

肺オルガノイドの概要を学ぶ

従来は 2 次元 (2D) 細胞培養モデルは、肺分野の基礎研究と臨床研究の両方に大きな影響を与えてきました¹。ただし、*in vivo* および臨床観察と比べて見られる内在性の違いが、研究に取り組む上で障害となります。肺上皮前駆細胞と間質細胞の分離、および肺の発達に重要な幹細胞ニッチ因子の明確化などの進歩により、肺オルガノイド²または気道オルガノイドとして知られる *in vitro* の 3 次元 (3D) 培養系が確立されました。

肺オルガノイドは本質的に 3D 組織工学で作製した「ミニ肺」であり、生体内組織の組織学的および機能的な側面を正確に再現します。オルガノイドはこれらの構造と機能を発達させることで、生体内の生理学的または病理学的な環境を模倣します。オルガノイドには天然の細胞外マトリックス (ECM) の構成要素とともに、体内の対応部位を反映する複数の細胞型を含むことが多く、通常ミニチュアまたはマイクロスケールの大きさです。このような培養は、臓器機能を体外で再構成するための重要な方法と考えられています¹。

肺上皮と領域特異的前駆細胞

肺は多くの種類の上皮細胞、免疫細胞、内皮細胞、間質細胞で構成される複雑な器官であり、導管 (気道) 域と呼吸域に分けられます (Fig. 24)。導管域にはガス交換に関与しない領域、すなわち、鼻腔、気管、主気管支、肺内気管支、および細気管支が含まれます。呼吸域は呼吸細気管支、肺胞管、肺胞嚢で構成され、肺内の空気と肺毛細血管内の血液との間のガス交換の場です。ヒト気道は鼻腔から肺嚢まで、導管域と呼吸域で形態と細胞組成が異なる、連続した上皮シートで覆われています。鼻腔、気管、および気管支を含む導管域の最も近位の領域では、気道上皮は円柱状の偽重層形態を示します。導管域のより遠位の領域ではこの上皮の高さが減少し、小気道の立方上皮に類似します。大気道上皮の主な細胞タイプは、粘液を産生および分泌する杯細胞、頂端繊毛の協調運動によって粘液の運動性を促進する繊毛 (線毛) 細胞、そして基底膜を覆い上皮頂端表面に接しない基底細胞です。細気管支では、立方上皮は分泌クラブ細胞を含み、より近位の気道領域に比べて繊毛細胞が少なくなります。肺胞上皮は、I 型および II 型肺胞上皮細胞 (alveolar epithelial cells : AEC) で覆われています。肺胞上皮細胞は基底膜で内皮細胞と融合し、ガス交換バリアを形成します³⁻⁵。

気道上皮は通常 1 日あたり 1% 未満と遅いものの、代謝回転を常に受ける動的な組織です⁶⁻⁸。軽度から中等度

の損傷の場合、気道上皮は活発に反応して、正常な構造と機能をもつ上皮シートを再構築します。この修復過程は、気道幹細胞と前駆細胞によっておこなわれます。さまざまな種類の上皮幹細胞と前駆細胞が、肺の異なる領域に存在するという根拠が示されています。それらには、近位気管と気管支の基底細胞⁹、細気管支のクラブ細胞、気管支 - 肺胞管接合部 (bronchial-alveolar duct junction: BADJ) の気管支肺胞幹細胞 (bronchioalveolar stem cell : BASC)¹⁰、および肺嚢領域の肺胞 II 型上皮細胞^{11,12} が含まれます。

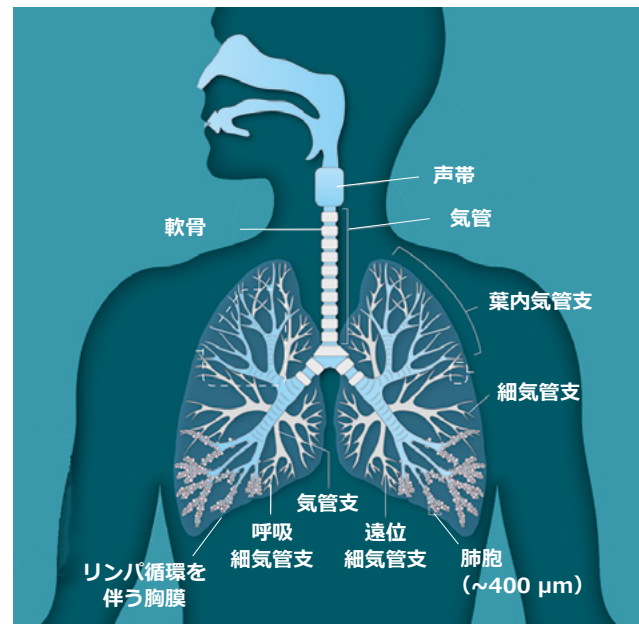


Fig. 24 ヒト肺 (呼吸器系) の構造

(STEMCELL Technologies 社 ポスター「Cellular Organization and Biology of the Respiratory System」より改変)

3 次元培養系をもちいた *in vitro* 肺モデル

In vivo のヒト肺を適切にモデル化するため、気道の形態学的および機能的な特徴を再現した 3D 構造形成を促す特殊な *in vitro* 細胞培養技術が開発されました。肺のさまざまな領域から分離した幹細胞と前駆細胞には、特別な培養技術が必要です。たとえば、ヒトの近位気道由来の基底細胞は、器官型の気液界面 (air-liquid interface : ALI) 培養 (Fig.25-B) を再現させると、繊毛細胞、杯細胞、および基底細胞を含む粘液繊毛偽重層上皮に分化します。この *in vitro* 細胞培養環境において細胞は、繊毛運動、粘液分泌、バリア特性、ならびに天然の気道上皮と同様の組織修復および回復特性を示します。この ALI 培養は、*in vitro* 肺モデルの分野で最も特性が明らかされているモデルです¹³⁻¹⁵。この方法では、気管支擦過ブラシマ