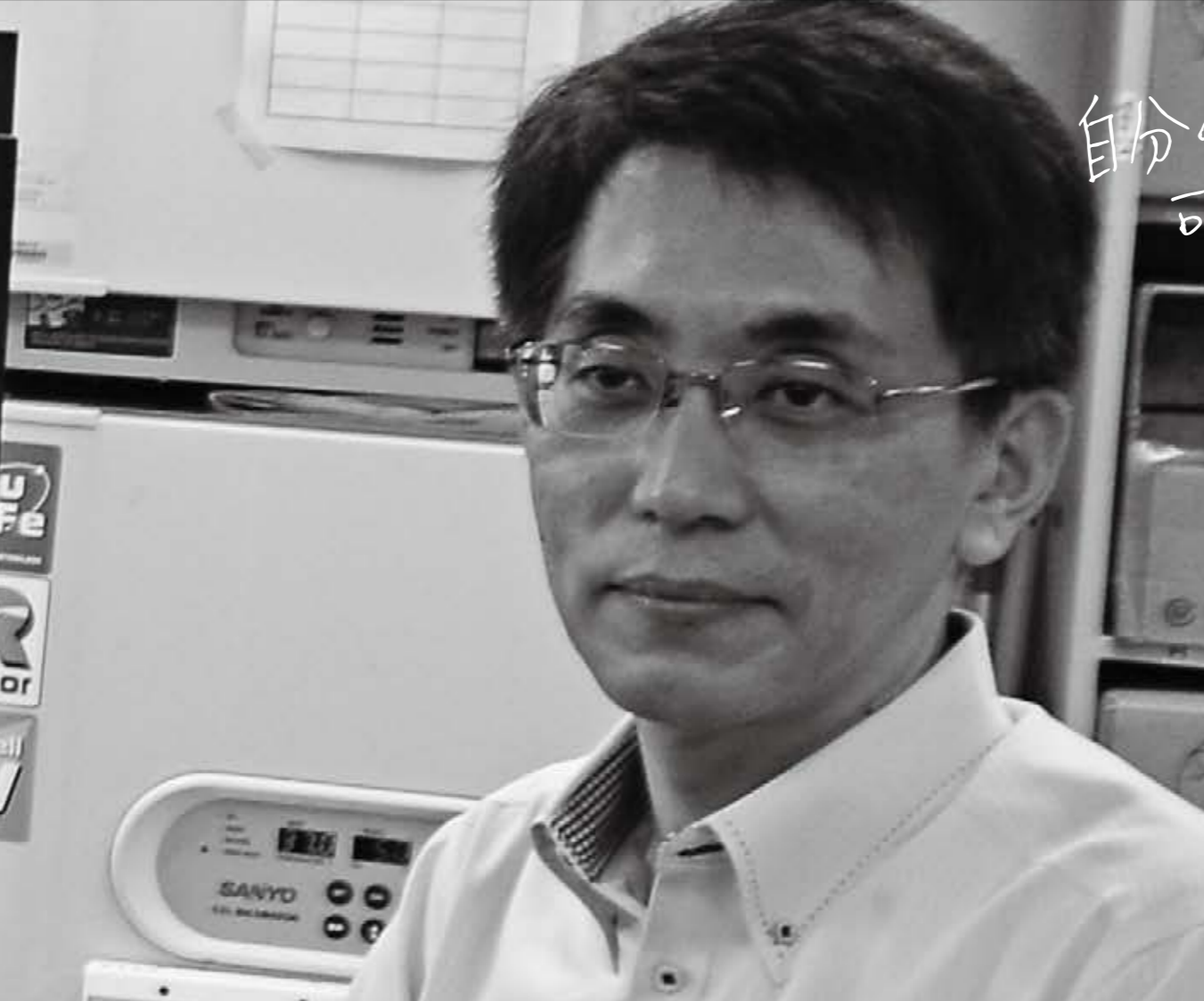


複雑な臓器、腎臓の発生解明に挑み続ける その開拓者魂が、 一つひとつの扉を開ける

もっとも複雑な臓器の一つと言われる腎臓。
その発生機構解明と再生は「夢物語」とも言われました。
しかし今、西中村隆一教授と研究室スタッフは、
その夢へ近づく、また一つ大きな扉を開けようとしています。



自分の常識を超える
可能性を試し!

教授
西中村隆一 にしなかむら りゅういち
ryuichi@kumamoto-u.ac.jp

Profile
東京大学医学部医学科卒業、同大学医学部附属病院、自治医科大学附属病院などで内科医として4年間勤務。1991年、東京大学医科学研究所で研究を開始。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、同大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教授に就任。2009年、熊本大学発生医学研究所教授、2016年から所長を兼任。

References
•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 Nishinaka R. Organoids from nephrotic disease-derived iPSCs identify impaired NEPHRIN localization and slit diaphragm formation in kidney podocytes. Stem Cell Reports 11: 727-740, 2018.
•Taguchi A and Nishinaka R. Higher-order kidney organogenesis from pluripotent stem cells. Cell Stem Cell 21: 730-746, 2017.
•Tanigawa S, Taguchi A, Sharma N, Perantoni AO, and Nishinaka R. Selective in vitro propagation of nephron progenitors from embryos and pluripotent stem cells. Cell Reports 15: 801-813, 2016.
•Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, Sharmin S, Ogawa M, Sasaki H, and Nishinaka 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.

Sall1の発見から10余年 いよいよ前駆細胞作製へ

西中村隆一教授のキャリアのスタートは腎臓内科医です。人工透析が必要となる多くの患者を診てきた経験から、腎臓発生の研究の道へと進んだのは1996年のことでした。

「カエルを使い、腎臓発生にかかわるたくさんの遺伝子を取り出すところからはじめ、約3年間、遺伝子解析を繰り返しました。腎臓の発生を明らかにし、再生につなげるなど「夢物語」と言われていた時代。それでもあきらめることなく一つひとつ歩を進め、2001年、ついに見つけたのがSall1遺伝子です。Sall1欠損マウスに腎臓が形成されないことを突きとめた西中村教授はその後、Sall1が多く存在する場所を見つけ、そこに腎臓のもととなる前駆細胞があるのではないかと推測。ES細胞からその前駆細胞をつくる実験がスタートしたのは、2006年のことでした。

「ところが、そこから先がなかなか進まない。2年間進展がないところに大学院生として入ってきたのが太口敦博君でした。太口先生(助教を経て留学中)へ「遺伝子改変マウスを準備して渡し、実験をしてもらっていたとき、予想外のことが起こりました」と西中村教授。太口先生は、「ここにはできないだろう」という「常識」から外れ、それまで捨てていた細胞を使って試したのです。するとそちらの方に腎臓の元となる前駆細胞が存在する可能性が出てきたのでした。

偶然であり必然 熊大だからこそその幸運

さらに、西中村教授いわく「20年も研究していれば、こんな幸運があつていいかもしれない」という出来事が起こります。太口先生が見つけた可能性を試すための遺伝子改変マウスは報告されておらず、新しくつくるには、1年半から2年という時間が必要でした。「困って、当時発生研にいた佐々木教授に聞いたら、なんと彼が持っていたんです。ラッキーとしか言いようがない出来事でした。熊本大学には生命資源研究・支援センターがあり、遺伝子改変マウスの作製および提供元としても長い伝統を持っています。「私たち発生研の研究者は、それも頼りにここで研究をしています。佐々木教授のところにあつたのは、偶然であり必然とも言えますね」と西中村教授は語ります。

2012年9月、西中村教授らはいよいよ、世界初となる、マウスのES細胞から腎臓の組織作製に成功。そして1年足らずでヒトのiPS細胞を使って腎臓の組織をつくることにも成功し、論文が発表されました。「あれは、これまでの私の研究者人生の中で一番幸せな瞬間でした」と当時を振り返ります。

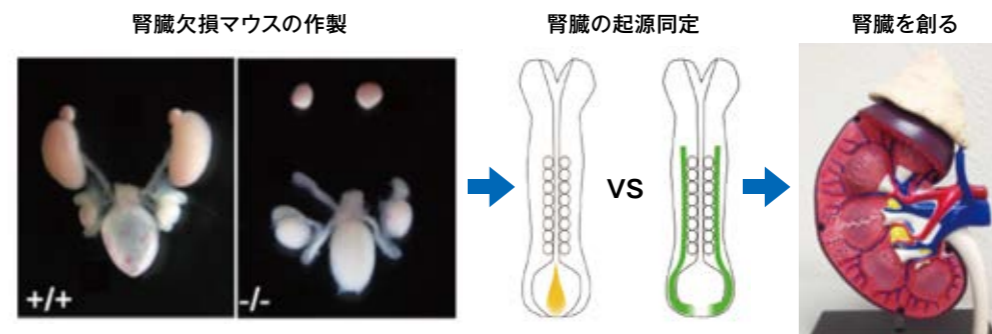
愚直なまでの研究姿勢に “正解”はやってくる

「若い人はいいですね、くじけない」と西中村教授。「ここまで試さなくても、と思うようなことも試してくれる。ちょっと試すだけでもものすごい労

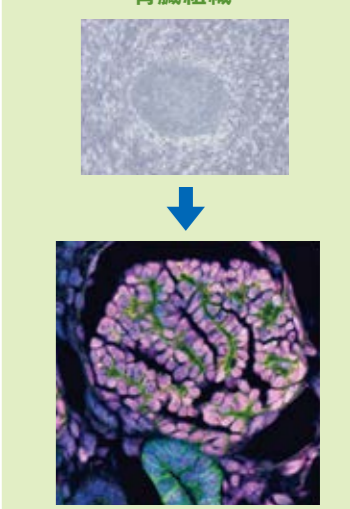
力がかかるものなのに。概して、少し知識が増える」と、この可能性が一番高いだろう”と置いていわゆる“常識外”を試さなくなりがち。でも、常識の外に正解があることも往々にしてある。発生研の学生たちはその“常識外”にもチャレンジしています。「自分の想像を超えるような可能性を、徹底的に試してくれた」と、西中村教授は太口先生の仕事を評します。「私の恩師の口癖は、“パイオニアであれ”。野球で言えば、大リーグへの道を拓いた野茂のような存在です。そして太口君をはじめ、後に続く多くの研究者たちは、きつとイチローのような存在になるでしょう。お互いに“世界”と競争し合うことで、サイエンスが進み、患者さんの望みがより早く実現することを願っています」。

とはいえ、腎臓はとても複雑な臓器。4つの部分に分かれていると考えられ、「今回できたのは、中でも難しい部分です。でも、まだあと3つあって、4つ目が血管です。腎臓は、血管が入り、血液が尿となって出ていくという機能がなければなりません」。患者さんに応用できるのはまだ先ですが、「道筋はつけた」と西中村教授。「1打数1安打なら失敗はないけど、つまらない。10打数3安打の方が正解に当たる。研究には、そんな姿勢が大事です。これからの研究者へ、そして自らも奮い立たせるように、力強く語ってくれました。

発生の理解に基づいた腎臓の再構築 [発生医学研究所 腎臓発生分野]



ヒトiPS細胞から誘導した 腎臓組織



Teaching Staff

准教授
小林 明雄 こばやし あきお
現在の主な腎臓病治療法である透析や腎移植は、患者の皆様とご家族にとって甚大な負担となっています。iPS細胞由来の腎臓オルガノイドや遺伝子改変動物など多様なシステムを統合することで、より良い腎臓病治療と新しい生物学的知見への貢献を目指しています。

助教
谷川 俊祐 たにがわ しゅんすけ
腎臓を形成する前駆細胞は、腎臓を作り上げた後すぐに消失してしまいます。それが腎臓が再生しない理由の一つかもしれません。発生学を通して腎臓前駆細胞の性質を理解し、それらを人工的に体外で増やし、長期間の培養や凍結保存を実現化する研究を行っています。患者さんに負担のない新しい治療法の創出を目指しています。