

要 旨

多能性幹細胞（ES, iPS 細胞）や、生検サンプルを活用したプライマリ細胞などを活用し、ヒト器官に類似した組織体を生み出すオルガノイド（Organoid）研究が隆盛を極めていく。即ち、ヒトオルガノイドは解剖学的・機能的に生体内に存在する器官に近い特徴を示すことから、これまで研究対象とすることが困難であったヒトにおけるさまざまな生命現象に迫ることが可能となった。

オルガノイドの人為創出が可能となった歴史的背景には、この 100 年の間に生じた 3 つの技術的ブレークスルーがある。第 1（Organoid1.0）に、ばらばらに単細胞化された細胞の「再凝集技術」、第 2（Organoid2.0）に、オルガノイド形成を促進する「基底膜マトリクス」の発見・利用である。そして、第 3 に（Organoid3.0）に、「幹細胞操作技術」の進展がある。さまざまなヒト幹細胞を自在に扱うことが可能となったことが、オルガノイド研究の大きな後押しとなった。特に、オルガノイド 3.0 時代を牽引してきたのは、故・笹井博士らを筆頭にわが国のトップ研究者であることは特筆すべきと言える。

われわれは、ヒト多能性幹細胞を活用した肝臓発生研究において、上皮細胞、血管細胞、間葉系細胞に加えて、免疫細胞を含む多細胞系からなるオルガノイドを創出することに成功した。本技術を活用することにより非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に認められるような、炎症・線維化様病態の試験管内再現が可能であることを示しつつある¹⁾。実際、シングルセル RNA シークエンス（scRNAseq）解析技術を用いることで、炎症・線維化病態を仲介する多細胞基盤が存在することを 1 細胞レベルで明らかとしている²⁾。さらに、ゲノム情報を活用した iPS 細胞由来オルガノイドバンキング戦略を活用することにより、NASH において知られている臨床ゲノムリスクと得られたオルガノイドモデルの臨床外挿性に関する端緒的知見を得つつ有る。

本講演では、ヒト肝臓を対象としたオルガノイドを事例として、「どう創るか？」から「どう使うか？」へと力点が移りつつ有る第 4 世代の Organoid4.0 研究が指向する未来を考察したい。すなわち、上記のような炎症や線維化などいままでも研究対象とすることが困難であった高度な疾患モデルの樹立などを通じた創薬応用事例を中心に臨床医学への実質的還元を目指す新潮流、オルガノイド医学（Organoid Medicine）研究の最前線について具体事例を交えて紹介する。

参 考 文 献

1. Ouchi R, Togo S, Kimura M, Shinozawa T, Koido M, Koike H, Thompson W, Karns R, Mayhew C, McGrath PS, McCauley HA, Zhang RR, Lewis K, Hakozaki S, Ferguson A, Saiki N, Yoneyama Y, Takeuchi I, Mabuchi Y, Akazawa C, Yoshikawa HY, Wells JM, Takebe T*: Modeling Steatohepatitis in Humans with Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids. *Cell Metabolism*, 2019, in press

2. Camp JG, Sekine K, Gerber T, Loeffler-Wirth H, Binder H, Gac M, Kanton S, Kageyama J, Damm G, Seehofer D, Belicova L, Bickle M, Barsacchi R, Okuda R, Yoshizawa E, Kimura M, Ayabe H, Taniguchi H, Takebe T*, Treutlein B* (*Joint corresponding authors), Multilineage communication regulates human liver bud self-organization from pluripotency, *Nature*, 546(7659):533-538, 2017