

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 独自の培養系を用いた腸管上皮幹細胞における生体恒常性維持機構の解明

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

わたなべまもる
渡辺 守

研究課題番号：26221307 研究者番号：10175127

研究分野：医歯薬学

キーワード：下部消化管学 (小腸、大腸)

【研究の背景・目的】

炎症性腸疾患では腸管上皮細胞の機能不全による腸内環境破綻が難治性の原因と示唆される。我々は腸管上皮幹細胞運命を人為的に制御し、腸内環境を改善させることが生体恒常性までもリセットすることにより炎症性腸疾患を根本的に解決できると着想した。そこで、独自に確立した「腸管上皮幹細胞初代培養」と「幹細胞移植モデル」をさらに発展させ、擬似腸管環境モデル構築による腸管上皮幹細胞の運命制御及び腸管免疫・内分泌制御を含めた腸内環境・生体恒常性への関与を解明する。最終的には腸管上皮幹細胞による腸内環境、生体恒常性リセットという新たな機序を創成し臨床応用への基盤を構築するだけでなく、腸疾患に留まらず生活習慣病などの全身疾患を制御できるという新しい概念を提唱するものである。

【研究の方法】

独自に確立した初代培養系を用いて、腸管上皮幹細胞の可視的・経時的な評価系を構築し、幹細胞の分裂・寿命・分化誘導制御を解析する。さらに腸内環境疑似モデルを構築し、上皮幹細胞と腸内細菌叢・腸管免疫制御・内外分泌ホルモン制御など腸内環境との相互関係を明らかとする。同時に高効率幹細胞移植モデルを構築した上で、腸内環境可変腸管上皮幹細胞を移植することで生体恒常性への影響を確認すると共に、慢性疾患モデルマウスへの移植による治療としての有効性を検討する。最終的に細胞移植もしくは新規薬剤による腸管上皮幹細胞を標的とした治療の生活習慣病を含めた慢性疾患患者へ対する有効性を検討する。

具体的には以下の解析を行う。

1) 初代培養オルガノイドによる擬似腸内環境モデルの構築

- 樹状細胞(DC)、上皮間リンパ球(IEL)と腸管上皮細胞共培養による相互作用解析系の樹立
- オルガノイド管腔内への細菌又は菌体成分注入による腸内細菌叢モデルの樹立
- オルガノイド食餌負荷モデルの構築

2) 腸管上皮幹細胞機能評価法の確立

- 1 幹細胞可視化による幹細胞動態解析
- 腸管上皮幹細胞内シグナル解析
- 腸管上皮幹細胞運命決定制御解析

3) 全身疾患における腸管上皮幹細胞異常機構解析と治療標的の探索

- 高効率上皮細胞移植モデルの構築
- 慢性疾患モデルマウスにおける腸管上皮幹細胞の機能異常解析
- 生活習慣病患者の腸管上皮幹細胞培養と上皮細胞異常機構解析

【期待される成果と意義】

近年、慢性消化管疾患のみならず糖尿病・高脂血症などの生活習慣病まで腸内細菌叢による腸管免疫・消化管ホルモンなど腸管上皮機能を介した病態が提唱されており、腸内環境の生体恒常性への関与が示唆されている。初代培養は小腸・大腸細胞共に管腔構造を維持することから、体外で腸内環境を直視できる優れた培養系である。本研究では腸管内の複雑な環境を生体外で疑似モデル化し経時的、可視的な解析系を構築することで腸管内の多様な因子の相互関係を明示できる。最終的には腸管上皮幹細胞からの細胞運命を人為的にコントロールすることで腸内環境のリセットを目標とし、種々の要因で陥った慢性疾患における悪性循環を断ち切ることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 1) Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H, Watanabe M: Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. *Nature Medicine*18: 618-623, 2012.
- 2) Fordham RP, Yui S, Hannan NRF, Madgwick A, Vallier L, Pedersen RA, Nakamura T, Watanabe M, Jensen KB: Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury. *Cell Stem Cell*. 13:734-744,2013.

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－30 年度
150,100 千円

【ホームページ等】