
腎臓と老化—腎再生の可能性は？—

猪阪善隆

大阪大学大学院先端移植基盤医療学

<はじめに>

中医学では、「腎虚」とは、「老化が進行していること」を指すが、老化と慢性腎不全が極めて類似した表現型を示すことは、腎不全医療に携わる誰もが実感することである。また、近年同定された老化抑制因子 Klotho が腎尿細管で発現していることは、これを裏付ける証左でもある。逆に、腎臓の再生は老化を抑制しうる可能性もある。現在、多くの研究者が腎臓の再生を目指して研究を進めているものの、最も再生医療の困難な臓器の1つが腎臓であることは、衆目の一致するところである。腎臓は、非常に複雑な機能をもった臓器であるが、何より腎臓では、血管が単なる栄養血管ではなく、糸球体上皮細胞やメサンジウム細胞と協調して糸球体濾過という機能を担っている機能血管であるという事実が腎臓の再生研究を困難なものにしている。また、再生を考慮した場合、臓器の大きさも、大きなハードルとなる。再生医療には細胞の寿命（分裂可能回数）ということを常に考慮する必要があるからである。しかしながら、アンチエイジングをターゲットとした再生医療は、未来医療にとって不可欠であり、決して悲観的なものではないと筆者は考えている。本稿では、腎臓と老化の観点から、ES細胞・iPS細胞を用いた再生医療の可能性について、その展望と限界について考察したい。

<腎臓の再生医療と老化>

例えば、60歳の親の腎臓を30歳の子供に移植することは臨床的にしばしば経験するが、この場合、移植された腎臓はレシピエントの実年齢に比して30歳老化していると考えられる。移植腎生検を老化のマーカーである senescence-associated β -galactosidase(SA- β -gal) 染色で検討した報告¹⁾によると、移植腎の老化の程度は、ドナー年齢とのみ相関し、レシピエント年齢や拒絶反応の有無などとは相関しないという。腎機能の低下など、固体の生存に必要な生理機能の低下は、老化現象の一つである。日本腎臓学会慢性腎臓病対策小委員会の疫学調査によると、日本人では、GFR 60mL/min/1.73m²未満の慢性腎臓病患者の割合は、20歳以上の成人の約10%であると推定され、米国の慢性腎臓病患者数²⁾と比してもきわめて高い。高齢化に伴った慢性腎臓病患者数の増加は、臨床的にも極めて重要な問題であり、この点からも老化の観点から腎臓の再生医療を考えることも重要である。

<老化と Klotho >

最近、腎尿細管に高発現し、カルシウムホメオスタシスにも関与することが報告されていた³⁾ 老化抑制遺伝子 Klotho 遺伝子のトランスジェニックマウスが報告された⁴⁾。Klotho 蛋白

は、血中を循環するホルモンとして細胞表面のレセプターに結合し、インスリンや Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) のシグナルを抑制することが報告された。カロリー制限が、インスリンや IGF-1 のシグナル抑制を介して老化を抑制することが報告されているが⁵⁾、Klotho もまた同様の作用を有すると考えられる。尿細管の萎縮した透析患者では、老化したような臨床症候を示すが、これもまた Klotho が関与している可能性がある。このような観点から、Klotho あるいは他の抗老化因子の遺伝子導入に補充療法が抗老化医療に役立つ可能性がある。

<幹細胞と老化>

組織の再生能力の低下は加齢の特徴であり、これは組織特異的な幹細胞の老化が原因であると考えられる。ノッチシグナル伝達の消失に起因する骨格筋幹細胞の活性低下の結果、老化した筋肉では再生が障害されることが報告されており⁶⁾、幹細胞障害、例えば虚血再灌流障害などを起こさないことが、アンチエイジングを考慮するうえで重要である。最近、老化した幹細胞を若返らせることができたという興味深い報告がなされた⁷⁾。幼若マウスと老齢マウスが循環系を共有するように結合し、幼若マウスの血清に存在する因子に老齢マウスが暴露するような処置を行うと、ノッチシグナル伝達活性が回復し、幹細胞の増殖能・再生能が回復したという。この因子はいまだ同定されていないが、遺伝子工学的手法により、この液性因子を循環系に分泌させることが可能となれば、腎臓の幹細胞を若返らせ、再生能力を高めることが可能となると考えられる。

<老化とテロメア>

再生医療を考慮する上において、細胞自体の寿命（分裂可能回数）を考慮する必要がある。ES 細胞あるいは iPS 細胞は不死化している、もしくは寿命に至るまでの分裂回数が極めて長いと考えられているが、成人由来の細胞は生体外で培養した場合、ある程度は分裂するが比較的早い段階で分裂を停止する、すなわち寿命に達することが知られている。喜多村らは、尿細管 S3 セグメントからの腎臓尿細管前駆細胞単離を報告している⁸⁾。このような幹細胞あるいは前駆細胞の移植による再生医療は、腎臓の再生を考える上で非常に期待される方法である。しかしながら、この報告によると、前駆細胞は腫瘍化することはなかったものの、長期培養により染色体数が 66-71 本に増加していることが観察されており、不死化細胞は腫瘍化への第一歩を歩んでいる可能性は否定できない。

ヒト体細胞の分裂寿命の有限性は、細胞自身のもつテロメア短縮という性質によって決められていることが明らかとなっている。染色体の両端に存在するテロメアは、DNA 複製のたびに短縮していくが、そのテロメアが一定の長さに達すると細胞は分裂を停止し細胞老化の状態になる。一方、生殖系列の細胞はテロメア DNA が長いだけでなく、テロメア DNA を延長するテロメラーゼが発現し、分裂を繰り返してもテロメア DNA は短縮せず、不死化した細胞と考えられる。iPS 細胞はテロメラーゼ活性が ES 細胞と同様に高発現していることが報告されているが、一旦短くなったテロメア DNA が長くなるかどうか、今後検討すべき点である。血管内皮細胞老

化に伴う intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の発現亢進や endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) 活性の低下が、テロメラーゼ遺伝子の導入により抑制されることが報告されており⁹⁾、テロメラーゼ遺伝子導入あるいはテロメラーゼ発現細胞移植は再生医療にとって重要なツールとなる可能性が考えられる。

< iPS 細胞を用いた再生医療 >

腎臓を再生するには、個体内の臓器を再生する方法と、体外でクローン臓器あるいは組織を作成した後、体内に戻す方法とが考えられるが、現時点では、基本構築が少しでも残存するネフロンに働きかけて、解剖学的構築と機能を回復させるアプローチが現実的であり、幹細胞や前駆細胞あるいは骨髄細胞や Side Population (SP) 細胞、あるいは山中教授により報告された iPS 細胞の細胞移植が有効な手段となりうる¹⁰⁾。iPS 細胞については、当初問題であった腫瘍化などの安全性については、かなり克服されつつある^{11, 12)}。ただし、細胞移植を考える上で、移植のためのルート、移植時期など問題点はまだまだ多い。さらに、前述したような寿命・腫瘍化の制御が大きなハードルである。

一方、シート工学やバイオプリンティング技術の進歩、器官培養方法の開発などにより、クローン臓器あるいは組織の移植も現実のものとなりうるかもしれない。iPS 細胞を腎臓の構成細胞、あるいはその前駆細胞、さらにはクローン臓器まで分化させるとともに、老化抑制因子やテロメラーゼの遺伝子導入により、細胞の老化を抑制したり、細胞寿命を延長したりすることも有効な手段となりうる可能性がある。また、自殺遺伝子の導入により、より安全な再生医療が実現すると考えられる。

文 献

- 1) Ferlicot S, Durrbach A, Ba N, Desvaux D, et al. The role of replicative senescence in chronic allograft nephropathy. *Hum Pathol* 2003; 34: 924-928.
- 2) Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
- 3) Yoshida T, Fujimori T, Nabeshima Y. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1 α -hydroxylase gene. *Endocrinology* 2002; 143: 683-689.
- 4) Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005; 309: 1829-1833.

-
- 5) Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305: 390-392.
 - 6) Conboy IM, Conboy MJ, Smythe GM, Rando TA. Notch-mediated restoration of regenerative potential to aged muscle. *Science* 2003; 302: 1575-1577.
 - 7) Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005; 433: 760-764.
 - 8) Kitamura S, Yamasaki Y, Kinomura M, Sugaya T, et al. Establishment and characterization of renal progenitor like cells from S3 segment of nephron in rat adult kidney. *Faseb J* 2005; 19: 1789-1797.
 - 9) Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1541-1544.
 - 10) Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.
 - 11) Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Takahashi K, et al. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nature biotechnology* 2008; 26: 101-106.
 - 12) Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, et al. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science* 2008; 322: 949-953.