

研究課題名 間質前駆細胞誘導に基づくヒト腎臓高次構造の再構築

熊本大学・発生医学研究所・教授

にしなむら りゅういち

西中村 隆一

研究課題番号： 21H05050

研究者番号： 70291309

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 145,600千円

キーワード： 腎臓発生、iPS細胞、間質前駆細胞

【研究の背景・目的】

腎不全による透析患者数は33万人、医療費は年間1.5兆円に上る一方で、根治的治療法は存在せず、腎移植のドナーも圧倒的に不足している。腎臓は、ネフロン前駆細胞、尿管芽、間質前駆細胞という3つの前駆組織の相互作用によって形成される。私のグループはこれまでに、発生学的知見に基づいてマウスES細胞及びヒトiPS細胞からネフロン前駆細胞と尿管芽の試験管内誘導法（腎オルガノイド作製法）を報告してきた。そこで本計画では、3つ目の間質前駆細胞の誘導法を開発し、前2者と組み合わせることによって、分岐構造の周囲に機能ユニットが配置された腎臓本来の高次構造を再構築することを目的とする。これに際してマウスとヒトの種差を解明することによって、ヒトでこれを達成する。さらに移植によって血流・尿路を確保して成熟させ、尿を産生して排出するという腎臓機能をオルガノイドに獲得させることを目指す。

【研究の方法】

発生時期を追ってマウス腎臓のシングルセルRNAシークエンス(scRNA-seq)を行い、各段階で間質の亜集団に発現するマーカーやシグナル分子を同定済みである。これらの情報を元にマウスES細胞から間質前駆細胞を誘導する。それをES細胞由来のネフロン前駆細胞、尿管芽と組み合わせることによって、全てES細胞由来の腎臓高次構造を構築する。これがどの程度生体に近いかを再びscRNA-seqで解析することによって、間質前駆細胞の誘導法を改善していく。

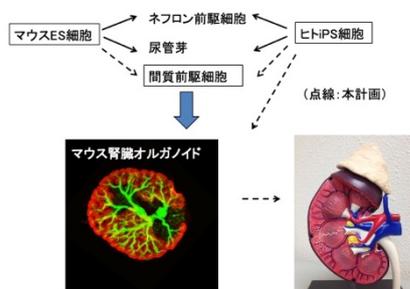


図1. 腎臓高次構造の再構築

次いでヒトiPS細胞からの間質前駆細胞誘導法を開発する。scRNA-seqによってヒト胎児期腎臓の細胞種と遺伝子発現が明らかになりつつあるので、これを基盤に腎臓内間質に分化する前駆細胞を誘導する。これをヒトiPS細胞由来のネフロン前駆細胞及び尿管芽と組み合わせることによってヒト腎臓の高次構造を構築する。

さらに尿管周囲の間質細胞の発生過程を解析することによって、もう一つの間質前駆細胞の誘導法を開発する。これらを組み合わせることによって、腎臓本来の高次構造とそこから外に伸びる尿管を再構築する。そして腎臓と尿管をホストに接続できる移植法を開発することによって、腎臓オルガノイドに尿を作って排出するという腎臓の基本的機能を獲得させる。

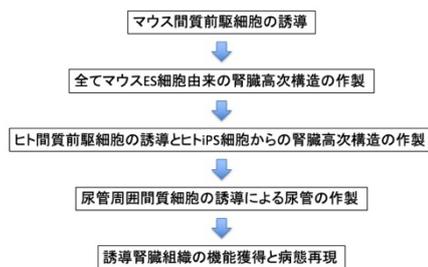


図2. 間質前駆細胞誘導に基づくヒト腎臓高次構造の再構築

【期待される成果と意義】

本計画は、ヒトの腎臓発生機構解明に貢献する。また既に先天性ネフローゼ症候群や多発性嚢胞腎の患者由来iPS細胞を用いて初期病態の再現に成功しているが(Stem Cell Reports 2018, J Am Soc Nephrol 2020)、現行のオルガノイドはネフロンのみあるいは尿管芽のみでかつ未熟なため、初期以降の観察が困難である。本計画によって遺伝性腎疾患のより後期の病態が再現・解明されれば、創薬の基盤となることが期待される。さらに、尿を産生して排出するという腎臓の基本的機能が獲得できれば、将来の移植医療に向けてのブレイクスルーとなる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Taguchi A and Nishinakamura R. Higher-order kidney organogenesis from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 21: 730-746, 2017.
- Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, Sharmin S, Ogawa M, Sasaki H, and Nishinakamura R. Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 14: 53-67, 2014.

【ホームページ等】

[http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya\\_top/kidney\\_development/](http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/kidney_development/)