

2020年6月9日放送

小児領域におけるオルガノイド研究の臨床応用

順天堂大学 オルガノイド開発研究講座
 特任教授 中村 哲也

まず、「オルガノイド」という言葉に馴染みがない方も多いと思いますので、簡単にご説明します。

身体の器官、例えば呼吸器官とか消化器官などと言いますが、これは英語でオルガンと書きます。また”oid”という英語の接尾語は、「何々のようなもの」という意味をもちますので、このふたつをつなげた「オルガノイド」という言葉は、器官のようなものという意味を持っています。

もう少し説明すると、細胞を体の外で育てることを「培養する」と言いますが、「オルガノイド」というのは、器官の構造や働きを体内の器官と似たままで培養する細胞集団ということになります。オルガノイドの材料は、ES細胞やiPS細胞など多能性幹細胞のこともありますし、成熟した器官に含まれる細胞の場合もあります。いずれにしても、何らかの生きた細胞を、適切な環境に配置することで、器官と似た特徴をもつオルガノイドが作成できるわけです。

ここで強調したいのは、オルガノイドはただ単純に細胞を立体的に配置しただけのものではないことです。多くの場合、オルガノイドを作成するには、細胞外基質と呼ばれる寒天状のものに細胞を3次的に埋め込んで、そこに栄養素や成長因子を含む培養液を加えます。大変面白いことに、こうして整えた環境に一旦細胞を入れると、その後はそれぞれの細胞自身のふるまい、たとえば形を変えたり、移動したり、分裂したり、時には死んだりなどの全体的な結果として、まるで臓器が新しく発生するような「自己組織化」と呼ばれる過程を経て、オルガノイドができるのです。この10年ほどでオルガノイド技術が大きく進歩した結果、現在ではさまざまなオルガノイド、たとえば脳オルガノイド、胃や腸などの消化管オルガノイド、

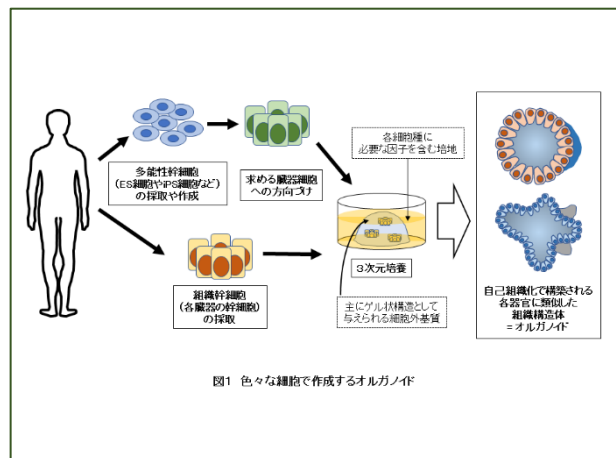


図1 色々な細胞で作成するオルガノイド

あるいは肝臓、膵臓、肺、腎臓、膀胱など、本当にさまざまなオルガノイドを作成する技術が進みました。

さて、オルガノイド技術は、様々な目的のために応用できる技術として注目されています。基礎医学の領域では、たとえばわれわれの身体が受精卵から出発して発生する過程で、細胞や組織がどのように成熟し、器官や個体がどのように形作られるのかを明らかにする発生学分野で、オルガノイドはすでに重要な研究技術になっています。

それから、難病に苦しむ患者さんの細胞を材料として、異常を示している器官オルガノイドを作成することも可能となってきました。こういう臨床研究でのオルガノイド利用は、病気の原因を解明するツールとして、あるいは新しい治療技術をテストするモデルにもなるだろうと考えられています。

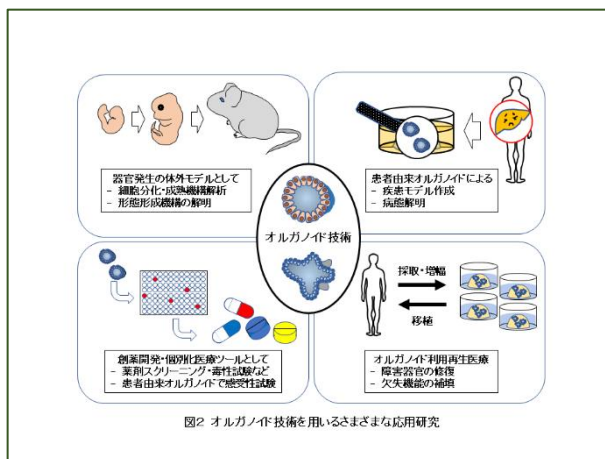
また、あるひとつの病名で呼ばれる患者さんが多数存在する場合、実は個々の方が全く同じ原因でその病気を患っているわけではない、ということがあります。このような場合、各々の患者さんのオルガノイドを作成して調べれば、同じ病気なのに、個々の患者さんの病気の原因の違いがわかったり、分類して診断できたり、患者さんごとに適した治療の予測ができたりなど、個別化医療への応用も期待されています。

さらにオルガノイドは、再生医療の領域でも注目されています。つまり、何かの器官が病気で正常に働かない、あるいは器官の一部が傷ついて失われてしまったなどの場合に、正常な細胞を増やして移植することで器官の再生を図るといった目的にも、オルガノイドが利用可能だろうと考えられているわけです。

さて、幅広い応用が見込まれるオルガノイド技術は、小児疾患研究においても期待を集めています。小児の病気には、胎児期も含む発生過程の時期、すなわち身体の各部分の形作りの時期に生じる異常が密接に関わっています。したがって、多能性幹細胞からオルガノイドが形成されるプロセスを詳細に調べることによって、個体や器官の発生が精密な制御のもとで進行する仕組みが分子レベルでわかるとともに、これらの異常が小児疾患とどう関わるかの詳細が、より一層解明されるだろうと思います。

また、今述べた発生時期の異常の病気とも関連しますが、小児疾患は、遺伝子や染色体異常が原因となり、生直後から症状が出る先天性疾患が多いことも特徴です。実はオルガノイド技術が開発されてまもなく、このような先天性疾患のひとつである嚢胞性線維症の研究を通して、オルガノイド技術の重要性が示された例がありますので、これを紹介いたします。

嚢胞性線維症という病気はきわめて稀な病気ですが、CFTR という遺伝子の変異が原因となる遺伝疾患です。CFTR はあるタイプのイオンチャンネルの遺伝子であり、その異常が生じることによって全身の外分泌機能に異常が生じます。CFTR 遺伝子変異のパターンは患児ごとに多彩であり、同じ嚢胞性線維症と呼ばれる患児の間でもその病態が少しずつ異なります。ただ、程度の違いはあっても、気道分泌異常で慢性呼吸不全になってしまったり、膵臓の外分泌異常で食べ物のなかの脂肪吸収ができなくなって重篤な栄養障害が起きるなど、生命予後は決して良くない難病です。



面白いことに、腸オルガノイドを用いると、ここで働く CFTR 蛋白の機能が簡単に、そしてきちんと評価できることがわかりました。詳しくは述べませんが、フォルスコリンという薬剤をオルガノイドに作用させると、正常のヒト、すなわち CFTR がきちんと働いているヒトの腸オルガノイドでは、これが膨張して大きくなるので、簡単にその反応を見ることができるとがわかったのです。一方、CFTR 変異をもつ患者さん由来の腸オルガノイドでは、フォルスコリンを添加しても膨張が起こらないので、病気の診断が簡単にできるわけです。一方この状況で、CFTR 機能を回復させる薬剤を投与すると、一部の患者さんではオルガノイド膨張現象の回復が見られるようになるなど、患者さんごとにテストすることによって、薬剤に対する感受性の違いを判定できることがわかったのです。このことは、それぞれが異なる遺伝子変異をもつ患児集団において、CFTR 標的治療薬の効果が得られるか否かを、オルガノイドアッセイで予測できる可能性を示しているわけです。実際、オルガノイドを用いた CFTR 標的薬効果予測は、臨床試験データと相関することも分かり、このような個別化医療技術の有用性も示されつつあります。

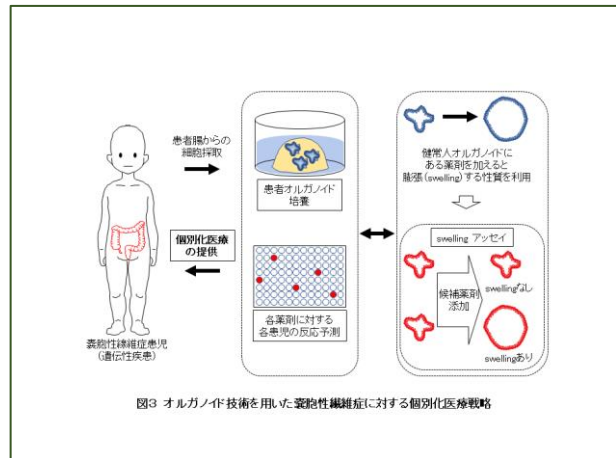


図3 オルガノイド技術を用いた囊胞性線維症に対する個別化医療戦略

最後に少し、オルガノイドを用いる再生医療の話をしていきます。細胞移植や臓器移植はすでに色々な疾患に対しておこなわれる治療です。ただ、オルガノイド技術の出現は、移植に必要な細胞を、きちんと器官の細胞に似た形で培養し、しかも大量に増やして移植する再生医療の可能性を示しています。さらに、囊胞性線維症などの遺伝性疾患に対しては、患者自身のオルガノイドを作成し、変異した遺伝子を修復したあとに増やして移植するなどの新技术も進むかもしれません。ごく最近では、肝臓、胆管、膵臓など複数のパーツを含むオルガノイドが作成されたり、人工素材を組合せてより複雑で大きな組織の体外構築の研究も進んだり、オルガノイド技術もますます進化しています。こういう研究や技術開発が進むことで、たとえば腸や肝臓やその他の臓器で広く障害や欠損を生じる小児疾患に対し、適切なサイズで適切な機能をもつ組織や器官を移植して治療をおこなう新しい再生医療技術開発につながるものと期待されています。

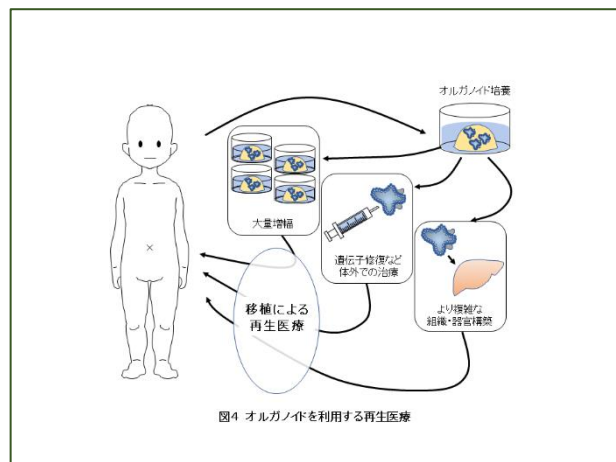


図4 オルガノイドを利用する再生医療

本日は、近年進歩したオルガノイド技術を紹介しました。そしてこのオルガノイド技術が、病気の原因解明、薬の開発や効果予測など、臨床においても重要な技術となるであろうことをお話しました。さらに、オルガノイドは、それ自身を増やして再び体内に移植する利用、すなわちさまざまな小児疾患に対する再生医療の資源としてもますます重要となるだろう、というお話をさせていただきました。