

第17回麻布大学 生殖・発生工学セミナー

臓器再生・移植研究への遺伝子改変ブタの利用

長嶋 比呂志

明治大学バイオリソース研究国際インスティテュート 所長・教授

臓器移植は、末期臓器不全患者の救済において最後の砦とも言えるべき医療行為であるが、提供臓器の絶対的不足という大きな課題が存在する。その課題を解決する方策として、臓器再生や人工的な臓器作成の研究に期待が集まっている。多能性幹細胞を利用して機能的な臓器を作り出すという目標に対して、様々なアプローチが考えられる。現在我々が取り組んでいるのは、(1) ブタの体内の発生的空間を利用する臓器形成、(2) ブタ胎仔由来のヒト化臓器の作成と利用、(3) ブタの臓器を用いる異種移植、という3つの研究である。

(1)では、胚盤胞補完という初期胚の操作を用いる。具体的には、遺伝子操作により特定の臓器を欠損するブタを作り、そのブタのクローン胚に対してヒトの多能性幹細胞を注入してキメラ胚を作ることを目指している(Matsunari et al., 2013)。初期胚の段階で異種間のキメラ状態が起こり、その状態が胎仔期まで継続されれば、欠損するように仕組まれた臓器の形成過程が、外来性のヒト細胞によって置き換わることが期待できる。

(2)では、ブタ胎仔の臓器形成過程にヒトの多能性幹細胞を組み込ませるための胎仔操作や、部分的にヒトの細胞によって構築されたブタの胎仔臓器を *in vitro* あるいは *in vivo* で発達させることが研究の焦点となる(Matsumoto et al., 2012)。

(3)に関しては、遺伝子改変したブタの臓器をヒトへの移植に用いることを目指した研究が、我々を含む多くのグループによって長年進められてきた。ブタを臓器提

供者とする異種移植では、異種間の免疫拒絶反応の克服が、研究の焦点になる(Matsunari et al., 2012)。

以上のような研究は、臓器移植医療への応用を最終到達目標として、幹細胞生物学、組織工学、発生工学、再生医学などの技術や知識を駆使して遂行されている。このような研究を包括して、我々は「異種再生臓器移植」という概念を提唱している。本講演では、異種再生臓器移植研究の現状と課題について紹介する。

- H. Matsunari, H. Nagashima, M. Watanabe, K. Umeyama, K. Nakano, M. Nagaya, T. Kobayashi, T. Yamaguchi, R. Sumazaki, L. A. Herzenberg, H. Nakauchi, Blastocyst complementation generates exogenic pancreas *in vivo* in apancreatic cloned pigs. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110**, 4557-4562 (2013).
- K. Matsumoto, T. Yokoo, H. Matsunari, S. Iwai, S. Yokote, T. Teratani, Y. Gheisari, O. Tsuji, H. Okano, Y. Utsunomiya, T. Hosoya, H. J. Okano, H. Nagashima, E. Kobayashi, Xenotransplanted embryonic kidney provides a niche for endogenous mesenchymal stem cell differentiation into erythropoietin-producing tissue. *Stem Cells* **30**, 1228-1235 (2012).
- H. Matsunari, M. Watanabe, K. Umeyama, K. Nakano, Y. Ikezawa, M. Kurome, B. Kessler, E. Wolf, S. Miyagawa, H. Nakauchi, H. Nagashima, in *Xenotransplantation*, S. Miyagawa, Ed. (Intech, Rijeka, Croatia, 2012), pp. 37-54.