

## 論文の内容の要旨

氏名：大野 迪子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：常染色体優性多発性嚢胞腎患者の疾患特異的 iPS 細胞からの腎臓オルガノイドを用いた嚢胞形成の評価

常染色体優性多発性嚢胞腎（autosomal dominant polycystic kidney disease：ADPKD）の嚢胞形成のメカニズムは完全に解明はされておらず、個々の遺伝子変異との関連も明確ではない。近年 ADPKD 患者由来の人工多能性幹細胞（induced pluripotent stem cells：iPS 細胞）からの腎臓オルガノイドの樹立が報告されているが、その成熟度には未だ課題が残り、バソプレシン刺激による嚢胞形成の再現には至っていない。そこで本研究ではより成熟した腎臓オルガノイドの効率的な分化誘導方法を検討するとともに、ADPKD 患者由来の腎臓オルガノイドを作製しバソプレシンに対する反応性の評価を試みた。

まず健常人の末梢血単核球から iPS 細胞を樹立し、腎臓オルガノイドの分化誘導方法を検討した。樹立した腎臓オルガノイドにはネフロンを構成する各組織の遺伝子発現が確認され、糸球体様構造物が見られた。また免疫染色の結果、一部に管腔構造を呈する集合管様構造物の構築を確認した。さらに分化誘導した腎臓オルガノイドに対し未分化 iPS 細胞の除去処理を行った。

健常人由来 iPS 細胞で有用な分化誘導方法を検討したのち、ADPKD 患者 2 名（患者 1、患者 2）より樹立した iPS 細胞からも腎臓オルガノイドを作製し、バソプレシン刺激に対する反応性を評価した。健常人由来腎臓オルガノイドではバソプレシン刺激による嚢胞形成を認めなかった一方、2 名の ADPKD 患者由来腎臓オルガノイドではバソプレシン刺激により組織構造の変化を認め、その形態や発生様式は患者毎に異なっていた。患者 1 の腎臓オルガノイドではバソプレシン刺激により嚢胞形成を認めたが、患者 2 の腎臓オルガノイドでは嚢胞は形成されず、集合管上皮と思われる組織の異常増殖を認めた。2 名の ADPKD 患者はそれぞれ異なる *PKD* 遺伝子変異を有しており、こうした組織構造の変化の違いは個々の遺伝子変異を反映したものと考えられた。また患者 2 では細胞遊走や細胞分裂の極性の維持に関わる遺伝子変異が生じたために増殖上皮が極性を失い、嚢胞を形成しなかった可能性があると考えられた。

本研究では ADPKD 患者由来の iPS 細胞から分化誘導した腎臓オルガノイドを用いた実験系において、初めてバソプレシン刺激による反応性の評価に成功した。ADPKD 患者の嚢胞形成メカニズムにはかなりの heterogeneity があり、これは個々の患者の遺伝子変異に基づいている可能性があると考えられた。ADPKD 患者由来の腎臓オルガノイドを用いた研究でこうした可能性が初めて示唆されたことは、基礎的にも臨床的にも意義のある事と考えられた。