

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム
(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine
The program for technological innovation of regenerative medicine

研究開発課題名： (日本語) 分化・成熟過程の人為的制御による再構築腎臓組織への機能賦与
(英語) Reconstitution of functional kidney tissues by manipulation of
differentiation processes

研究開発担当者 (日本語) 熊本大学発生医学研究所 教授 西中村 隆一
所属 役職 氏名： (英語) Kumamoto University, Institute of Molecular Embryology and Genetics,
Professor, Ryuichi Nishinakamura,

実施期間： 平成 28 年 11 月 21 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 糸球体成熟のためのマイクロデバイスの開発
開発課題名： (英語) Microdevice for glomerular maturation

研究開発分担者 (日本語) 東京大学 生産技術研究所 教授 竹内昌治
所属 役職 氏名： (英語) Tokyo University, Institute of Industrial Science, Professor,
Shoji Takeuchi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究開発の目的は、ヒト iPS 細胞由来腎臓組織の分化・成熟過程を人為的に制御することによって、作製した腎臓組織に機能を賦与することである。腎臓が発生するにはネフロン前駆細胞と尿管芽の二つが必須であり、前者からは糸球体が、後者からは集合管・尿管が形成される。我々は以前にヒト iPS 細胞からのネフロン前駆細胞誘導に成功したので、本計画ではまず iPS 細胞からネフロン前駆細胞を経由して糸球体細胞を誘導し、マイクロデバイス内に播種して過機能を試験管内で

再構築することを目指す。しかし iPS 細胞からネフロン前駆細胞への誘導には 14 日、そこから糸球体まで 10-20 日という長い時間がかかり、iPS 細胞の状態にも左右される。そこで誘導時間を短縮するため、FACS で純化したネフロン前駆細胞を 1 週間ほど未分化のまま維持できる培養条件を見出した。今後より長期の維持を可能にし、直接ネフロン前駆細胞から糸球体を誘導することでプロセスを簡便化したい。また現在ではネフロン前駆細胞から糸球体への誘導にマウス胎児脊髄を用いているので、この過程を化合物に置換することも試みている。一方、分担研究者の竹内昌司教授（東京大学 生産技術研究所）はマイクロデバイスの試作品を制作した。今後、誘導した糸球体細胞をこのデバイスに播種し、極性を保ったまま培養できるか、糸球体細胞に特徴的な過膜を再構成できるかを検討する。

本計画のもう一つの目標は、尿管芽を誘導し、尿管芽とネフロン前駆細胞と組み合わせてマウスに移植することによって、人為的な腎臓組織に機能を持たせることである。そのために、マウス胎児由来の尿管芽とネフロン前駆細胞を用いた再凝集法を開発したので、この検定系を使って尿管芽の誘導を目指す。またマウス胎児期腎臓を用いて移植法の検討を行い、高い生存率を達成することができた。今後、移植された尿管芽が分岐する条件を最適化し、iPS 細胞由来の腎臓組織移植に向けて準備を進める。

The purpose of this project is to confer functions to the human iPS cell-derived kidney tissues by manipulating the differentiation processes. The kidney develops through mutual interactions between the nephron progenitors and ureteric bud, which give rise to glomeruli and collecting ducts, respectively. We previously reported a protocol to induce iPS cells toward glomeruli by way of nephron progenitors. One of the aims of this project is to reconstitute functional glomeruli in vitro by seeding iPS cell-derived podocytes onto the microdevices. At present, it takes 14 days to induce iPS cells to nephron progenitors, and 10-20 more days from nephron progenitors to the glomeruli. To shorten these processes, we developed a method to maintain and expand the nephron progenitors for one week, and aim to achieve longer self-renewal. To further simplify the protocol, we also try to trigger differentiation of nephron progenitors by using chemicals instead of the spinal cord, which is routinely used at present. In addition, our collaborators developed a prototype microdevice for seeding glomerular podocytes. We plan to maintain their polarity and reconstitute the filtration function of glomeruli in vitro.

The second aim of this project is to induce and transplant the ureteric bud and reconstitute the functional kidney tissues in vivo. We developed a re-aggregation method of the ureteric bud and nephron progenitors, both of which were derived from mouse embryos. We also optimized transplantation techniques with high success rates. These achievements will serve as basis for induction and transplantation of the kidney tissues induced from mouse ES cells and human iPS cells.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
該当なし
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし
- (4) 特許出願
該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 再生医療実現拠点ネットワークプログラム
幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム
(英語) Research Center Network for Realization of Regenerative Medicine
The program for technological innovation of regenerative medicine

研究開発課題名： (日本語) 分化・成熟過程の人為的制御による再構築腎臓組織への機能賦与
(英語) Reconstitution of functional kidney tissues by manipulation of
differentiation processes

研究開発担当者 (日本語) 熊本大学発生医学研究所 教授 西中村 隆一
所属 役職 氏名： (英語) Kumamoto University, Institute of Molecular Embryology and Genetics,
Professor, Ryuichi Nishinakamura,

実施期間： 平成 28 年 11 月 21 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 糸球体成熟のためのマイクロデバイスの開発
開発課題名： (英語) Microdevice for glomerular maturation

研究開発分担者 (日本語) 東京大学生産技術研究所・教授・竹内昌治
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, Institute of Industrial Science, Professor,
Shoji Takeuchi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：熊本大学・発生医学研究所・西中村隆一 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし