

器官構築部門

腎臓発生分野 Kidney Development

もっとも複雑な臓器の一つ、腎臓 発生メカニズムの解明と再生を目指し 腎不全治療への新たな道を

数ある臓器の中でも、とても複雑と言われているのが腎臓。

腎臓は、いったん機能が落ちると元に戻ることはできません。

西中村隆一教授は腎臓発生の仕組みを明らかにし、再生を可能にする研究で腎不全治療への新たな道を拓くことを目指しています。

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後、同大医学研究所助手。同大医学研究所客員助教授を経て、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。2010年から副所長を兼任。

References

- Sakaguchi, M., Shamin, 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.
- Uchiyama, Y., Sakaguchi, M., Terabayashi, T., Inenaga, T., Inoue, S., Kobayashi, C., Oshima, N., Kiyonari, H., Nakagata, N., Sato, Y., Sekiguchi, K., Miki, H., Araki, E., Fujimura, S., Tanaka, S.S., and Nishinakamura, R. Kif26b, a kinesin family gene, regulates adhesion of the embryonic kidney mesenchyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107: 9240-9245, 2010.
- Fujimura, S., Jiang, Q., Kobayashi, C., and Nishinakamura, R. Notch2 activation in the embryonic kidney depletes nephron progenitors. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21: 803-810, 2010.

遺伝子Sall1を指標に 腎臓再生を目指す

腎臓は複雑な臓器であるがゆえに、発生の仕組みを研究し再生を目指す研究者は多いとは言えません。「腎臓発生の研究を始めた当初は何をどうすればいいかも分からない状態で、手さぐりの毎日。カエルを使って約3年間遺伝子検索を繰り返し、ノックアウトマウスでの実験を経てようやく発見したのが、Sall1という遺伝子でした」と、研究を始めた当初の頃を振り返る西中村隆一教授。苦労して見つけたこの遺伝子は、腎臓の発生前に非常に重要な役割を果たしており、Sall1一つがなくなるだけで、腎臓がまったく形成されないことがわかりました。

さらに研究を進めると、腎臓が、もともとなる数種類の細胞集団から成り立っていることも判明し、腎臓発生が幹細胞学的な様相を帯びてきました。現在では、腎臓をつくるおおもとなる前駆細胞がSall1を非常に強く出していることや、Sall1以外の遺伝子も発見し、それらも腎臓発生に重要であることが分かっています。「腎臓発生のメカニズムを一つひとつ追いつ追いつながら、Sall1を指標として、ES細胞やiPS細胞から腎臓前駆細胞を誘導し、腎臓を再生させる研究も続けています」と語ります。

腎臓の成長に 不可欠な遺伝子も発見

Sall1の存在は明らかになっていましたが、その上流や下流にどんな遺伝子が存在するのか、Sall1が制御する標的となる遺伝子は何なのかは謎のままです。近年、西中村教授らの研究室では、Kif26bという遺伝子がSall1の直接の標的であることを発見。Kif26bがなくなっても、腎臓が形成されないことがわかりました。「これは7年もの間取り組んだ研究の成果。腎臓再生へ向けたさらなる一歩となりました」。

そして、さらなる発見がDullardという遺伝子です。「Dullardを欠損させたノックアウトマウスは、胎児の間は元気なのですが、生まれた時点から腎臓の細胞死が起こり穴があき始め、生後8週以内に死に至ります。つまり、腎臓の形成に重要な遺伝子Sall1に対し、Dullardは腎臓の維持に重要な役割を持つ遺伝子であることが明らかになったのです」。この研究結果は、2013年1月29日付の英科学雑誌ネイチャー・コミュニケーションズに掲載されました。「Dullardは、細胞死を起こすBMPという遺伝子などの働きを制御する役割を持っており、Dullard欠損のノックアウトマウスにBMPの働きを阻害する薬を打つと改善を示すことも分かっています」と西中村教授。今後、腎臓の発生だけでなく、維持や成長の仕組みが明らかにできれば、

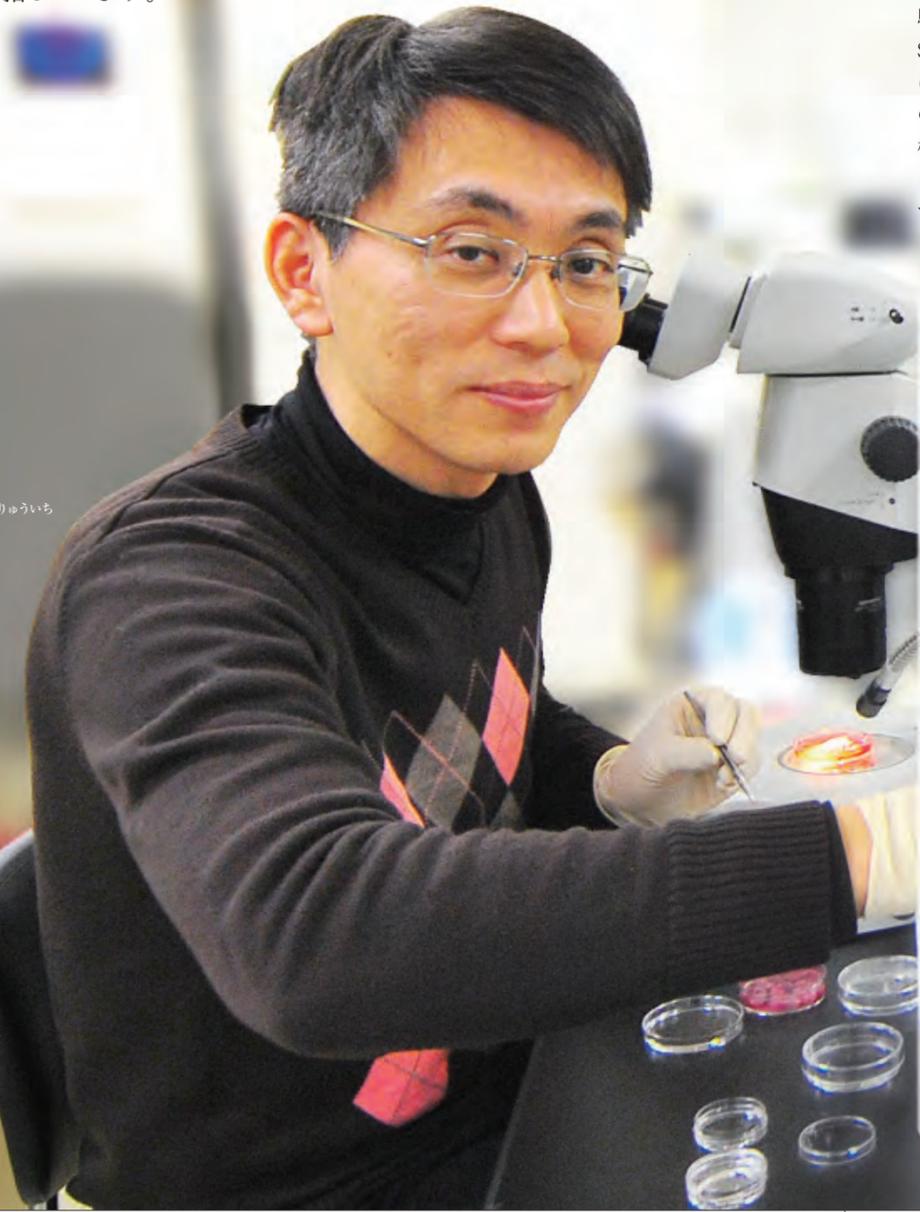
小児期の腎不全などの病気のメカニズム解明につながるという期待を寄せています。

失敗を恐れず、 “困難”に挑め

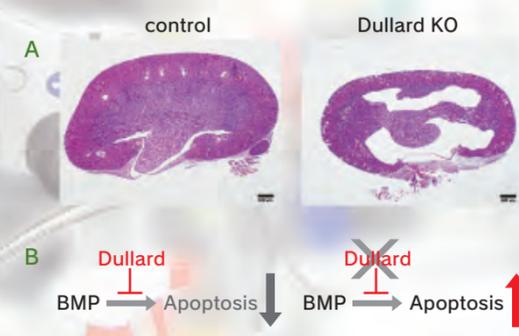
腎臓は、体内の老廃物を尿として体外に排出したり、体内の水分量を調節する重要な臓器であり、腎臓の働きが悪くなると生命の維持にも関わってきます。腎不全となった場合の主な治療法は現在のところ人工透析ですが、人工透析は腎機能を回復させる治療ではありません。

腎臓は再生が難しい臓器の一つとされており、また、腎臓の再生や維持のメカニズムが明らかになっても、臨床に応用されるまでにはさらに時間がかかります。「しかし、難しいからこそ腎臓発生をここまで深く掘り下げているラボは稀であり、オリジナリティーの高い研究に携わることができるのです」と西中村教授は言葉に力を込めます。

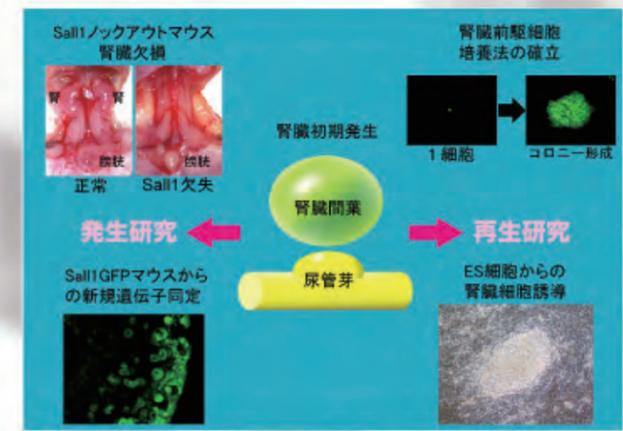
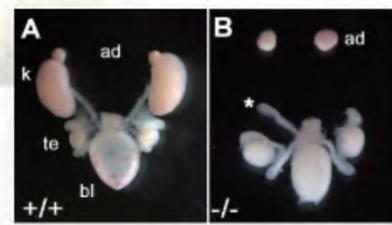
「若い研究スタッフは、アイデアを駆使している結果を出しています。自然は人知を超えているからこそ興味深いのであって、そこを科学で解き明かすためには、失敗を恐れずに進むことが大切。患者さんをはじめとした国民の皆さんの期待に応えられているか常に自分に問いかけながら、モチベーションを保って研究に動んでほしいと思います」とメッセージを送ってくれました。



Dullardノックアウトによる生後の腎臓の空洞化



Kif26bノックアウトによる腎臓の完全欠損



Teaching Staff



助教

田中 聡 たなか さとみ

マウス生殖細胞の形成や分化に関する研究、主にどのようにして次世代へと繋がる生殖細胞が作り出されるのか、それは、幹細胞や体細胞とはどのように異なるのか、この疑問に答えられるよう研究に取り組んでいます。また、有性生殖のもととなる雌雄の性差の構築に関する研究も進めています。