

要旨

腸管上皮は多くの消化器疾患の発症や病態に関わると考えられている。しかし、培養方法の欠如のため、腸管上皮細胞の疾患への関与を端的に解析することが難しかった。近年開発された、オルガノイド培養は、様々な消化器組織細胞の永続的な3次元培養を可能とした¹⁻²⁾。さらに、オルガノイド培養をヒト疾患組織に応用することで、上皮細胞の疾患生物学が切り拓かれた³⁾。我々は、胃・小腸・大腸・膵臓などの消化器組織および疾患組織からオルガノイドを樹立・解析することによって、消化器疾患への新しい洞察を得た⁴⁻⁷⁾。消化器組織は長期間の自己複製と多分化能を有する組織幹細胞が存在し、その増殖は組織に存在する微小環境(ニッチ)によって制御されている。ヒト消化器オルガノイド研究により、組織ごとに異なる幹細胞増殖因子(ニッチ因子)が同定され、組織幹細胞の環境依存的な維持機構が明らかになった⁸⁻⁹⁾。さらに、遺伝子変異に端を発する幹細胞制御異常は、本来ならば増殖できない組織環境での定着を許し、場合によっては遠隔臓器などの全く異なる組織での転移に繋がる¹⁰⁾。こうしたニッチ依存的な幹細胞制御機構は、130年前にPaget博士が提唱したSeed and Soil説を思い出させる。Seed and Soil説は、特定の腫瘍の臓器選択的な転移性を基に生まれた仮説であるが、本仮説が正常組織幹細胞のレベルから疾患形成まで貫いていることを示唆する。本セミナーでは、我々のこれまでの消化器疾患研究を概説し、正常から疾患発症までのバイオロジーについてディスカッションしたい。

参考文献 (*Corresponding author)

1. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, van Es JH, Abo A, Kujala P, Peters PJ, Clevers H*. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*. 2009; 459: 262-5.
2. Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, Barker N, Shroyer NF, van de Wetering M, Clevers H*. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*. 2011; 469: 415-8.
3. Sato T*, Clevers H*. Growing Self-organizing Mini-guts from a Single Intestinal Stem Cell: Mechanism and Applications. *Science*. 2013; 340: 1190-4.
4. Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Ohta Y, Nanki K, Kawasaki K, Nakazato Y, Uraoka T, Watanabe T, Kanai T, Sato T*. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements. *Cell Stem Cell* 2016;18:827-38.
5. Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, Tamagawa H, Toshimitsu K, Fujii M, Ohta Y, Matano M, Nanki K, Kawasaki K, Takahashi S, Sugimoto S, Iwasaki E, Takagi J, Itoi T, Kitago M, Kitagawa Y, Kanai T, Sato T*. Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell

- Niche Factor Dependence during Disease Progression. *Cell Stem Cell*. 2018 ;22:454-467.
6. Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Shimokawa M, Ohta Y, Matano M, Seino T, Nishikori S, Ishikawa K, Kawasaki K, Togasaki K, Takahashi S, Sukawa Y, Ishida H, Sugimoto S, Kawakubo H, Kim J, Kitagawa Y, Sekine S, Koo BK, Kanai T, Sato T*. Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. *Cell*. 2018;174:856-869.
 7. Fujii M, Matano M, Toshimitsu K, Takano A, Mikami Y, Nishikori S, Sugimoto S, Sato T*. Human Intestinal Organoids Maintain Self-Renewal Capacity and Cellular Diversity in Niche-Inspired Culture Condition. *Cell Stem Cell*. 2018 ;23:787-793.
 8. Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T*. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nature Medicine*. 2015;21:256-62.
 9. Sato T*, Clevers H*. SnapShot: Growing Organoids from Stem Cells. *Cell* 2015; 161:1700
 10. Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, Matano M, Takano A, Fujii M, Date S, Sugimoto S, Kanai T, Sato T*. Visualization and targeting of LGR5+ human colon cancer stem cells. *Nature* 2017;545:187-192.