

### 再生医療—腎再生（3）—

松本 啓／横尾 隆\*

Kei MATSUMOTO Takashi YOKOO

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科（教授\*）

#### はじめに

腎臓は解剖学的に非常に複雑な構造をとっており、再生医療のターゲットとすることが最も困難と考えられている臓器の1つである。尿を産生するだけでも生体の恒常性維持には重要な機能であるが、それに加えてレニンやエリスロポエチン、ビタミンDを介した内分泌的調整を担っており、多様な機能を有する腎臓を再生することは今まで不可能と考えられていた。

山中伸弥教授によるiPS細胞の発見が再生医療研究の世界を劇的に変革し、現在では多くの研究者が臓器再生の研究に注力している。腎臓領域においてもiPS細胞から腎前駆細胞、そしてネフロンや尿細管の一部を*in vitro*で分化誘導することにいくつかのグループが成功しており<sup>1)~3)</sup>、iPS細胞由来の腎組織が開発されるのもそう遠くない将来であるかもしれない。

しかし、文部科学省科学技術・学術審議会のiPS細胞研究ロードマップによると、腎臓におけるiPS細胞研究は他臓器と比較しても臨床研究に入るのが最も遅く、早期に実現すると考えても臨床研究が行われるのは2022年以降と考えられている<sup>4)</sup>。このように腎

臓の再生医療が実現しにくい要因の1つとして、腎の形態学的複雑性があげられる。腎の複雑な立体構造は、発生の段階で分化のシグナルが時間的・空間的に緻密なタイミングで幹細胞や前駆細胞に与えられることにより構築されるのである。現在、多くの研究グループがこの複雑な暗号を1つひとつ解読し、その成果を世に発表しているわけであるが、我々はその暗号を解読することなく、動物が胎仔の段階において自然に臓器を作る力を借りて、腎臓を新規に発生させてしまおうと研究を行っている。

機能的腎臓再生の手法として、iPS/ES細胞からの*in vitro*における腎臓再生やrenal organoidを用いた方法、脱細胞化による全腎臓再生やbioartificial kidneyなど種々の手法があげられるが、先の特集においてiPS細胞からの分化誘導は既に概説されているため、本稿では我々の手法を中心に機能的腎臓再生法について紹介することとする。

#### 胚盤胞補完法

受精後の初期胚である胚盤胞に、多能性幹細胞を注入すると、その幹細胞は胚発生に同調し、胚盤胞側の個体

#### KEY WORDS

1 腎臓再生

2 胚盤胞補完法

3 胎生臓器ニッチ法

4 間葉系幹細胞

5 エリスロポエチン産生組織

と注入した幹細胞側の個体の2系統の個体からなるキメラ個体が形成される。この現象を利用し、1993年にChenらは、リンパ球欠損マウスの胚盤胞にwild typeの正常ES細胞を注入することで、欠損した細胞をES細胞由来に置き換え、リンパ球の再生に成功した<sup>5)</sup>。この手法は胚盤胞補完法 (blastocyst complementation) と呼ばれる。近年、この手法を用いてKobayashiらは、膵臓欠損動物の胚盤胞に正常ES細胞を注入し、膵臓欠損を補うことで、膵臓再生に成功した<sup>6)</sup>。またMatsunariらは、膵臓欠損ブタを作製し、同様に健全なブタの胚細胞を注入する手法でブタの膵臓再生に成功している<sup>7)</sup>。つまり、欠損動物の胚を足場に、多能性幹細胞が欠損を補う形で臓器を再生することが示された。現在では、特定臓器欠損動物に注入する欠損異常のない正常幹細胞として、iPS細胞も利用可能であることが報告されており、腎臓領域では、腎臓欠損動物モデルとして*Sall1*ノックアウトマウス (*Sall1*<sup>-/-</sup>)を用いたiPS細胞からの腎臓再生の成功が報告されている<sup>8)</sup>。この報告によると、補完した胚盤胞は新生児まで成長させることができず、尿管芽由来部分や血管系、