

## 腸オルガノイドの概要を学ぶ

腸上皮は急速に再生する組織であり、4～5日ごとに細胞が完全に置換されます。腸上皮はその再生特性ゆえに、腸の内外における上皮再生、成体幹細胞生物学、疾患モデリング、および腫瘍生物学の研究者にとって魅力的な組織です。

### 腸オルガノイド

腸オルガノイドは、*in vivo* 腸組織と生理学的関連性のある特徴を多く組み込んだ、3次元 (3D) の *in vitro* 組織モデルです。特徴として、機能性内腔を囲む極性化した上皮層が見られ、腸上皮のすべての細胞型が生体内で観察される比率と相対的な空間配置を再現して存在します。

過去 15 年間で、腸上皮研究用のツールとモデル系の利用への可能性に劇的な変化がありました。その動きの中心的な位置を占めたのは、腸オルガノイド培養の開発と他の実験技術への応用でした。2009 年にマウス小腸オルガノイドモデルが導入されて以来<sup>1</sup>、この分野は目覚ましい発展を遂げており、そのなかには初代結腸組織<sup>2</sup> およびヒト多能性幹細胞 (hPSCs)<sup>3</sup> 由来のヒトオルガノイド培養条件の開発が含まれます。腸オルガノイド培養と並行してさまざまな実験技術も開発され、それらの適用によって科学的な相乗効果もたらされています。これらの手法には、遺伝子操作のための新規ツール<sup>4,5</sup>、*in vitro* 疾患モデリングのためのアプローチ<sup>6-9</sup>、自己細胞型<sup>10,11</sup> または細菌<sup>12-14</sup> との革新的な共培養システム、そしてウイルス感染モデル<sup>15,16</sup> が含まれます。このような技術の開発を腸オルガノイド培養へ適用することで、このモデル系の幅広い目的に対する有用性が大幅に高まりました。初期のオルガノイド培養系は発生生物学に関わる研究から生まれましたが、成熟したモデル系は現在さまざまな研究分野に応用されています。そのなかには、創薬の上流過程、患者個別の薬物スクリーニング、腫瘍と免疫の研究、および感染性病原体の病態形成が含まれます。研究の充実を図るために腸オルガノイド培養系を採用する研究者の数は、基礎研究と臨床応用の両方で急速に拡大しています。

### 腸管上皮

腸上皮には、急速に分裂し成体腸上皮に典型的な 4～5 日周期のターンオーバーサイクルを促進する腸管幹細胞 (intestinal stem cell : ISC) を含む、いくつかの異なる

細胞集団が組み込まれています<sup>17</sup>。腸はその迅速な再生能ゆえに、上皮細胞生物学および成体幹細胞生物学の研究にとって、腸機能に特有の状況とそれ以外のどちらにおいてもユニークで便利なモデル系です。

成人の腸上皮は、陰窩 - 絨毛構造に配置された主に 6 種類の細胞で構成されています<sup>18</sup> (Fig. 3)。腸陰窩の基部では ISC がパネート細胞の間に介在しており<sup>17</sup>、ISC ニッチ (幹細胞が維持される場) の維持に必要なシグナル伝達の多くを担うと考えられています。Transit-amplifying (TA) 細胞は部分的に分化した細胞で、その下の ISC が分裂すると物理的な陰窩排除メカニズムを介して上方に移動します。これらの細胞が陰窩から上に移動すると、シグナル伝達勾配に沿った移動によって分化が引き起こされ、絨毛ドメインに存在する成熟した細胞型を生じさせます。成熟細胞のうち、腸細胞は絨毛上皮の大部分を構成し栄養吸収をおこないます。杯細胞は粘液を分泌して上皮の内層を保護し、腸内容物が内腔を通過する助けとなります。腸内分泌細胞は、管腔内容物の化学的アクチュエーターに反応してホルモンを体内に分泌し、栄養代謝を維持します。

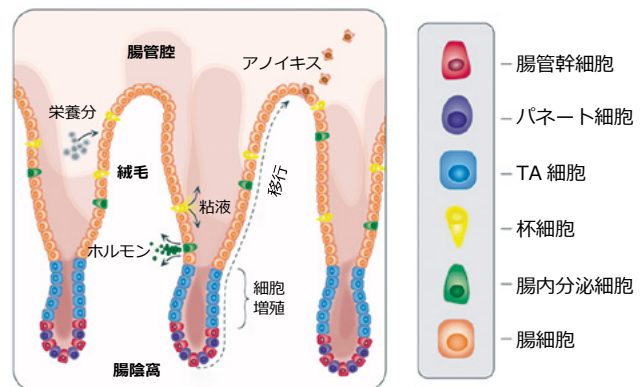


Fig. 3 小腸上皮の主な上皮細胞型と空間的配置

(Dey I. et al. *Curr Top Membr.* 2018; **81**:337-381. より改変)

Lgr5<sup>+</sup> 腸管幹細胞は主にニッチにおいて、自己複製能および腸上皮の再生能を有しています<sup>2</sup>。腸ニッチは十分に特徴付けられており、高濃度の WNT と上皮成長因子 (EGF) の空間勾配で構成される一方、骨形成タンパク質 (BMP) シグナルの抑制が示されています。これらニッチシグナルの理解が、腸オルガノイド培養条件の開発に多大な情報をもたらしました。