

ラットに別のマウスの多能性幹細胞からなる腎臓を作る

腎臓移植は、腎不全患者に対する有効な治療法であるものの、慢性的なドナー不足となっているのが現状です。問題解決へ向けて、現在世界的に試験管内でヒト人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) から腎臓を作ろうと試みられていますが、立体的、かつ移植に適したサイズの腎臓を作製するまでには至っていない。

今回、自然科学研究機構 生理学研究所は、東京大学や信州大学との共同研究によって、「異種胚盤胞補完法」という特殊な方法を用いて、腎臓が欠損したラットの体内に、マウスの胚性幹細胞 (ES 細胞) に由来する、マウスサイズの腎臓を作製することに世界で初めて成功した。今回の成果は、異種胚盤胞補完法により腎臓の作製が可能であることを科学的に示しており、この手法によってヒト腎臓が作製され、実際に移植医療の現場で実用される可能性を示している。

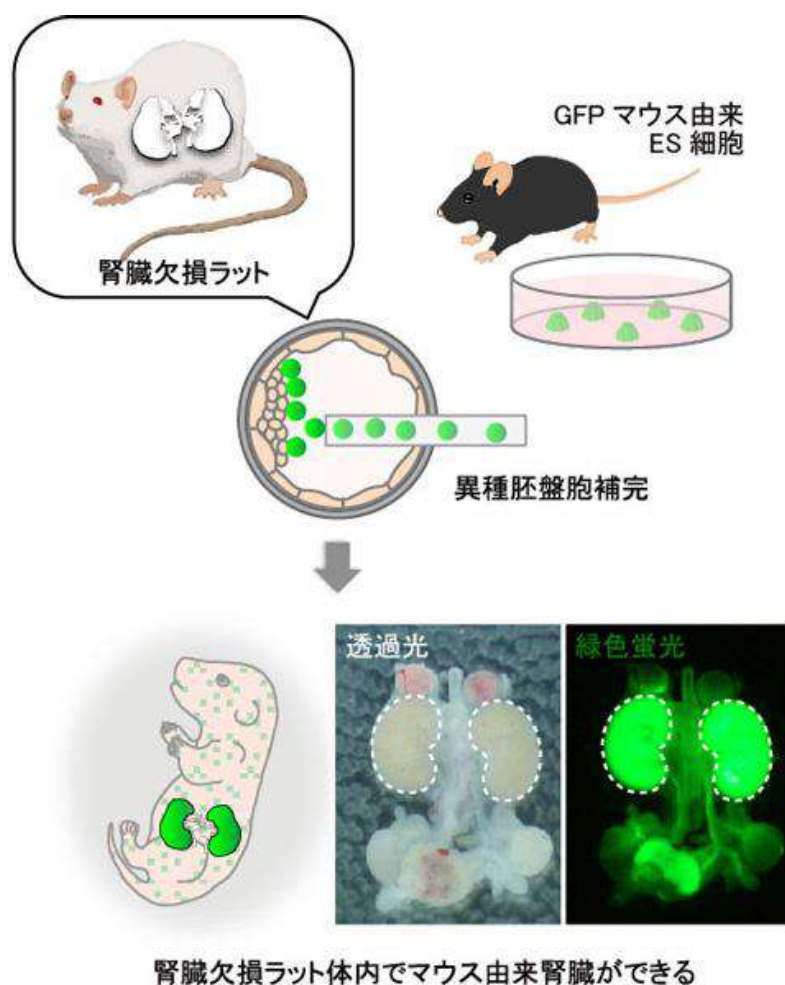


図 1 胚盤胞補完法の適用により腎臓欠損ラット体内にマウス E S 細胞由来の腎臓を作製

できた。図中の点線は腎臓を示す。

本研究結果は、2019年2月6日「Nature Communications」にオンライン掲載された。

これまで腎臓の作製に有効であった「異種胚盤胞補完法」によって、腎臓を欠損させたマウスの体内に、ラットの iPS 細胞由来の腎臓を作製しようとした先行研究は失敗に終わったが、なぜ失敗するのか、その理由すらよく分かっていなかった。今回研究グループは、ラットの ES 細胞を用いてマウスの胎仔の体内にラットの腎臓を作製する際、腎臓を構成する小器官であり、血液中の水分のろ過や、再吸収を行う腎小体の元となる「後腎間葉」がほとんど作られていないことを発見した。

一方で、ラット胎仔の体内の後腎間葉には、マウスの ES 細胞由来の細胞が、一定の割合で存在していた。つまり、マウス胎仔の体内では、ラットの ES 細胞由来の後腎間葉は作られないが、ラット胎仔の体内では、マウスの ES 細胞由来の後腎間葉が作られることが分かった。そこで研究グループは、腎臓を欠損させたラットの体内ならば、マウスの ES 細胞由来の腎臓が作製できるのではないか、と仮説を立てた。

研究グループは、腎臓を作る上で不可欠な *Sall1* 遺伝子が欠損したラットの受精卵にマウスの ES 細胞を数個注入し、ラットとマウス両方の遺伝情報を持つキメラ個体を作製した。そのような手順で「胚盤胞補完法」を行ったところ、腎臓が欠損したキメラ個体の体内に、マウス ES 細胞に由来する腎臓を作製（再生）することができた（図 1）。

マウスの ES 細胞から作製された再生腎臓の組織を詳しく解析したところ、ネフロンを構成する組織のうち、糸球体上皮、近位尿細管、ヘンレループ、遠位尿細管が、マウスの ES 細胞由来の細胞で構成されていました（図 2）。

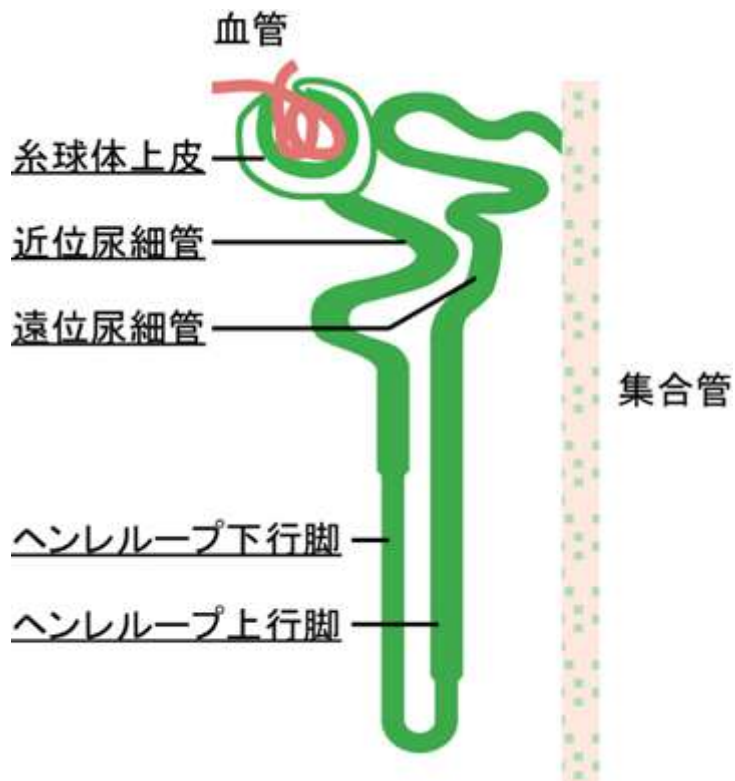


図2 再生腎臓の腎小体はマウスES細胞由来だった（緑の部分）。

しかし、糸球体の中の血管や、尿細管を取り巻く血管網、原尿を集める集合管、そしてネフロン同士の間を埋める間質組織は、マウスの細胞とラットの細胞が混在したキメラ状態だった。今後は、これらのキメラ状態のままとなっていた組織についても、多能性幹細胞由来の細胞で構成された組織になるよう、さらなる改良が必要だ。将来的に、全ての組織が多能性幹細胞由来の細胞で作製することができれば、免疫抑制剤を過度に使用しないで済む、より負担の少ない移植用ドナー腎を作製することにつながる。

文 JST 客观日本編集部

日文发布原文

<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20190206/index.html>