

疾患特異的 iPS 細胞を用いた遺伝性腎疾患の病態解明拠点

【 研究代表者 】 西中村 隆一

概要

発生医学研究所では、腎臓発生分野の西中村隆一 教授が中心となって、平成 29 年度から遺伝性腎疾患患者由来の人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を利用した難病研究を行っている。具体的には以下の2疾患の研究を行っている。1つ目はフィンランド型先天性ネフローゼ症候群：出生時から激しい蛋白尿を呈し、数年で腎不全に至る常染色体劣性の遺伝性糸球体疾患である。2つ目は常染色体優性多発性嚢胞腎：尿細管・集合管が拡張して嚢胞を形成し、腎不全に至る遺伝性尿細管疾患である。前者は子どもの、後者は主に大人の難病である。これらの原因遺伝子はわかっているが、細胞株や動物モデルを用いたこれまでの研究ではヒトでの病態再現はできていない。難病は患者数が限られるために生体試料（細胞、血液、DNA等）が少なく、このことが研究を行う上で大きな障害となっていた。この問題点を疾患由来のiPS細胞を作ることで解決したいと考えている。本研究の目標は、これら2つの遺伝性腎疾患由来のヒトiPS細胞から腎臓組織を誘導して発症初期の病態を再現し、疾患のメカニズムを解明し、さらに創薬に向けた研究を進めていきたいと考えている。

研究のテーマは大きく3つに分けられる。

- ①先天性ネフローゼ症候群のiPS細胞樹立と病態解明研究
- ②常染色体優性多発性嚢胞腎の樹立済みiPS細胞を用いた病態解明研究
- ③作製したiPS細胞を用いての難病の原因解明

研究概要

1) 先天性ネフローゼ症候群のiPS細胞樹立と病態解明研究

先天性ネフローゼ症候群症例を熊本大学が中心となって集積し、そのiPS細胞を樹立する体制を整備する。iPS細胞の樹立は、発生医学研究所幹細胞誘導分野（江良拓実 教授）の協力を得て行う。iPS細胞から糸球体を誘導し、蛋白濾過を司るポドサイト（糸球体上皮細胞）の異常を再現する。そして変異の違いによるポドサイト形成への影響と発症メカニズムを解明する。

2) 常染色体優性多発性嚢胞腎の樹立済みiPS細胞を用いた病態解明研究

常染色体優性多発性嚢胞腎に関しては既に京都大学（長船健二 教授）がiPS細胞を樹立済みである。これを熊本大学と共有して尿細管の最適な誘導法を開発する。そして変異の違いによる尿細管形成への影響と病態を解明する。

3) iPS細胞を用いた高度な病態解析技術の普及と腎臓領域の疾患解明・創薬研究

このように蓄積したiPS細胞株、樹立・維持条件、分化誘導法など高度な病態解析技術を広く研究者コミュニティに普及させ、腎臓領域の他の疾患の病態解明や創薬研究を進めていきたい。

樹立したiPS細胞株は、提供者を直接特定できない形にした上で理研バイオリソースセンター（茨城県つくば市）に寄託され、求めに応じて国内や海外の研究機関に配布される。

