

ー千里ライフサイエンス新適塾ー
「難病への挑戦」第24回会合

「試験管内で腎臓を創る」

講師 西中村 隆一（にしなかむら りゅういち）
熊本大学 発生医学研究所
腎臓発生分野
教授

日時 2015年11月2日（月） 18:00～20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 8階 801・802号室 （18:00～19:00）
懇親会 7階 701号室 （19:00～20:00）

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

菊池 章（大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授）

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階
E-mail : dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001
<http://www.senri-life.or.jp>

試験管内で腎臓を創る

熊本大学 発生医学研究所
腎臓発生分野
教授 西中村 隆一

腎不全による人工透析患者数は増加する一方で 31 万人となり、その医療費は年間 1 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。腎臓を創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。腎臓は後腎間葉と尿管芽という二つの胎児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。我々はカエル及びマウスを用いて、後腎間葉に発現する核内因子 **Sall1** が腎臓発生に必須なこと、後腎間葉中に **Sall1** 陽性の多能性ネフロン前駆細胞が存在することを報告した。このネフロン前駆細胞は発生初期の中間中胚葉に由来するとされてきた。しかし我々は、ネフロン前駆細胞が実は胎児後端部に存在する特殊な細胞集団に由来することを見いだした。そこで、マウス胎仔からこの細胞集団を採取し試験管内で培養することによって、ネフロン前駆細胞まで分化誘導することに成功した。これは **Wnt** による後方化、アクチビンとレチノイン酸による系譜選択、そして **Fgf9** による成熟の 3 ステップからなるものである。これをもとに、マウス **ES** 細胞からネフロン前駆細胞を誘導する計 5 ステップの培養法を確立した。このネフロン前駆細胞は **Wnt** による刺激によって、試験管内で多数の糸球体および尿細管を形成することができた。さらにヒト **iPS** 細胞からも、ほぼ同じプロトコルを用いて、3 次元の糸球体および尿細管構造を高効率に誘導することに成功した。18 年を費やして得られたこれらの成果は、試験管内でのヒト疾患の病態再現に貢献するとともに、多能性幹細胞から腎臓そのものの構築につながることを期待される。誘導したヒト糸球体のより詳細な解析も進んでおり、その最新知見を紹介する。しかし一方で、現時点で誘導できる腎臓組織は未熟で小さく、機能を持たない。これらの問題点を今後どう解決していくかについても議論したい。

【講師学歴/職歴】

1987 年 東京大学医学部医学科卒業
1993 年 米国 DNAX 研究所 客員研究員
1996 年 東京大学大学院医学系研究科 博士課程修了
2000 年 東京大学医科学研究所 客員助教授
2004 年 熊本大学発生医学研究センター 細胞識別分野 教授
2009 年 熊本大学発生医学研究所 腎臓発生分野 教授
2010 年 熊本大学発生医学研究所 副所長 兼任

【主な原著論文】

1. Tanigawa S, Sharma N, Hall MD, Nishinakamura R, and Perantoni AO. Preferential propagation of competent SIX2+ nephronic progenitors by LIF/ROCKi treatment of the metanephric mesenchyme. **Stem Cell Reports** 5: 435-437, 2015.
2. Recuenco MC, Ohmori T, Tanigawa S, Taguchi A, Fujimura S, Conti MA, Wei Q, Kiyonari H, Abe T, Adelstein RS and Nishinakamura R. Non-muscle myosin II regulates the morphogenesis of metanephric mesenchyme-derived immature nephrons. **J Am Soc Nephrol** 26: 1081-1091, 2015.
3. Kanda S, Tanigawa S, Ohmori T, Taguchi A, Kudo K, Suzuki Y, Sato Y, Hino S, Sander M, Perantoni AO, Sugano S, Nakao M, and Nishinakamura R. Sall1 maintains nephron progenitors and nascent nephrons by acting as both an activator and a repressor **J Am Soc Nephrol** 25: 2584-2595, 2014.
4. 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.
5. Fujimoto Y, Tanaka SS, Yamaguchi YL, Kobayashi H, Kuroki S, Tachibana M, Shinomura M, Kanai Y, Morohashi K, Kawakami K, and Nishinakamura R. Homeoprotein Six1 and Six4 regulate male sex determination and mouse gonadal development. **Dev Cell** 26: 416-430, 2013.
6. Sakaguchi M, Sharmin S, Taguchi A, Ohmori T, Fujimura S, Abe T, Kiyonari H, Komatsu Y, Mishina Y, Asashima M, Araki E, and Nishinakamura R. The phosphatase Dullard negatively regulates BMP signalling and is essential for nephron maintenance after birth. **Nat Commun** 4: 1398, 2013.