

## 再生医療—腎再生（2）— ヒト多能性幹細胞を用いた腎臓誘導系 開発の現状

高里 実

Minoru TAKASATO

Murdoch Children's Research Institute（研究員）

### はじめに

1998年、Thomsonらによって、世界初のヒト胚性幹細胞（ES細胞）が樹立された<sup>1)</sup>。ES細胞は内胚葉、中胚葉、外胚葉の三胚葉のいかなる組織にも分化できる細胞、いわゆる「多能性幹細胞」である。この成果により、理論上、あらゆるヒトの臓器を試験管内で人工的に作製する道が開けた。ところが、ヒトES細胞は受精後4～5日目のヒトの受精卵を材料として樹立されることから、その作製には生命倫理上、重大な問題があった。そのため、多くの研究室ではマウスのES細胞を用いて、各臓器の分化誘導系の研究を進め、その知見を蓄えてきた。こうしたなか、2008年に高橋、山中らが、ヒトES細胞と同等の多分化能を持った、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）の樹立に成功する<sup>2)</sup>。これにより、幹細胞作製時の生命倫理上の問題、移植時の免疫拒絶反応の問題などに目処が付き、結果として現在、ヒト多能性幹細胞を用いた臓器誘導の研究が世界中で爆発的に進行している。勿論、腎臓組織の誘導も例外ではない。マウ

スES細胞を用いた誘導系の開発では、この10年の間、十分な腎臓組織を誘導することはできなかった<sup>3)</sup>。しかし近年になって、ヒト多能性幹細胞から腎臓前駆細胞を誘導した報告が相次いでいる。本稿では、これら最新の報告を紹介するとともに、腎臓誘導に関する今後の展望を考察する。

### 腎臓発生と腎臓誘導

臓器発生の正しい理解と、臓器誘導の開発とは表裏一体である。なぜなら、実際の臓器発生過程を試験管内で人工的に再現することで、目的の臓器を作製することができるからである。ヒト多能性幹細胞は、人体の発生過程で言うと、受精後9～12日目の胚盤葉上層（エピプラスト）に相当する。エピプラストは、内胚葉、中胚葉、外胚葉の三胚葉へと分化できる未分化な細胞集団である。それぞれの胚葉はその後いずれかの臓器に分化する運命を有し、例えば、内胚葉からは胃や腸、肝臓、膵臓が、外胚葉からは皮膚や神経、脳が発生する。腎臓は、心臓や血管、骨、筋組織などとともに、中胚葉系の臓器

### KEY WORDS

1 iPS細胞

2 分化誘導

3 腎臓

4 再生医療

5 オルガノイド

に分類される。中胚葉はさらに大きく3つの組織に分類され、それぞれ沿軸中胚葉、中間中胚葉、側板中胚葉と呼ばれる。沿軸中胚葉からは骨や筋組織、側板中胚葉からは心臓、そして中間中胚葉から腎臓が形成される。中間中胚葉は脊椎の両脇に2本、胎児の尾部（後部）から胸部（前部）にかけて発生する。マウスの胎児を用いた研究では、特に、前方の中間中胚葉からはウォルフ管と呼ばれる管組織が発生し、後部まで伸長することが分かっている。一方、後方の中間中胚葉からは後腎間葉細胞が発生し、伸長してきたウォルフ管と隣接する。次に、ウォルフ管の後腎間葉と隣接した部分が盛り上がり（発芽）、尿管芽を形成する。尿管芽は後腎間葉のなかへと侵入し、枝分かれを繰り返して、最終的に集合管と尿管へと発達する。逆に、尿管芽の侵入を受けた後腎間葉は上皮化し、ネフロン（近位・遠位尿細管、糸球体）へと発達する。つまり、ヒト多能性幹細胞から腎臓を作製する時、この2つの腎臓前駆細胞（尿管芽と後腎間葉）をまずは誘導することが必須となる。ここで表1に、現在までのヒト腎臓前駆細胞