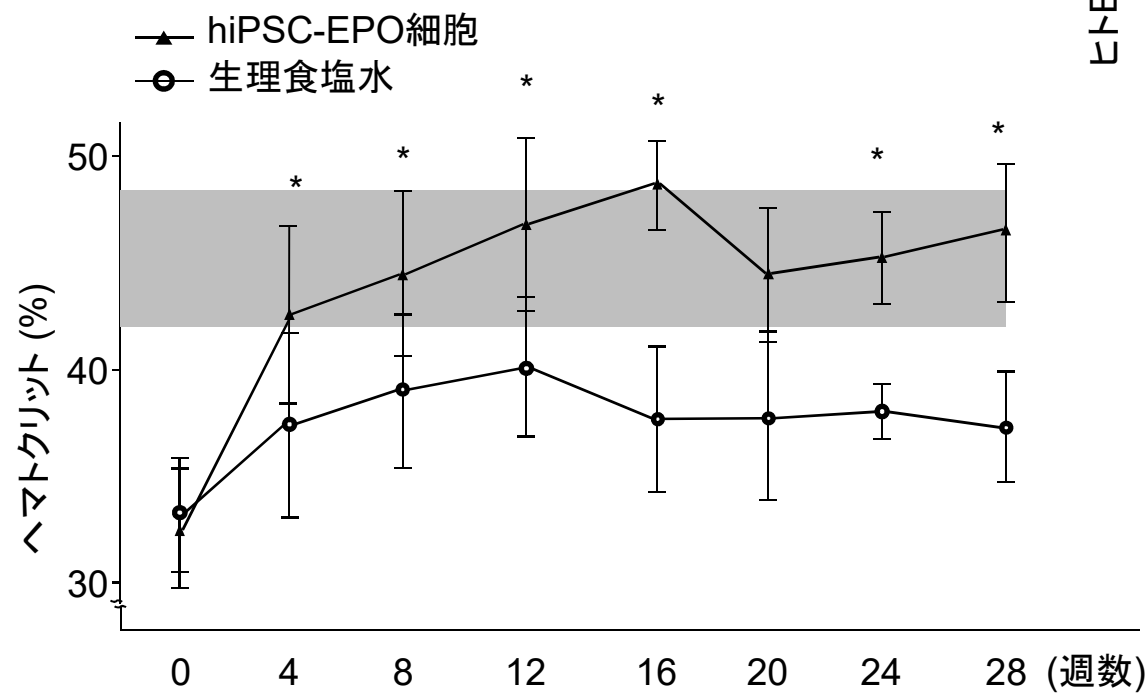
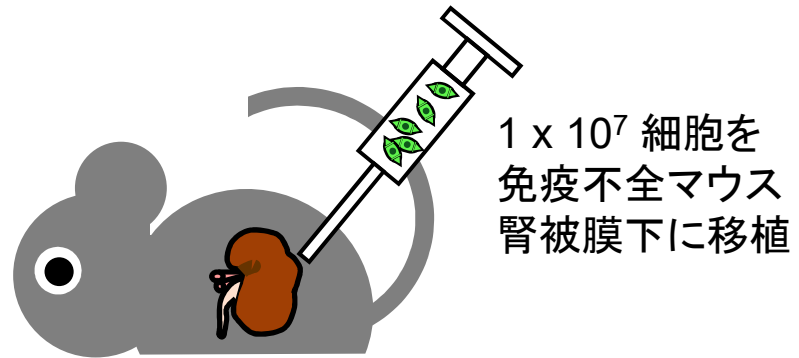
病態解析
治療薬開発



疾患特異的iPS細胞

罹患臓器へ分化誘導

ヒトiPS細胞から作製したエリスロポエチン (EPO)産生細胞の移植によって腎性貧血を治療できる



(Hitomi H, et al., Science Translational Medicine 2017;
特許第6112733号, US Patent No.9,334,475, EP Patent No.2837681)

(事業目標)世界初の腎臓病再生医療の開発

1. 腎臓病に対する細胞医療の開発

ヒトiPS細胞由来のネフロン前駆細胞の移植による急性腎障害(AKI)の症状軽減と慢性腎臓病(CKD)の進行抑制。

2. 腎臓オルガノイドの創薬応用の事業化

ヒトiPS細胞由来のネフロン前駆細胞から作製した糸球体、尿細管を含む腎臓オルガノイドを薬剤の有効性、代謝と安全性の評価に活用。

3. 中期的開発品

- ・腎臓臓器再構築医療。
- ・ヒトiPS細胞由来のエリスロポエチン(EPO)産生細胞の移植による腎性貧血に対する細胞医療。

従来技術とその問題点

- 一度障害を受けた腎臓の修復は困難で、かつ腎疾患に対する根治的な治療薬は存在しない。
- 腎疾患に対する再生医療（細胞療法）に適した細胞種は不明であり、未だ確立されていない。
- ヒトiPS細胞から発生過程を再現して高効率に腎臓のもとになるネフロン前駆細胞を分化誘導する方法は確立されていなかった。
- ヒトiPS細胞由来のネフロン前駆細胞から腎臓オルガノイドを簡便に作製することは困難であった。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 二次元培養法を用いてヒトiPS細胞からネフロン前駆細胞を80%以上の高効率にて分化誘導する方法を確立した。
- ヒトiPS細胞由来のネフロン前駆細胞から簡便に糸球体と尿細管を含む腎臓オルガノイドを作製する方法を開発した。
- 本分化誘導法にてヒトiPS細胞から作製したネフロン前駆細胞は2種の急性腎障害(AKI)モデルマウスへの細胞移植にて治療効果を示した。

想定される用途

- ヒトiPS細胞由来のネフロン前駆細胞を用いた慢性腎臓病(CKD)の進行を抑制する新規の細胞移植療法が開発できる。
- 腎臓オルガノイドを用いた腎疾患モデル、創薬系、薬剤腎毒性評価系の構築が期待される。
- 将来的には移植用の腎組織の再構築が期待される。

実用化に向けた課題

- 現在、安定した慢性腎臓病(CKD)マウスモデルの樹立を行っており、CKDに対する非臨床POCを得ることを行っている。
- 今後、細胞療法の事業化に向けて、ヒトiPS細胞からネフロン前駆細胞への大量生産を可能とするシステムの構築が必要である。
- 正確かつ低侵襲にヒトiPS細胞由来ネフロン前駆細胞をCKD患者の腎臓に移植するデバイスの開発が必要である。

企業への期待

- 社会問題となっているCKDに対して、ネフロン前駆細胞の細胞医療により進行を抑制できると考えている。
- バイオ製品の製造・品質管理技術を持つ企業との共同開発を希望。
- 腎臓病分野の製品を持つ企業、iPS細胞由来製品/再生医療等製品への展開を考えている企業には、本製品の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：中間中胚葉細胞から腎前駆細胞への分化誘導方法、および多能性幹細胞から腎前駆細胞への分化誘導方法
- 出願番号：PCT/JP2018/019886
- 出願人：京都大学
- 発明者：長船 健二、ほか

産学連携の経歴

- 2008-2011年度 JST戦略的創造研究推進事業
個人型研究(さきがけ)に採択
- 2013-2017年度 AMED再生医療ネットワーク
プログラム事業に採択
- 2019年- 大学発ベンチャーiRENAL社設立予定

お問い合わせ先

iPSアカデミアジャパン株式会社
ライセンス部 宮脇 茂樹

TEL 075-754-0625

FAX 075-761-3577

e-mail license@ips-ac.co.jp