

要 旨

腎不全による人工透析患者数は 32 万人、その医療費は年間 1.5 兆円を越えている。腎移植が腎不全の唯一の根治的治療だが、ドナー不足に悩まされている。このような現状の一方で、腎臓のような 3 次元臓器を作ることは極めて困難とされてきた。腎臓を作るには腎臓がどうやって発生するかを知ることが必要である。腎臓はネフロン前駆細胞と尿管芽という二つの前駆組織の相互作用によって形成され、前者から糸球体や尿細管というネフロン（腎臓の最小機能単位）が作られる。我々は、このネフロン前駆細胞の正しい起源を同定することによって、マウス ES 細胞及びヒト iPS 細胞からネフロン前駆細胞を経由して、糸球体および尿細管を形成することを報告した。ヒト iPS 細胞由来のネフロン前駆細胞をマウスに移植すると、ヒト糸球体がマウス血管と接続し、糸球体上皮（ポドサイト）の成熟も進んだ。これらの技術を応用して、患者由来の iPS 細胞から腎臓組織を誘導し、遺伝性腎疾患の初期病態を再現することも可能になっている。しかしネフロン前駆細胞から形成される多数の糸球体や尿細管は連結されておらず、腎臓本来の高次構造を再現できていなかった。我々は、もう一つの腎臓前駆細胞である尿管芽の発生を詳細に解析することによって、その試験管内誘導に成功した。さらにマウス ES 細胞から誘導した尿管芽とネフロン前駆細胞を胎仔由来の間葉細胞と凝集させると、多分岐した集合管の周囲に糸球体と尿細管が配置された、複雑な高次構造をもつ腎臓が再構築できた。ヒト iPS 細胞からも同様の方法で尿管芽の誘導が可能であった。このように、複数種の前駆細胞を別々に誘導して組み合わせる方法は、複雑な臓器構造の再構築に極めて有望である。これらの誘導法開発に至る原理を解説し、今後の課題を議論したい。

参 考 文 献

- 1 Yoshimura Y, Taguchi A, Tanigawa S, Yatsuda J, Kamba T, Takahashi S, Kurihara H, Mukoyama M, and Nishinakamura R. Manipulation of nephron-patterning signals enables selective induction of podocytes from human pluripotent stem cells. *J Am Soc Nephrol* 30(2):304-321, 2019.
- 2 Tanigawa S, Islam M, Sharmin S, Naganuma H, Yoshimura Y, Haque F, Era T, Nakazato H, Nakanishi K, Sakuma T, Yamamoto T, Kurihara H, Taguchi A, and Nishinakamura R. Organoids from nephrotic disease-derived iPSCs identify impaired NEPHRIN localization and slit diaphragm formation in kidney podocytes. *Stem Cell Reports* 11(3): 727–740, 2018.
- 3 Taguchi A and Nishinakamura R. Higher-order kidney organogenesis from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 21(6):730-746, 2017.
- 4 Tanigawa S, Taguchi A, Sharma N, Perantoni AO, and Nishinakamura R. Selective in vitro propagation of nephron progenitors from embryos and pluripotent stem cells. *Cell Rep* 15(4):

801-813, 2016.

- 5 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(6): 1778-1791, 2016.
- 6 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(1): 53-67, 2014.