

## 腎臓再生医療

岡田一義 福田 昇 松本紘一

日本大学医学部内科学講座内科二部門

key words : 再生医療, 腎臓, 骨髄移植, 幹細胞

### 要 旨

Evidence based medicine により, 慢性腎不全進行を遅延するための治療法が確立されつつあるが, 現在の腎臓学最大目標は, 腎疾患終末像である末期腎不全患者の増加を止めることにある. そこで, 次世代の腎疾患治療法として, 再生医療の腎不全治療への応用が期待されている.

胚性幹細胞 (embryonic stem cell: ES 細胞), 体性幹細胞 (組織幹細胞), 胎児腎臓組織, クローン動物腎臓組織などを用いて腎臓を再生することが可能であるが, 臨床応用を考えると生命倫理面から自己の組織幹細胞を用いた研究を行う方法が最も現実的である. 骨髄には造血幹細胞と間葉系幹細胞が存在し, 腎臓の発生過程で間葉系細胞はメサンギウム細胞・糸球体内皮細胞・糸球体上皮細胞に変化するため, 骨髄移植による腎臓再生研究が行われている.

骨髄移植による腎臓再生は, 未だ実験レベルであり, 複数の腎臓構成細胞を再生させた報告はなく, また, ネフロン単位での再生は難しいと考えられている. しかし, 慢性腎不全の進行を完全に抑制できない現状において, 腎臓の再生を促す骨髄細胞を用いた再生治療は, 末期腎不全患者を減少させるために, 将来, 臨床応用が可能な治療法である.

### はじめに

人間の, あるいは生物の体は, 一生の間に外傷や疾病によって組織の一部を失ったり, 大きい障害を受けたりする. 再生できるか否かは, 動物種によっても異なるが, 自然には再生できない臓器・組織を再生させ, 機能を回復させようとするのが再生医学であり, その臨床的応用が再生医療と呼ばれる. 再生医療は, ①体内において, 障害臓器の幹細胞を活性化させるか, 他の幹細胞を遊走させ, 障害臓器を修復する, ②体外において, 幹細胞の持つ再生能を引き出しながら分化させた後に細胞移植を行う, ③組織工学を応用し, 人工的な臓器を作成する, 以上の3つの方法に大きく分かれる.

昨今の腎臓病研究の進歩はめざましく, 各種腎疾患の病因遺伝子が同定され, 腎機能障害進展の分子レベルでの解明がなされてきた<sup>1)</sup>. しかし, 本邦の透析患者数は年々増加し, 2001年末には219,183人となり, 年間33,243人が末期腎不全となり透析療法が導入されている<sup>2)</sup>. 現在の腎臓病学の最大の目標は, 腎疾患の最終像である末期腎不全患者の増加を止めることにある. 慢性腎不全進行を抑制するためのいくつかの治療法 (食事療法, 薬物療法) が evidence based medicine により確認されてはいるが, 末期腎不全への進行は阻止できていないのが現状である<sup>3,4)</sup>. そこで次世代の腎疾患の治療法として, 再生医療の腎不全

治療への応用が期待されている。

## 1 幹細胞

幹細胞とは、多分化能と自己複製能を併せ持った細胞であるが、確立されたマーカーはなく、非対称分裂し、寿命が長い（個体の寿命と同程度以上の期間）ことなどが判明している<sup>5, 6)</sup>。また、幹細胞の維持と分化には周囲に存在する微小環境（niche）が重要であることも明らかになった<sup>7)</sup>。

### 1) 胚性幹細胞（embryonic stem cell:ES 細胞）

動物初期胚の胚盤胞の内部細胞塊より樹立した ES 細胞は、安定的に自己複製し、増殖することが可能であり、ES 細胞を胚盤胞内に戻すことで、正常な発生過程をたどり個体形成を行い、すべての細胞に分化可能であることから全能性幹細胞とも呼ばれる。この多能性幹細胞は発生の進行に伴い、外胚葉・中胚葉・内胚葉の三胚葉へ分かれ、器官形成が始まるころには消失する<sup>8)</sup>。

### 2) 体性幹細胞（組織幹細胞）

生体には、ES 細胞ほどの全能性はないが、成熟した体の中に生涯にわたって多分化能を持ち、組織を形成する種々の機能細胞の増殖・分化・成熟を行える組織幹細胞である造血幹細胞・間葉系幹細胞・神経幹細胞・肝臓幹細胞などが存在している。一般的な性質として、組織中の特定の位置にわずかに存在し、未分化な細胞内構造で核/細胞質比が高く、細胞内小器官が乏しく、細胞周期が遅く、個体の一生を超えて増殖能を有している<sup>5)</sup>。従来の考えでは、全能性幹細胞は ES 細胞のみであり、その下位にある組織幹細胞には臓器限定的な再生能しか備わっていないと思われていた。しかし、近年、造血幹細胞移植により、レシピエントにドナーの造血幹細胞由来肝細胞を認め<sup>9)</sup>、臓器を機能的に再生する組織幹細胞には、なんらかの刺激により胚葉を越えた細胞に分化する性質があることが明らかになった<sup>10, 11)</sup>。

## 2 腎臓再生医療の可能性

ES 細胞、組織幹細胞（骨髄幹細胞、腎臓の中にある幹細胞）、胎児腎臓組織、クローン動物腎臓組織を用いて、腎臓の再生医療を行う可能性が考えられてい

る。ES 細胞を未分化なままマウスに移植すると、奇形種を形成するため<sup>12)</sup>、幹細胞の持つ高い多分化能と自己複製能を厳密に調節することが重要であることも示されている。また、ラットの胎児後腎組織を、成長したラットの腹腔内に移植し、移植腎の尿管と宿主の尿管を吻合すると血管が糸球体に侵入し濾過を開始するが、腎機能は低レベルであり、臨床応用は困難であることも示されている<sup>13)</sup>。しかし、ES 細胞から分化誘導した細胞・組織による移植、胎児腎臓を用いた移植、クローン動物腎臓を用いた移植には生命倫理学的問題があり<sup>14)</sup>、組織幹細胞を用いた方法が最も臨床応用可能と思われる。骨髄には、造血幹細胞、間葉系幹細胞、血管内皮前駆細胞が存在し、骨髄移植は 20 年以上も行われており、骨髄幹細胞を用いた腎臓再生医療を行うことが現実的と考える。

## 3 腎臓発生からみた骨髄幹細胞を用いた再生医療の可能性

### 1) 前腎・中腎・後腎（図 1）

胚性中胚葉から分かれた中間中胚葉から腎臓が発生し、前腎・中腎・後腎の三段階を経て形成される。前腎は 1 つのネフロンからなる単純な構造である。中腎はその尾側に発生し、数十のネフロンからなり、この一部は男性生殖器となるが、腎臓としての前腎と中腎は退行する<sup>15)</sup>。

### 2) 後腎による腎臓の形成（図 2）

哺乳類の腎臓である後腎は、尿管芽（ウォルフ管からの細胞増殖による突出）とその周りに後腎中胚葉由来の間葉組織が集合して生じる。間葉細胞は尿管芽からの誘導シグナルにより、尿管芽の周囲に凝集し、接触すると分化し、小胞となり、上皮化し、コンマ形に変化する。次に、S 字体へと変化し、近位尿細管と遠位尿細管の区別がつくようになる。近位尿細管側では細胞集塊に面した部分は未熟糸球体上皮細胞となり、細胞集塊に面していない部分は扁平化して、ボウマン囊の壁側上皮細胞へと分化していく。一方、遠位尿細管側では、後に集合管となる尿管芽の分枝と結合し、糸球体から集合管系への通路が確立される。また、尿管芽からは、腎盂・腎杯も形成される。したがって、腎臓は後腎中胚葉と尿管芽によって形成される<sup>15~19)</sup>。

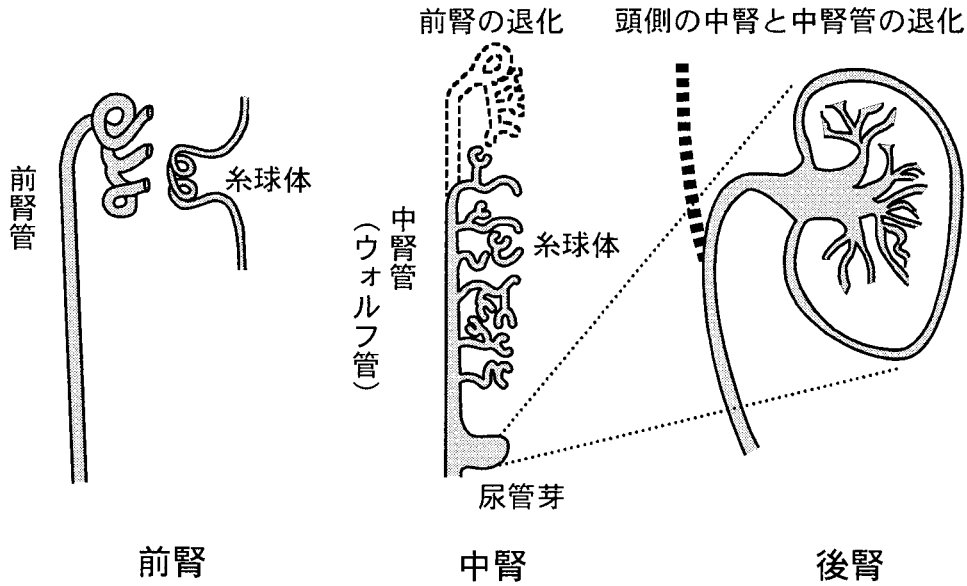


図1 腎臓の発生 (前腎, 中腎, 後腎)  
(文献 15 より引用, 一部改変)

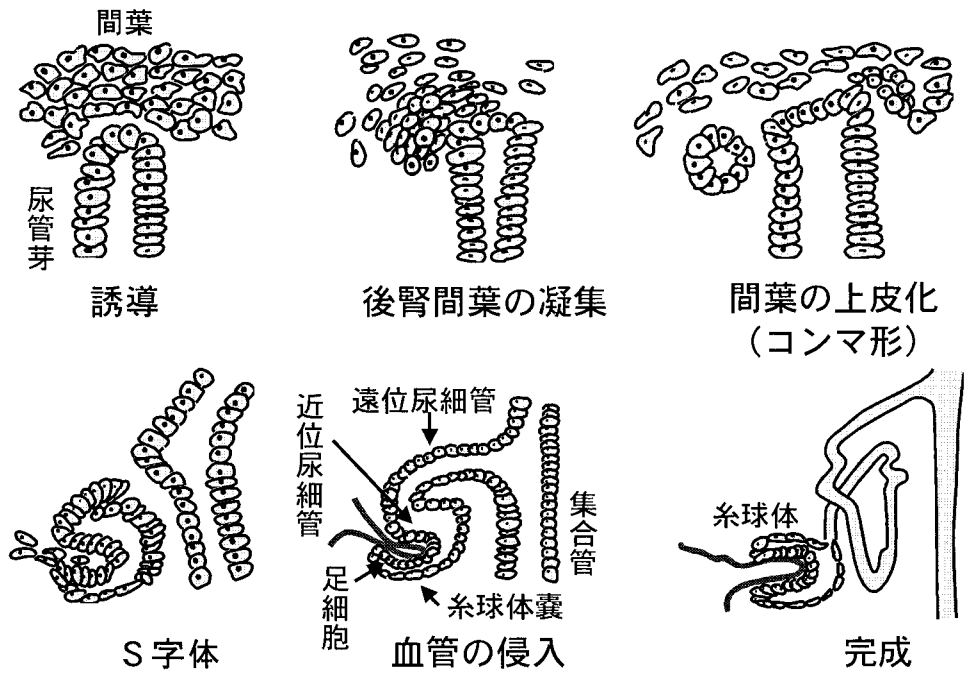


図2 後腎による腎臓の発生  
(文献 18 より引用, 一部改変)

3) 糸球体内皮細胞とメサンギウム細胞の形成  
 間葉細胞が凝集したときには、その内部には血管構造は存在しない。S字体糸球体原器の周囲には未熟な小葉間動脈が形成されており、その未熟な小葉間動脈からわずかな間葉細胞の侵入がみられる。この時期に侵入する間葉細胞内に赤血球は存在するが、明らかな血管構造はみられない。続いて、血管が侵入するとき

では、その間葉細胞が、糸球体の血管極となる部分に集まり、細胞集塊を形成する。この細胞集塊は糸球体内皮細胞とメサンギウム細胞に分化していくが、赤血球はわずかにみられるが、明瞭な血管構造は認められない。完成時には、糸球体血管極の細胞集塊は管腔を形成しながら糸球体末梢へと手袋状に進展していく。糸球体毛細血管の管腔が形成され始め、糸球体内皮細胞

胞は糸球体毛細血管を、メサンギウム細胞はメサンギウム領域を形成していく。不明瞭ながらも基底膜もはつきりし始める<sup>20)</sup>。

血管内皮細胞に特異的な CD31 抗体と平滑筋やメサンギウム細胞に特異的な  $\alpha$ -smooth muscle actin をマーカーとして糸球体毛細血管網の分化を検討したところ、間葉細胞が凝集するときには、糸球体血管内皮細胞やメサンギウム細胞は含まれず、S 字体に変化するときに未熟な小葉間動脈周囲から CD31 陽性血管内皮細胞と  $\alpha$ -smooth muscle actin 陽性間葉系細胞が並列して分岐し、S 字体糸球体に侵入することを確認した。CD31 陽性血管内皮細胞は血管内皮細胞に分化し、 $\alpha$ -smooth muscle actin 陽性間葉系細胞は平滑筋とメサンギウム細胞に分化する<sup>21)</sup>。

#### 4) 後腎による腎臓発生と分子メカニズム

まず、Pax2 と lim1 の作用によって、中腎が形成され、後腎の最も初期の発生が制御される。ついで、後腎間葉に Eya1 により制御される GDNF や WT1 により制御される amphiregulin が発現し、これらが尿管芽を間葉に向けて引き寄せる。このステップに腎臓発生必須遺伝子である Sall1 が関与している。間葉に引き寄せられた尿管芽は LIF や TGF  $\beta$ 2 などのサイトカインを分泌して間葉の増殖・分化を促す。尿管芽からの刺激を受けた間葉は Wnt4 を分泌し、これが間葉自身に働いて間葉から上皮への転換が起こり、尿細管が形成される。BMP7 はこれに抑制的に働き、結果的にバランスのとれた分化を促す。後腎間葉の最も外側のストロマと呼ばれる部分は未分化のまま増殖して、内側の尿管芽に接する部分へ分化すべき細胞を供給し続けるため、腎臓は外に向かって大きくなっていくと考えられる<sup>18)</sup>。

#### 5) 骨髄幹細胞を用いた再生医療の可能性

骨髄には、未分化な状態を維持し、上皮細胞、血管平滑筋細胞、心筋細胞、肝細胞、肺実質、筋肉細胞、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞、腱などに分化できる間葉系幹細胞と血球や血管内皮細胞に分化できる造血幹細胞が存在する<sup>22-29)</sup>。したがって、骨髄は生体を構成する臓器の恒常性を維持するための多能性幹細胞の貯蔵庫としての役割があると考えられる。現在、骨髄由来単核球による血管新生療法<sup>30)</sup>、心筋再生療法<sup>31)</sup>

などが試みられ、その有効性が報告されている。腎臓の発生過程において、間葉系細胞はメサンギウム細胞・糸球体内皮細胞・糸球体上皮細胞になるため<sup>32)</sup>、骨髄移植による腎臓再生治療への期待が高まり、骨髄に存在する造血幹細胞、間葉系幹細胞、血管内皮前駆細胞を遊走させ、障害された腎臓組織を修復できる可能性がある。

## 4 骨髄幹細胞を用いた腎臓再生治療の現状と問題点

### 1) 骨髄移植による骨髄細胞異常を伴う腎疾患治療

免疫抑制後に正常骨髄移植を行い、免疫系のリセッティングによる免疫異常の是正を行う治療法である。本法は、免疫抑制薬を使用しなければならず、臨床応用には副作用や合併症の併発など多くの問題が残っている。

#### ① 自己免疫性疾患

全身性エリテマトーデス (SLE) モデルマウスの骨髄を正常マウスに移植すると腎病変が出現し、正常マウス骨髄を SLE マウスに移植すると腎病変が改善するため、自己免疫疾患が骨髄幹細胞レベルの異常に基づくことが示唆された<sup>33, 34)</sup>。

#### ② 原発性糸球体疾患

巣状糸球体硬化症 (FGS) モデルマウスの骨髄を正常マウスに移植すると腎病変が出現し、正常マウス骨髄を FGS マウスに移植すると腎病変が改善するため、FGS が骨髄幹細胞レベルの異常に基づくことが示唆された<sup>35)</sup>。また、FGS モデルマウスの骨髄を正常マウスに移植すると、糸球体肥大と細胞外基質は増加し、フェノタイプはメサンギウム細胞、内皮細胞、平滑筋細胞にも認められたことも報告された<sup>36)</sup>。

IgA 腎症の経過中に慢性骨髄性白血病を併発した症例に、同種骨髄移植を施行したところ、糸球体への IgA 沈着が消失したことが報告され<sup>37)</sup>、骨髄幹細胞による再生が骨髄移植後の腎臓治癒機転に関与した可能性が示唆された。そこで、IgA 腎症モデルマウスに正常マウスの骨髄を移植すると、IgA の沈着、蛋白尿、糸球体硬化が軽減し<sup>38)</sup>、正常骨髄移植により骨髄幹細胞レベルの異常が是正されたことが示唆された。さらに green fluorescent protein (GFP) トランスジェニックマウスの骨髄細胞を正常マウスに移植したところ、糸球体内・糸球体周囲・間質に GFP 陽性細



胞が出現した。糸球体内の GFP 陽性細胞は、デスミン陽性で、アンジオテンシン II 刺激で収縮するため、それはメサンギウム細胞であり<sup>39)</sup>、傍糸球体装置からの幼弱なメサンギウム細胞由来と思われた。

## 2) 自己骨髄細胞による腎疾患治療

可逆性腎疾患モデルにおける糸球体修復過程で検討されている。不可逆性糸球体障害モデルでは検討されていないが、自己骨髄細胞を用いた細胞再生治療は進行性腎障害の治療になりうる可能性を秘めている。

### ① 馬杉腎炎

抗基底膜抗体で惹起される馬杉腎炎では、抗体投与後 2 時間で著明な内皮細胞の基底膜からの剥離がみられ、好中球や単球がこの剥離した基底膜と直接接触し、72 時間目にはリボゾームに富んだ再生内皮細胞が基底膜に沿って増殖してくるのが観察され<sup>40)</sup>、自己骨髄細胞による糸球体修復への関与が示唆された。

### ② 抗 Thy-1 糸球体腎炎

Ito らは、GFP トランスジェニックラットの骨髄細胞を Sprague-Dawley (SD) ラットに移植した後に抗 Thy-1 糸球体腎炎を惹起した。抗 Thy-1 抗体をラットに投与すると、メサンギウム細胞や基質の補体依存性の障害によりメサンギウム融解性腎炎が起こり、5 日前後で単球の集積やメサンギウム細胞の増殖が認められ、6 週もたつと完全に元の糸球体構造に復帰する。この増殖したメサンギウム細胞は幼若化した細胞であり、GFP および Thy-1 陽性細胞のため、糸球体のリモデリングのときに骨髄細胞がメサンギウム細胞に置き換わったことを報告した<sup>41)</sup>。

## 3) ヒト骨髄細胞から腎臓構成細胞への分化誘導

Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法を用いて、女性の腎臓を移植後急性拒絶反応を起こした男性において、移植した女性の腎臓の尿細管上皮細胞・間質細胞・血管内皮細胞・糸球体上皮細胞に Y 染色体を認めたことが FISH 法により確認されており<sup>42-45)</sup>、ヒトの腎臓再生に骨髄細胞が関与していることが強く示唆されている。

## 4) 多能性幹細胞の同定

細胞表面抗原マーカーの検討では、造血幹細胞は CD34<sup>+</sup>DR<sup>-</sup>Lin<sup>-</sup> であると考えられており<sup>46)</sup>、CD11b<sup>+</sup>、

CD27<sup>+</sup>、CD45<sup>+</sup>、CD41<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup>、c-kit<sup>+</sup>、Sca-1<sup>+</sup>、Thy<sup>low</sup> であるとも指摘されている。CD34 は幹細胞からいくらか分化が進んだ細胞に発現してくる分子であり、CD34 (-) のほうがより未熟な幹細胞であり、治療に使用するには有効である可能性がある<sup>47)</sup>。一方、間葉系幹細胞は SH2<sup>+</sup>、SH3<sup>+</sup>、CD29<sup>+</sup>、CD44<sup>+</sup>、CD71<sup>+</sup>、CD90<sup>+</sup>、CD106<sup>+</sup>、CD120a<sup>+</sup>、CD124<sup>+</sup> であり<sup>48)</sup>、造血幹細胞とは区別できる。近年、ヘキスト 33342 という染色液を用いた方法で分離できる side population cells (SP 細胞) (CD34<sup>-/low</sup>Lin<sup>-</sup>) が、骨髄や各種臓器に存在する多能性組織幹細胞としての特異性が高いと考えられている<sup>49)</sup>。

腎臓にも多能性幹細胞があると考えられている。最近、上皮細胞の分化において幹細胞は niche のような微小環境に存在するという概念が報告され、基底膜の下に横たわっている niche 細胞が反対側の基底膜に接着している幹細胞にシグナルを送り、分化を調節しており、この niche はヒトの生殖細胞などに存在すると考えられている<sup>7)</sup>。

## 5) 組織幹細胞の可塑性

臓器を機能的に再生する組織幹細胞が持つ胚葉を越えた細胞に分化する性質を可塑性という<sup>10, 11)</sup>。GFP などのマーカー遺伝子を造血幹細胞に発現させた後に移植を行い、各臓器にマーカー遺伝子陽性の細胞が得られたことにより、組織幹細胞が脱分化し、多能性を有する幹細胞となり、所属臓器の胚葉の垣根を越えた組織幹細胞へと再分化 (transdifferentiation: 分化転換, 図 3) して、新しいタイプの細胞に分化すると考えられた<sup>50)</sup>。しかし、造血幹細胞から非造血細胞に分化転換するのは非常に稀であり、造血幹細胞の可塑性を証明できるほどの証拠を得ることはできなかったとの報告もある<sup>10)</sup>。最近、In vitro での検討ではあるが、ES 細胞と骨髄細胞<sup>51)</sup>や中枢神経細胞<sup>52)</sup>を混合培養すると、染色体は 4 倍体であるが、2 つの細胞のフェノタイプが混ざり合い、1 つの細胞に生まれ変わることが示された。このことから、細胞融合 (図 4) が起きていることが証明され、マーカー遺伝子の存在だけでは分化転換を証明したことにはならないことを指摘した。In vivo でも細胞融合が起こるため<sup>53)</sup>、分化転換の一部分あるいは大部分が細胞融合によってもたらされている可能性も考えなければならない。

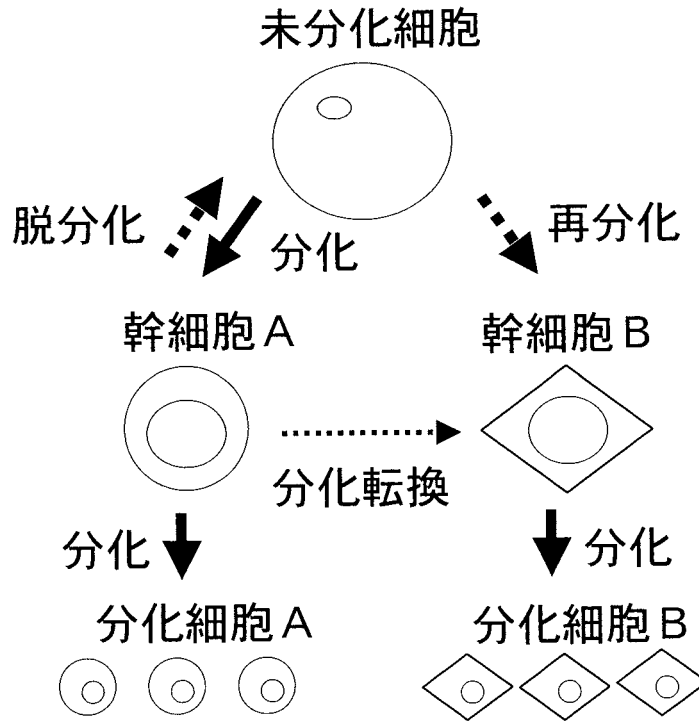


図3 細胞の分化転換 (transdifferentiation)

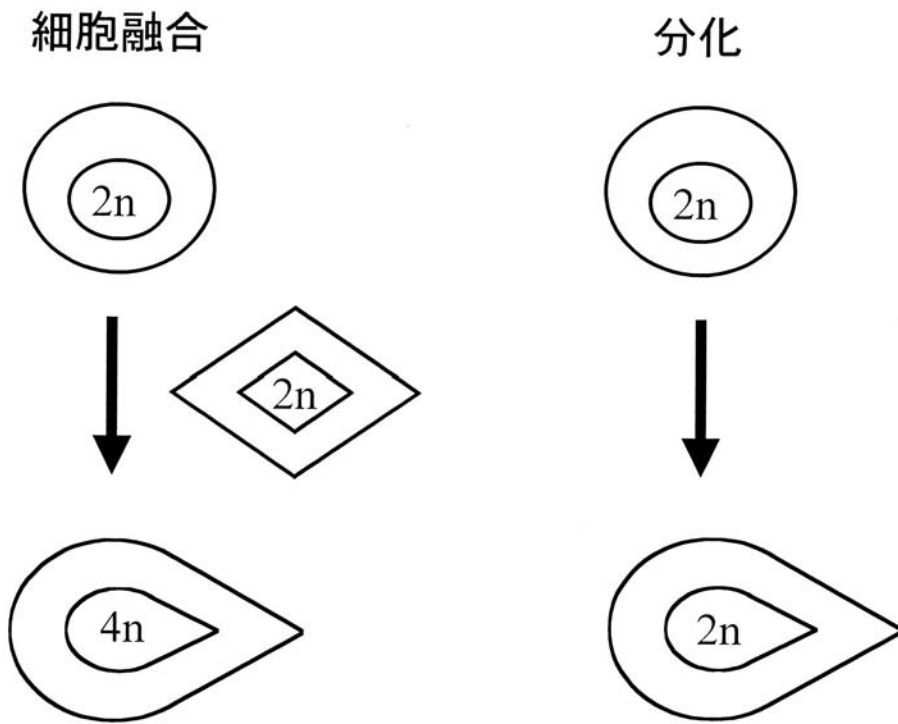


図4 細胞融合と分化

6) 組織幹細胞の腎臓構成細胞への分化

腎臓での幹細胞の同定と niche 細胞の発見が期待されるが、この幹細胞は腎臓由来なのか骨髄由来なのかは明らかではない。骨髄幹細胞が血液中を循環し、臓器障害に伴って未分化なままその臓器に到達する仮説 (stem cell in bone marrow theory) と腎臓特

異的幹細胞が分化せず静止期のまま存在する仮説 (stem cell in situ theory) があり、臓器障害によって、組織幹細胞の増殖・分化・融合などが起こると考えられている<sup>54)</sup>。細胞融合はヒトにおいても証明されているが、その頻度は少ないことが報告されており<sup>55)</sup>、in vitro の結果をそのまま in vivo に置き換

えることはできず、今後さらに検討する必要がある。しかし、骨髄幹細胞が遊走して造血管外臓器に存在することもわかり<sup>56)</sup>、現在では、骨髄幹細胞が他の臓器特異的幹細胞に分化できるかどうかが焦点となっている。

## おわりに

骨髄移植による腎臓再生治療は、可逆性腎疾患モデルにおける糸球体修復過程で検討されているが、未だ実験レベルである。非可逆性腎疾患モデルにおける腎構成細胞を再生させた報告はなく、ネフロン単位での再生は難しいと考えられている<sup>57, 58)</sup>。しかし、腎機能障害の進行を完全に抑制できない現状において、障害された腎臓組織あるいは回復不可能までに障害された腎臓の再生を促す骨髄細胞を用いた再生治療は、末期腎不全患者を減少させるために現在可能性がある唯一の治療法である。また、幹細胞の自己複製や分化を調節する遺伝子が同定され、遺伝子治療と併用することにより、さらに有用な再生細胞治療になる可能性も秘めている。近い将来臨床応用され、末期腎不全患者が根絶することを願う。

## 文 献

- 1) Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, et al.: Role of the deletion of polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest*, 96; 2162, 1995.
- 2) 中井 滋, 新里高弘, 奈倉勇爾, 他: わが国の慢性透析療法の実況 (2001年12月31日現在). *透析会誌*, 36; 1, 2003.
- 3) 岡田一義: 慢性腎不全進行抑制薬のメカニズム. 慢性腎不全の薬物療法第2版; 小出桂三, 高橋 進編, 東京医学社, 東京, P51, 2000.
- 4) El Nahas AM, Wight FP: Clinical management of progressive chronic renal failure. *Prevention of Progressive Chronic Renal Failure*; El Nahas AM, Mallick NP, Anderson S eds, Oxford University Press, Tokyo, P303 1993.
- 5) 日野裕史, 立野知世, 吉里勝利: 幹細胞生物学と再生医学のこれから. *実験医学*, 19; 1932, 2001.
- 6) 浅島 誠: 器官・形態形成から再生へ. *実験医学*, 21; 1166, 2003.
- 7) Spradling A, Drummond-Barbosa D, Kai T: Stem cells find their niche. *Nature*, 414; 98, 2001.
- 8) Evans MJ, Kaufman MH: Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, 292; 154, 1981.
- 9) Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, et al.: Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nature Med*, 6; 1229, 2000.
- 10) Wagers AJ, Sherwood RI, Christensen JL, et al.: Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science*, 297; 2256, 2002.
- 11) Forbes SJ, Vig P, Poulsom R, et al.: Adult stem cell plasticity: new pathways of tissue regeneration become visible. *Clin Science*, 103; 355, 2002.
- 12) Wakitani S, Takaoka K, Hattori T, et al.: Embryonic stem cells injected into the mouse knee joint form teratomas and subsequently destroy the joint. *Rheumatol*, 42; 162, 2003.
- 13) Rogers S, Lowell JA, Hammerman NA, et al.: Transplantation of developing metanephron into adult rats. *Kidney Int*, 54; 27, 1998.
- 14) McLaren A: Ethical social considerations of stem cell research. *Nature*, 414; 129, 2001.
- 15) Vize PD, Seufert DW, Carroll TJ, et al.: Model systems for the study of kidney development: Use of the pronephros in the analysis of organ induction and patterning. *Developmental Biol*, 188; 189, 1997.
- 16) Horster MF, Braun GS, Huber SM: Embryonic renal epithelia: induction, nephrogenesis and cell differentiation. *Physiol Rev*, 79; 1157, 1999.
- 17) 武藤重明, 浅野 泰: 腎臓. ボディープランと器官形成; 浅島 誠編 東京化学同人, 東京, P114, 2001.
- 18) 西中村隆一, 横田 崇: 腎臓の発生と分化—腎臓に幹細胞はあるか?. *実験医学*, 19; 2021, 2001.
- 19) Mugrauer G, Alt FW, Ekblom P: A-myc proto-oncogene expression during organogenesis in the developing mouse as revealed by in situ hybridization. *J Cell Biol*, 107; 1325, 1998.
- 20) 成瀬桂史: 糸球体内皮細胞の発生と構造. *腎と透析*, 52; 545, 2002.
- 21) Naruse K, Fujieda M, Miyazaki M, et al.: An immunohistochemical study of developing glomeruli in human fetal kidneys. *Kidney Int*, 57; 1836, 2000.
- 22) Gerson SL: Mesenchymal stem cells: No longer second class marrow citizens. *Nature Med*, 5; 262, 1999.
- 23) Makino S, Fukuda K, Miyoshi S, et al.: Cardiomyocyte can be generated from marrow stromal cells in vitro. *J Clin Invest*, 103; 697, 1999.
- 24) Peterson BE, Bowen WC, Patrene KD, et al.: Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*, 284; 1168, 1999.

- 25) Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, et al.: Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 279; 1528, 1998.
- 26) Pereira RF, Halford KW, O'hara MD, et al.: Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92; 4857, 1995.
- 27) Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284; 143, 1999.
- 28) Prockop DJ: Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science*, 276; 71, 1999.
- 29) Saiura A, Sata M, Hirata Y, et al.: Circulating smooth muscle progenitor cells contribute to atherosclerosis. *Nature Med*, 7; 382, 2001.
- 30) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al.: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*, 360; 427, 2002.
- 31) Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al.: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 410; 701, 2001.
- 32) Hyink D, Abrahamson DR: Origin of the glomerular vasculature in the developing kidney. *Semin Nephrol*, 15; 300, 1995.
- 33) Ikehara S, Kawamura M, Takao F, et al.: Organ-specific and systemic autoimmune diseases originate from defects in hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87; 8341, 1990.
- 34) Nishioka N, Toki J, Cherry, et al.: Repair mechanism of lupus nephritis in (NZB×NZW) F1 mice by allogeneic bone marrow transplantation. *Immunobiol*, 192; 279, 1995.
- 35) Nishimura M, Toki J, Sugiura K, et al.: Focal segmental glomerular sclerosis, a type of intractable chronic glomerulonephritis, is a stem cell disorder. *J Exp Med*, 179; 1053, 1994.
- 36) Cornacchia F, Fornoni A, Plati AR, et al.: Glomerulosclerosis is transmitted by bone marrow-derived mesangial cell progenitors. *J Clin Invest*, 108; 1649, 2001.
- 37) Sakai O: IgA nephropathy: Current concepts and future trends. *Nephrology*, 3; 2, 1997.
- 38) Imasawa T, Nagasawa R, Utsunomiya Y, et al.: Bone marrow transplantation attenuates murine IgA nephropathy: The role of a stem cell disorder. *Kidney Int*, 56; 1809, 1999.
- 39) Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T, et al.: The potential of bone marrow-derived cells to differentiate to glomerular mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 12; 1401, 2001.
- 40) Sigematsu H: Glomerular events during the initial phase of rat Masugi nephritis. *Virchows Arch Abt, B8*; 83, 1971.
- 41) Ito T, Suzuki A, Imai E, et al.: Bone marrow is a reservoir of repopulating mesangial cells during glomerular remodeling. *J Am Soc Nephrol* 12; 2625, 2001.
- 42) Poulosom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, et al.: Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol*, 195; 229, 2001.
- 43) Lagaaij EL, Cramer-Knijnenburg GF, Kemenade FJ van, et al.: Endothelial cell chimerism after renal transplantation and vascular rejection. *Lancet*, 357; 33, 2001.
- 44) Grimm PC, Nickerson P, Jeffery J, et al.: Neointimal and tubulointerstitial infiltration by recipient mesenchymal cells in chronic renal-allograft rejection. *N Engl J Med*, 345; 93, 2001.
- 45) Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D, et al.: A role for extrarenal cells in the regeneration following acute renal failure. *Kidney Int*, 62; 1285, 2002.
- 46) Srouf EF, Brandt JE, Briddell RA, et al.: Human CD34<sup>+</sup>HLR<sup>-</sup>DR<sup>-</sup> bone marrow cells contain progenitor cells capable of self-renewal, multilineage differentiation, and long-term in vitro hematopoiesis. *Blood Cells*, 17; 287, 1991.
- 47) Tamura H, Okamoto S, Iwatsuki K, et al.: In vivo differentiation of stem cells in the aorta-gonad-mesonephros region of mouse embryo and adult bone marrow. *Exp Hematol*, 30; 957, 2002.
- 48) Imai E, Ito T: Can bone marrow differentiate into renal cells?. *Pediatr Nephrol*, 17; 790, 2002.
- 49) Goodell MA, Rosenzweig M, Kim H, et al.: Dye efflux studies suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD34 antigen exist in multiple species. *Nat Med*, 3; 1337, 1997.
- 50) Badorff C, Brandes RP, Popp R, et al.: Trans-differentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation*, 107; 1024, 2003.
- 51) Terada N, Hamazaki T, Oka M, et al.: Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature*, 416; 542, 2002.
- 52) Ying QL, Nichols J, Evans EP, et al.: Changing potency by spontaneous fusion. *Nature*, 416; 545, 2002.
- 53) Wang X, Willenbring H, Akkari Y, et al.: Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature*, 422; 897, 2003.



- 54) 横尾 隆, 細谷龍男:腎における再生医療:骨髄幹細胞を用いた糸球体腎炎の治療. 日内会誌, 92; 149, 2003.
- 55) Tran SD, Pillemer SR, Dutra A, et al.:Differentiation of human bone marrow-derived cells into buccal epithelial cells in vivo: a molecular analytical study. Lancet, 361; 1084, 2003.
- 56) Kawada H, Ogawa M:Bone marrow origin of hematopoietic progenitors and stem cells in murine muscle. Blood, 98; 2008, 2001.
- 57) Peterson BE, Terada N:Stem cells A journey into a new frontier. J Am Soc Nephrol, 12; 1773, 2001.
- 58) Al-Awqati Q, Oliver JA:Stem cells in the kidney. Kidney Int, 61; 387, 2002.