流れ

腎再生医療の実現を目指して

前嶋 明人^{1,2}

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学

2 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科教育研究支援センター医療開発医科学

文献情報

投稿履歴：

受付 平成27年 2月26日

修正 平成27年 3月10日

採択 平成27年 3月12日

論文別刷請求先：

前嶋明人

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

群馬大学大学院医学系研究科教育研究支援センター医療開発医科学

電話：027-220-8166

E-mail: amaesima@gunma-u.ac.jp

腎臓は尿を作るだけでなく、生体内の恒常性を維持する上で必要不可欠な臓器です。したがって、その機能障害は全身に影響を及ぼします。現在、日本では慢性腎臓病の方が約1,300万人（成人の8人に1人）存在すると推定されており、約30万人の腎不全患者さんが透析治療を受けています。しかし残念ながら、現時点で腎不全の進行を遅らせる有効な治療法はありません。この問題をなんとか解決したいという思いから、私はこれまで「再生医学」に関する研究に従事してきました。本稿では、その内容の一部をご紹介します。

腎発生／再生制御因子：アクチビン

私は群馬大学医学部（平成6年）を卒業後、第三内科（成清卓二教授）に入局し、腎臓専門医を目指して臨床研修を始めました。元々研究にも興味があり、平成9年から群馬大学生体調節研究所の小島至教授のご指導のもと、大学院生として基礎研究を開始しました。当時研究室の中心テーマは「分化誘導因子アクチビンの多様な生理作用」でした。そこで腎臓内科医である私は「腎臓におけるアクチビンの生理作用」を解析することになり、最初は腎臓の発生メカニズムに注目して検討しました。変異アクチビン受容体遺伝子改変マウス、MDCK細胞を用いた*In vitro*尿細管形成モデル、胎生腎の器官培養システムなどを用いた結果、ア

クチビンは腎臓の発生、特に尿細管の分岐・延長を抑制する因子であることが分かりました。

さらに「腎臓の再生」にテーマを移して研究を進めました。腎臓は障害を受けても、自然に回復する能力が備わっており、臨床的には急性腎不全がその一例です。障害により尿細管壊死に陥っても、生き残った細胞が増殖・遊走・分化し、新たな尿細管が再構築されます。ラット虚血・再灌流障害急性腎不全モデル^{2,3}や培養尿細管細胞⁴を用いた解析から、アクチビンは尿細管再生においても内因性抑制因子として機能することが判明しました。強力な腎線維化促進作用⁵を発揮することから、アクチビンは腎疾患の進行抑制を考慮する上で有力な標的分子ではないかと考えています。

腎幹細胞／前駆細胞の同定

幸いにも、大学院時代に研究の基礎や考え方を学ぶだけでなく、様々な実験手技（培養実験、遺伝子実験、免疫組織染色など）を一通り習得することができました。そのおかげで「新しい仮説を立てて検証する」という作業がとて楽しくなり、次は誰も検証していないテーマに挑戦しようと考えました。当時、様々な臓器で幹細胞が同定され「腎臓にも幹細胞があるに違いない」と思い、その同定を試みました。着目したのは、組織幹細胞に共通した「細胞の分裂速

度が非常に遅い」という性質です。これは細胞分裂の際に起こりうる DNA 変異を最小限にするための仕組みと考えられています。そこで BrdU ラベリング法を用いて、このような性質を持つ細胞 (Slow-Cycling Cell) が腎臓に存在するかを調べました。Slow-Cycling Cell は、BrdU 標識を長期間保持することから、Label-retaining cell と呼ばれています。その結果、ラットの腎臓内、特に尿細管に存在することが分かりました。さらに急性腎不全モデルの回復過程において、この細胞は増殖 (再生) 細胞を供給する腎幹細胞的な役割を果たすことが明らかになりました。⁶ また、腎線維化の過程で Epithelial-mesenchymal transition (EMT) を起こすこと⁷も判明し、非常にユニークな細胞であることが分かりました。

平成 15 年から腎発生学で有名な Sanjay Nigam 教授 (カリフォルニア大学サンディエゴ校) のラボに留学しました。臓器再生は発生過程と非常に類似しており、腎再生研究をさらに進めるためには、腎発生学の知識が必要と考えたからです。留学中の 3 年間はあっという間でしたが、Slow-Cycling Cell の性質や特徴を発生学的な観点から解析し、この細胞の多分化能を証明することができました。⁸

現在進行中のプロジェクト

平成 18 年に帰国後、群馬大学生体統御内科学 (野島美久教授) のスタッフとして、臨床・教育・研究に従事しています。その後の解析から、腎幹細胞の数は加齢とともに減少することが分かりました。⁹ 臨床的に高齢者で腎障害後の回復が遅い理由は、この腎幹細胞数の減少が関与しているかも知れません。現在は、分裂速度の遅い細胞を GFP 標識することが可能な遺伝子改変マウスを用いて、腎幹細胞の増殖・分化様式、加齢との関わりを検討しています。最終的には、腎幹細胞活性化因子の同定を目指しています。また、培養細胞を用いた検討も行っており、「腎障害後の尿細管再生過程を *In vitro* で再現するヒト 3 次元尿細管誘導モデル」を確立しました。¹⁰ 尿細管細胞の増殖・分化を誘導する因子 (尿細管再生促進因子) の探索や創薬のための有用なツールになればと考えています。

腎再生促進因子の探索、腎幹細胞の同定、骨髄細胞 (造血幹細胞、間葉系幹細胞) を用いた腎再生治療など、我々以外にも国内外で数多くの研究グループが腎再生医学に関する研究を行っています。最近では、iPS 細胞から腎構成細胞への分化誘導に成功したという論文や脱細胞化 (Decellularization) した腎臓を鋳型とした使う技術、3D プリンターを利用した腎臓の再構築など興味深い知見が報告されていま

す。

「未来の医療」として期待されていた再生医療が現実味を帯びてきました。昨年、再生医療関連法案が承認・施行され、日本再生医療学会による再生医療認定医制度もスタートしました。法的にも整備され、再生医療関連の研究は益々加速するものと思われます。大学院生と一緒に試行錯誤しながら、腎再生医療を実現するにはどうすればよいかを日々考えています。

文献

1. Maeshima A, Nojima Y, Kojima I. The role of the activin-follistatin system in the developmental and regeneration processes of the kidney. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12: 289-298.
2. Maeshima A, Zhang YQ, Nojima Y, et al. Involvement of the activin-follistatin system in tubular regeneration after renal ischemia in rats. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1685-1695.
3. Maeshima A, Maeshima K, Nojima Y, et al. Involvement of Pax-2 in the action of activin A on tubular cell regeneration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2850-2859.
4. Maeshima A, Nojima Y, Kojima I. Activin A: an autocrine regulator of cell growth and differentiation in renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2002; 62: 446-454.
5. Yamashita S, Maeshima A, Kojima I, et al. Activin A is a potent activator of renal interstitial fibroblasts. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 91-101.
6. Maeshima A, Yamashita S, Nojima Y. Identification of renal progenitor-like tubular cells that participate in the regeneration processes of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3138-3146.
7. Yamashita S, Maeshima A, Nojima Y. Involvement of renal progenitor tubular cells in epithelial-to-mesenchymal transition in fibrotic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2044-2051.
8. Maeshima A, Sakurai H, Nigam SK. Adult kidney tubular cell population showing phenotypic plasticity, tubulogenic capacity, and integration capability into developing kidney. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 188-198.
9. Miya M, Maeshima A, Mishima K, et al. Age-related decline in label-retaining tubular cells: implication for reduced regenerative capacity after injury in the aging kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302: F694-702.
10. Miya M, Maeshima A, Mishima K, et al. Enhancement of in vitro human tubulogenesis by endothelial cell-derived factors: implications for in vivo tubular regeneration after injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301: F387-395.