

## 腎再生医療の現状と展望

今井圓裕

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

key words : 骨髄幹細胞, 間葉系幹細胞, 急性腎不全, 腎臓再生

### 要 旨

1990年代に、尿管芽を大網に移植することにより腎臓が発生することが示され、また、骨髄由来幹細胞が lineage (細胞の系列) を超えて様々な臓器に分化すること、および障害を受けた臓器の再生にこれらの骨髄幹細胞が応用可能である可能性を示す報告が出され、腎再生医療の可能性についての探索研究が開始された。腎臓の再生に関する研究は、動物の急性腎炎モデルや急性腎不全モデルを使用して、主に骨髄幹細胞、腎臓幹細胞、胎児由来幹細胞 (ES 細胞) を使われてきた。骨髄幹細胞は造血幹細胞、間葉系幹細胞、内皮前駆細胞の3種類の細胞系からなり、骨髄細胞全体として投与するか、それぞれの細胞を単離培養して投与して検討されてきた。2000年ごろには、これらの幹細胞が、腎臓固有の細胞である尿細管細胞や糸球体のメサンギウム細胞、内皮細胞、さらには糸球体のポドサイトにまで分化転換 (transdifferentiation) するのではないかといわれたが、実際に細胞の系列を超えて細胞が分化転換したかどうかはいまだ明確にされていない場合が多い。最近の報告では、幹細胞を急性期病変に対して投与すると、組織修復が早くなり、腎機能も改善するが、幹細胞が尿細管細胞などに分化転換することは少ないのではないかと考えられている。また、間葉系幹細胞を培養した上清を急性腎不全ラットに投与することで修復が促進されたことから、幹細胞は直接には障害組織に影響をあたえず、むしろ幹細胞

が分泌する因子により、組織修復が促進するのではないかと考えられる。腎臓内の成体幹細胞は近位尿細管 S3 部位、ボーマン嚢、乳頭部などでの存在が報告されており、組織修復にどのように関与するかについての今後の研究が期待される。ES 細胞は腎臓に投与すると奇形腫を形成するため、現在のところ使用は困難である。今後、幹細胞から分泌される液性因子の同定と腎幹細胞の同定と機能解析が待たれる。

### はじめに

腎臓を単独で再生することは不可能であると考えられていた。1998年に、Rogers<sup>1)</sup>によって発生途中のラットの中腎の尿管芽となる部分を摘出して、大網に移植することにより、腎臓が形成されたという報告は大きな衝撃であった。この腎臓は1/10程度の大きさであり、糸球体濾過量は1/100ぐらいしかないが、尿管も腎臓から生えてきており、尿管を接続すると尿が出てくることが確認された。胎児より組織をとることが倫理的には許されないこと、尿量を得るには10個程度の移植が必要であること、同種移植でも限られた期間に移植しないと拒絶されることなど問題は多いが、将来異種移植を応用することにより、腎臓を作ることの可能性を示した先駆的な研究であった。

2000年前後には幹細胞を使用した細胞移植による治療が試みられた。“Turning brain into heart”という題名の神経幹細胞が造血幹細胞に変化するという Bjornson ら<sup>2)</sup>の論文が Science に掲載され、再生医療

の可能性として大きく取り上げられた。これは、内胚葉系、間葉系、外胚葉系といった胚葉の壁（細胞の系列）を超えた分化は起こらないとされてきた常識を打ち破るものである。骨髄由来幹細胞が lineage（細胞の系列）を超えて様々な臓器に分化すること、および障害を受けた臓器の再生にこれらの骨髄幹細胞が応用可能である可能性を示す驚くべき報告であり、この後、その可能性についての探索研究が多くの分野で開始された。

同じ年に Pittenger<sup>3)</sup> は骨髄の中にある間葉系幹細胞が骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞へと in vitro 培養系で分化することを報告した。間葉系幹細胞は筋肉、心臓、肝臓、神経、肺、胃腸などの上皮系細胞へ分化することが報告され、治療への応用の可能性が示された。この間葉系幹細胞こそ多分化能を示し、最も注目されている幹細胞である。Jiang<sup>4)</sup> による胚胞盤への注入や静脈内への投与により、多くの細胞に分化することが示され、当時この多分化能の存在は決定的とも思われた。

## 1 腎臓再生の方法

急性腎不全や急性腎炎は激しい組織変化があるにもかかわらず、多くの場合ほぼ完全に修復されることもあり、この過程における幹細胞の関与に関して検討が行われてきた。図1に腎臓再生に関してこれまで試みられてきた手段を示す。幹細胞を使用する方法として、

ES細胞、骨髄幹細胞（造血幹細胞、間葉系幹細胞、内皮前駆細胞）、そして、腎固有の幹細胞がある。また、臓器再生の場所は、in vivo, ex vivo で行われている。

## 2 骨髄幹細胞は腎細胞に分化するか

骨髄細胞が胚葉の壁を越えた分化転換をするという可能性に、腎臓研究者もチャレンジしてきた。男性の移植患者において、移植された女性の腎臓に自己の骨髄細胞が腎細胞に直接分化転換することを in vivo で証明する実験が行われた。Poulsom<sup>5)</sup> は、雄性マウスに移植した雌性マウスの腎臓を観察することにより、4~8%の細胞がオスの細胞によって置き換わっていることを示し、さらにこのような現象は人の腎移植でも起こっていることが報告された。

## 3 糸球体腎炎の修復における骨髄幹細胞の役割

今澤<sup>6)</sup> はマウスに、green fluorescence protein (GFP) 遺伝子を発現するマウスの骨髄移植を行い、糸球体のメサンギウム領域に GFP 陽性でメサンギウム細胞のマーカである desmin 陽性細胞が次第に増加していくことを見出し、骨髄細胞がメサンギウム細胞へと変換する可能性を示した。自己修復を示す実験腎炎にどれくらい骨髄幹細胞が使われているかは、興味深い問題である。

伊藤<sup>7)</sup> は GFP でラベルされた骨髄細胞をラット

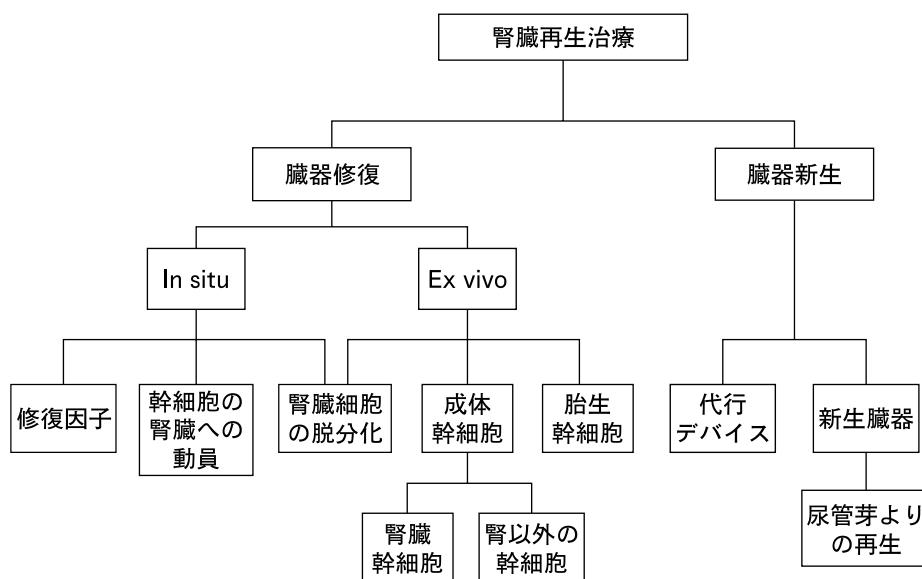


図1 腎臓再生医療の方法

(Little MH: J Am Soc Nephrol, 17; 2390-2401, 2006 より改変)

に移植したのち、Thy 1 腎炎を起こして、その修復を見る実験を行った。この実験では、同種移植された骨髓細胞が、糸球体腎炎の修復過程でメサンギウム細胞へと形質を転換し、修復に使用されていることがわかった。また、鈴木ら<sup>8)</sup>は骨髓細胞を IV 型コラーゲン存在下で培養し、PDGF と retinoic acid 存在下で、メサンギウム細胞に *in vitro* で分化することを報告した。

Li ら<sup>9)</sup>、および Rookmaaker ら<sup>10)</sup>は、やはり Thy 1 腎炎モデルラットで、骨髓細胞はメサンギウム細胞だけでなく、糸球体内皮細胞へも分化することを報告している。内村ら<sup>11)</sup>は、骨髓の内皮前駆細胞を Thy 1 腎炎モデルラットに静注することにより内皮障害が軽減し、腎障害が軽度で止まることを示した。この原因として、内皮前駆細胞が分泌する VEGF が糸球体の修復に有効であったのではないかと推測している。しかし、これらの幹細胞は糸球体中の細胞の数 % を占めるに過ぎず、形質転換で修復されると説明するには無理がある。

#### 4 急性腎不全の修復と骨髓幹細胞

急性腎不全の修復機序と幹細胞の関係を図 2 に示す。Poulsom ら<sup>5)</sup>は骨髓細胞が尿管細胞にも形質転換し、腎障害後の再生に関与することを提唱した。雄ラットの骨髓細胞をメスに移植すると尿管細胞の約 8% が Y 染色体を持つ細胞になる。その後、Lin ら<sup>12)</sup>によって、造血幹細胞の一部 (Lin-Sac-1+ckit+細胞) が虚血再灌流後の尿管の再生に関与することが示された。Gupta ら<sup>13)</sup>も骨髓細胞が尿管細胞の修復に関して、その 1% が形質転換尿管になることを示した。しかし、骨髓細胞が急性腎不全による尿管の修復に分化転換して関与するのはせいぜい数 % である。しかも、この細胞の形質転換は腎臓固有細胞のマーカーと骨髓細胞の発現する Y 染色体または GFP 蛋白の 2 重染色による共発現による証明しか行われておらず、証拠としてはやや不足する。

これに対して、急性腎不全における尿管修復において、骨髓幹細胞は分化転換にはほとんど、あるいは

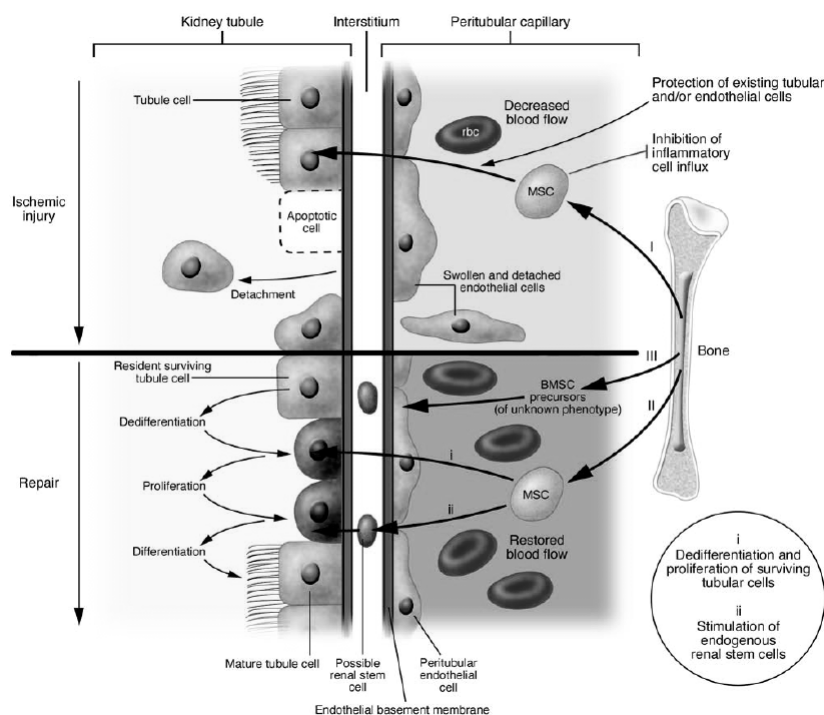


図 2 急性腎不全の発症と幹細胞による修復

急性腎不全による障害を受けた尿管細胞はアポトーシスなどにより尿管基底膜より脱落する。血管内皮細胞も傷害を受け、剥がれ落ちる。I. 骨髄より間葉系細胞が腎臓の間質に遊走し、尿管前駆細胞を保護する。II. 間質に遊走した間葉系細胞は残存する尿管細胞の脱分化、増殖を刺激し、尿管の修復を促進する。尿管の修復の 90% は尿管細胞の増殖、遊走による。一方、骨髄の間葉系幹細胞は尿管細胞に分化する可能性もあるがその割合は多く見積もっても 10% 以下である。III. 間葉系幹細胞は血管内皮細胞に分化し、脱落した内皮細胞を修復するとともに腎髄質の血流を回復する。(文献 28 より引用)

まったく関与していないという報告が2005年から2006年に相次いだ。

Togelら<sup>14)</sup>は、培養間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell; MSC) を虚血再灌流モデルに経静脈的に投与することにより、腎機能が改善することを報告しているが、このモデルにおいて投与したMSCが最初は腎臓に認められるものの、24時間以内に腎臓より消失し、その後3日目においても腎臓には検出できなかったと報告している。

Duffieldら<sup>15)</sup>は、GFP陽性または $\beta$ -galを発現する骨髄細胞あるいはY染色体を持つ骨髄細胞を移植するだけでは、骨髄細胞は尿細管細胞へと分化転換することはないと主張した。また、虚血再灌流2時間後にMSCを投与することで、腎機能が改善し、傷害された腎臓の組織回復を早めるが、この過程においてMSCが尿細管細胞や血管内皮細胞への分化転換は認められなかった。経静脈的に投与されたMSCは、投与後8時間までは腎臓に存在するが、24時間後には腎臓から消失している。この結果は、骨髄幹細胞の腎細胞への分化転換が起こると考えてきた研究者と鋭く対立するものである。しかし、この論文では、腎臓の幹細胞の存在の可能性を否定するものではない。

Linら<sup>12)</sup>は、骨髄幹細胞が腎臓の細胞になることを示しつつも、虚血再灌流傷害による腎臓の修復には骨髄由来幹細胞はあまり関係せず、腎臓の幹細胞が関連しているのではないかと述べている。

また、骨髄由来間葉系細胞の多分化能に関しては、肝臓などで見られる注入した幹細胞と肝細胞との細胞融合の可能性もあり、その多分化能に関して疑問を呈する研究者もある。細胞融合の可能性を除くためには細胞の染色体数を数えることも必要である。しかしながら、ある場合には、融合した幹細胞が減数分裂することもあるため<sup>16)</sup>、細胞融合の可能性を否定することはきわめて困難である。

最近、腎臓の修復にMSCは不要であると、明確に証明する論文が発表された。

Biら<sup>17)</sup>は、MSCの培養上清をcisplatinによる腎障害マウスに投与することにより、腎機能が改善し、死亡率が低下したと報告している。この結果は、MSCが直接障害組織に関与するのではなく、なんらかの液性因子を分泌することにより尿細管細胞の修復に当たっていることを示唆する。すなわち、尿細管修復能を

もつ液性因子の組み合わせを見出せば、骨髄幹細胞を投与する必要はなく、急性腎不全から回復させることができる可能性を示すものである。この培養上清は、どのように効くのであろうか。傷害された尿細管細胞はおそらく、なんらかのサイトカインを出し、シグナルとして骨髄へ伝える。骨髄からは幹細胞が遊離し、血中に出てきて、障害腎へと遊走する。遊走してきた骨髄細胞は、直接分化転換するのではなく、なんらかの液性因子を出して腎幹細胞、あるいは腎尿細管細胞を増殖させ、修復する。また、MSCは骨髄から直接腎臓の修復に当たる因子を出す可能性もある。

骨髄細胞が障害腎の修復を促進するのは、免疫抑制作用があることも一因である<sup>18)</sup>。MSCの免疫抑制作用には以下のような作用がある。①dendritic cellの成熟抑制、②T細胞の活性抑制、③抑制性T細胞の増殖、④抗体産生抑制、⑤NK細胞抑制。MSCはMHCクラスII抗原を発現しておらず、また、T細胞の副刺激となるCD80やCD86を発現していない。このため、注入されたMSCはNK細胞を刺激することなく組織に存在することができる。また、T細胞を活性化させることは少ない。MSCはT細胞と接触することにより、IL-12産生を抑制する。MSCは活性化したT細胞のIL-2の産生抑制とIL-2受容体のダウンレギュレーションを起こす。

MSCの産生する液性因子は炎症を抑制するものが多い。MSCは肝細胞増殖因子(HGF)、IL-10、プロスタグランジンE<sub>2</sub>を産生することが報告されており、T細胞の抑制とTregの増殖を促進する。プロスタグランジンE<sub>2</sub>はB細胞の抑制とTregの増殖を促進する。急性糸球体腎炎や急性尿細管壊死では、炎症細胞の浸潤があり、MSCが産生する液性因子がこれらの炎症を起こすT細胞、B細胞、dendritic cellを抑制し、過剰な炎症を抑制して、組織修復の促進につながる可能性がある。

## 5 腎臓幹細胞は存在するか

腎臓の幹細胞に関しても様々な研究が行われてきた。幹細胞は分裂せずに静止期にあることが多く、BrDUで細胞を短時間ラベルすると細胞は長期間BrDUでラベルされる。分裂の盛んな細胞ではBrDUが細胞から消えてしまうが、細胞増殖の遅い細胞、label retaining cell (LRC) では数週間から数カ月に渡って



BrDUを検出することができる。

Oliver ら<sup>19)</sup>は生後2週のラットの腎乳頭部に存在する、BrDUを長期に維持する細胞を見つけ出した。この細胞を培養すると、球状になり、かつ単離細胞をクローン培養すると、間葉系細胞、上皮細胞、神経細胞のマーカーを発現することが示され、幹細胞の特徴を有することが証明されている。前島ら<sup>20)</sup>は、同様にBrDUでラベルすることにより、近位尿細管と遠位尿細管に長期BrDUが残る細胞があることを報告している。また、彼らはこの細胞を器官培養した腎臓へ注入することにより、近位尿細管や遠位尿細管へ分化することを示した。

喜多村ら<sup>21)</sup>は、マイクロダイセクション法で採取したネフロン各セグメントを培養し、自己増殖する細胞をさらに単離培養し、近位尿細管S3セグメントから単離できた細胞をRks 56細胞と名づけた。この細胞は、不均等分裂し、多分化能を有し、虚血再灌流障害を受けた腎臓の尿細管に分化する。Gupta ら<sup>13)</sup>もOct-4陽性、Pax-2陽性の細胞を腎臓より単離した。この細胞を正常のラットに静注すると尿細管細胞に分化する。また、虚血再灌流モデルに静注するとやはり腎機能が改善することを示した。Dekel ら<sup>22)</sup>も幹細胞の表面マーカーであるSca-1の抗体を付けたマイクロビーズで腎臓の組織からSca-1+細胞を単離した。この細胞は、腎臓の髄質索に存在し、虚血再灌流障害を軽減するため、腎臓の幹細胞である可能性を示す。

CD 133は生体幹細胞のマーカーであり、CD 24は人の幹細胞のマーカーである。この両者を有する細胞が腎臓の糸球体ボーマン嚢に存在する<sup>23)</sup>。CD 133<sup>+</sup>CD 24<sup>+</sup>細胞は幹細胞に特異的に発現する転写因子Oct-4とBmi-1も発現している。この細胞は多分化能を持ち、尿細管細胞や骨芽細胞や脂肪細胞になる。この細胞を、グリセロール静注で作ったマウスの急性腎不全モデルに静脈内投与すると、尿細管細胞の修復と腎機能の改善を認めたと報告している。ボーマン嚢にこのような多分化能の細胞が存在することは、腎炎などの障害腎の病理組織からは考えにくい。今後追試がなされ、確認されることを期待したい。

幹細胞にはトランスポーターであるATP binding cassette (ABC) が高度に発現しており、異物を外に排泄することが活発に行われている。この性格を利用して、DNA染色液(Hoechst 33342)で染色して染

まらない細胞を幹細胞を含む細胞群として集めて(side population cells; SP細胞)、その機能が解析されている。

岩谷ら<sup>24)</sup>は、腎臓にあるSP細胞を集めて、ほかのラットに静注する事により、腎臓のSP細胞が肝臓や筋肉の細胞になる可能性を示した。しかしながら、このSP細胞は腎臓の尿細管細胞や糸球体細胞に集積することも、分化転換することもなかった。菱川ら<sup>25)</sup>も、SP細胞は尿細管細胞への分化は示さないが、cisplatinによる急性腎不全からの回復を早めるとの報告をしている。現在のところ、SP細胞は様々な細胞のミックスであり、腎臓の修復に役立つ機能を持つ細胞を同定することはできていない。

## 6 ES細胞の応用は可能か

ES細胞は本来すべての細胞に分化可能な胎児由来の細胞であり、この細胞を使用することで、どのような臓器の修復も可能なはずであるが、実際にはES細胞の分化をコントロールすることができないために、注入された臓器で奇形腫を形成してしまう。小林ら<sup>26)</sup>は腎臓にES細胞を注入した場合にも奇形腫が形成されるが、Wnt-4を導入したES細胞にHGFとアクチビンAを添加することにより、尿細管細胞の形質を持った細胞に分化させることに成功している。しかし、ES細胞を使用して、組織修復を行うのであれば、奇形腫を発生させないような手段の開発が必要である。

## 今後の展望

これまでの急性腎不全に対する、骨髄細胞を用いた細胞治療の有効性は広く認められるが、その機序に関しては最近の研究により、骨髄細胞が直接分化転換により修復する可能性は低く、むしろ腎臓内の腎幹細胞や腎前駆細胞になんらかの骨髄由来細胞からの液性因子が作用して治癒していく可能性が高まってきた。また、この液性因子の標的となる細胞は同定されておらず、今後、急性腎不全の修復を担当する腎臓に存在する細胞の同定と、その作用を促進する液性因子の同定が望まれる。また、外部から投与された骨髄細胞は傷害された腎臓にはほとんど存在せず、肺などほかの臓器から遠隔で液性因子を分泌している可能性はある。このメカニズムも解明が必要である。

一方、間葉系幹細胞からの腎臓再生の可能性を示す

成果も上がってきている。

横尾ら<sup>27)</sup>は、人の間葉系幹細胞をラットの中腎管の発芽する部位に注入し、成長する胎児の中で培養することで、発生段階と同じ環境において、発生してくる腎臓の中で間葉系幹細胞をネフロンの一部にまで分化させることに成功している。すなわち、人の間葉系幹細胞は腎臓発生のプログラムの中では腎臓に分化することを証明したもので、最終的に環境を整えてやれば、腎臓の再生は可能であることを示し、再生医療への可能性が示されたものとする。

また、急性腎不全に戻ると、傷害を受けた腎臓の中に胎児環境を作ればネフロンは再生される可能性を示したものとしてみわめて興味深い。しかし、異種動物での再生を行うのであれば、その動物の細胞を完全に取り除くことができるかどうか、今後に残された課題である。再生医療にはまだまだ未知の部分があり、研究すべき課題は多い。さらなる研究の発展に期待したい。

#### 文 献

- 1) Rogers S, Lowell J, Hammerman N, et al.: Transplantation of developing metanephroi into adult rats. *Kidney Int*, 54; 27-37, 1998.
- 2) Bjornson C, Rietze R, Reynolds B, et al.: Turning brain into blood: A hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science*, 283; 534-537, 1999.
- 3) Pittenger M, Mackay A, Beck S, et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*, 284; 143-147, 1999.
- 4) Jiang Y, Jahagirdar B, Reinhardt R: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 418; 41-49, 2002.
- 5) Poulosom R, Forbes S, Hodivala-Dike K, et al.: Bone marrow contributes to renal parenchymal turnover and regeneration. *J Pathol*, 195; 229-235, 2001.
- 6) 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; 1401-1409, 2001.
- 7) 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; 2625-2635, 2001.
- 8) Suzuki A, Iwatani H, Ito T, et al.: Platelet-derived growth factor plays a critical role to convert bone marrow cells into glomerular mesangial-like cells. *Kidney Int*, 65; 15-24, 2004.
- 9) Li B, Morioka T, Uchiyama M, et al.: Bone marrow cell infusion ameliorates progressive glomerulosclerosis in an experimental rat model. *Kidney Int*, 69; 323-330, 2006.
- 10) Rookmaaker M, Smits A, Tolboom H, et al.: Bone-marrow-derived cells contribute to glomerular endothelial repair in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol*, 163; 553-562, 2003.
- 11) Uchimura H, Marumo T, Yamamoto T, et al.: Intrarenal injection of bone marrow-derived angiogenic cells reduces endothelial injury and mesangial cell activation in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 16; 997-1004, 2005.
- 12) Lin F, Moran A, Igarashi P: Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J Clin Invest*, 115; 1756-1764, 2005.
- 13) Gupta S, Verfaillie C, Chmielewski D, et al.: Isolation and characterization of kidney-derived stem cells. *J Am Soc Nephrol*, 17; 3028-3040, 2006.
- 14) Toegel F, Hu Z, Weiss K, et al.: Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol*, 289; F 31-F 42, 2005.
- 15) Duffield J, Park K, Fhsiao L, et al.: Restriction of tubular epithelial cells during repair of the postischemic kidney occurs independently of bone marrow-derived stem cells. *J Clin Invest*, 115; 1743-1755, 2005.
- 16) Terada N, Hamazaki T, Oka M: Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by the spontaneous cell fusion. *Nature*, 416; 542-545, 2002.
- 17) Bi B, Schmitt R, Israilova M, et al.: Stromal cells protect against acute tubular injury via endocrine effect. *J Am Soc Nephrol*, 18; 2486-2496, 2007.
- 18) Mctaggart S, Atkinson K: Mesenchymal stem cells: Immunobiology and therapeutic potential in kidney disease. *Nephrology*, 12; 44-52, 2006.
- 19) Oliver J, Maarouf O, Cheema F, et al.: The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest*, 114; 795-804, 2004.
- 20) Maeshima A, Yamashita S, Nojima Y: Identification of renal progenitor-like tubular cells that participate in the regeneration processes of the kidney. *J Am Soc Nephrol*, 14; 3138-3146, 2003.
- 21) Kitamura S, Yamasaki Y, Kinomura M, et al.: Establishment and characterization of renal progenitor like cells from S3 segment of nephron in rat adult kidney. *FASEB J*, 19; 1789-1797, 2005.
- 22) Dekel B, Zangi L, Shezen E, et al.: Isolation and

- characterization of nontubular Sca-1+Lin-Multipotent Stem/progenitor cells from adult mouse kidney. *J Am Soc Nephrol*, 17; 3300-3314, 2006.
- 23) Sagrinati C, Netti G, Mazzinghi B, et al.: Isolation and characterization of multipotent progenitor cells from the Bowman's capsule of adult human kidneys. *J Am Soc Nephrol*, 17; 2443-2456, 2006.
- 24) Iwatani H, Ito T, Imai E, et al.: Hematopoietic and nonhematopoietic potentials of Hoechst(low)/side population cells isolated from adult rat kidney. *Kidney Int*, 65; 1604-1614, 2004.
- 25) Hishikawa K, Marumo T, Miura S, et al.: Musclin/MyoR is expressed in kidney side population cells and can regulate their function. *J Cell Biol*, 169; 921-928, 2005.
- 26) Kobayashi T, Tanaka H, Kuwana H, et al.: Wnt4-transformed mouse embryonic stem cells differentiate into renal tubular cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 336; 585-595, 2005.
- 27) Yokoo T, Ohashi T, Shen J, et al.: Human mesenchymal stem cells in rodent whole-embryoculture are reprogrammed to contribute kidney tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102; 3296-3300, 2005.
- 28) Krause D, Cantley L: Bone marrow plasticity revisited: protection or differentiation in the kidney tubule? *J Clin Invest*, 115; 1705-1708, 2005.