

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 試験管内ネフロン誘導法に基づくヒト腎臓の病態解明と再構築

熊本大学・発生医学研究所・教授

にしなかわら りゅういち
西中村 隆一

研究課題番号： 17H06177 研究者番号： 70291309

研究分野： 腎臓学、発生生物学

キーワード： 腎臓発生、iPS細胞、ネフロン前駆細胞

【研究の背景・目的】

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。我々は以前に多能性幹細胞からネフロン前駆細胞を試験管内で誘導できることを報告した。そこで本計画は、マウス ES 細胞及びヒト iPS 細胞から、ネフロン前駆細胞に加えて尿管芽の誘導法を開発し、これを基盤にヒト遺伝性腎臓疾患の初期病態を解明するとともに、第3の前駆組織である間質前駆細胞も誘導して3次元腎臓組織を再構築することを目的とする。これらによってヒト腎臓発生学と呼ぶべき領域を開拓し、病態解明とともに、移植治療を視野に入れた腎臓作成に向けて大きく前進したい。

【研究の方法】

ヒト iPS 細胞からのネフロン前駆細胞誘導法を用いて糸球体を作成し、その成熟機構を明らかにするとともに、糸球体が障害される遺伝性腎臓疾患由来の iPS 細胞を使って病態を再現し、そのメカニズムを解明する。

尿管芽に関しては、マウス ES 細胞を使って誘導法を開発し、それをヒト iPS 細胞に応用して誘導法を調整する。それを遺伝性腎臓疾患に適用することで、病態を再現し、メカニズムを解明する。

さらにマウス ES 細胞から間質前駆細胞の誘導法を開発し、ネフロン前駆細胞、尿管芽との組み合わせ法を検討して、生体に近い腎臓構造を再構築する。これらの知見をヒトに応用して、3次元のヒト腎臓組織を作成することを目指す。

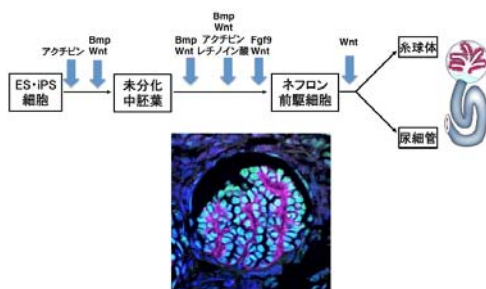


図1 試験管内で誘導された腎臓の糸球体

【期待される成果と意義】

本計画によって、入手が極めて困難なヒト胎児の腎臓組織が容易かつ頻回に回収できるため、ヒトの腎臓発生学が進展し、マウスとの違いを含めた新たな知見が生まれる可能性がある。また遺伝性腎臓疾患の病態再現・解明は、治療用化合物スクリーニングに向けた基盤となることが期待される。さらに3つの前駆組織を組み合わせることで、生体に近い腎臓構造の再構築が可能になれば、移植治療を目的とした腎臓の作成に向けた大きな前進となる。

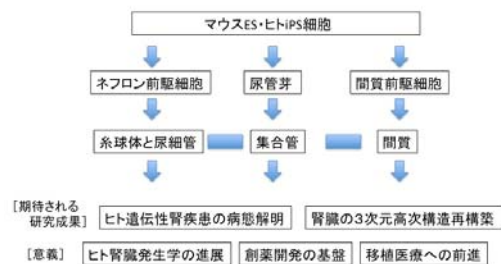


図2 期待される研究成果と意義

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sharmin S, Taguchi A, Kaku Y, Yoshimura Y, Ohmori T, Sakuma T, Mukoyama M, Yamamoto T, Kurihara H, and Nishinakamura R. Human induced pluripotent stem cell-derived podocytes mature into vascularized glomeruli upon experimental transplantation. *J Am Soc Nephrol* 27: 1778-1791, 2016
- 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

【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度 157,100千円

【ホームページ等】

http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/kidney_development/