

[最近のトピックス]

オルガノイドで唾液腺の再生・治療は可能か？

田隈 泰信

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生化学分野

1. オルガノイドとは

2009年のNature誌¹に、日本人研究者の考案した画期的な器官培養法が掲載された。ホヤのような形をした小腸上皮細胞の塊が、周囲に陰窩（クリプト）様の突起を出芽しながら、マトリゲルの中で3次元的に増殖を続ける。この細胞塊は、1個の幹細胞から形成されたものであるが、小腸に存在する5種類の上皮細胞を全て備えており、ほとんど器官といてよいもの（オルガノイド）であった。5種類の細胞とは、1）微絨毛をもつ吸収上皮細胞、2）粘液を分泌する杯細胞、3）リゾチーム等の抗菌物質を分泌するパネート細胞、4）消化管ホルモンを分泌する腸管内分泌細胞、そして5）小腸上皮幹細胞である。培養法を考案した佐藤俊朗博士^{2,3}によると、この幹細胞はLgr5と呼ばれるWntシグナル系に属する7回膜貫通型の受容体を発現しており、R-spondin 1（Lgr5のアゴニスト）、EGF、Noggin（BMPの阻害分子）という3つの“ニッチ因子”を添加した合成培養液中で、血清も結合組織もなしに、基底膜を模倣したマトリゲルに埋込まれた状態で、永続的な自己複製と多分化能を維持するという。培養法の改良は、今も続いている。

2. 肝臓と膵臓のオルガノイド

画期的な培養法の開発により、オルガノイドの研究は爆発的に広がった。オルガノイドは胃や大腸からもつくられ、またヒトのオルガノイドへと進み、移植治療への応用も試みられている^{2,3}。他方、内胚葉由来の器官である肝臓や膵臓の成熟した臓器では、細胞分裂はほとんど見られず、Lgr5発現陽性の幹細胞は通常認められない。しかし、臓器が傷害されるとLgr5陽性の細胞が出現し、そこからオルガノイドが形成された。四塩化炭素（CCl₄）で傷害された肝臓では、胆管付近にLgr5陽性の幹細胞が現れた。形成されたオルガノイドは、アルブミン合成能など肝臓に特有の機能を発現し、マウスに移植されたオルガノイドは肝臓として機能した⁴。同様に、結紮により傷害された膵臓では、導管細胞の一部にLgr5陽性の幹細胞が出現し、オルガノイドが形成された。ネズミに移植された膵オルガノイドは、導管系細胞とインスリン、グルカゴン、ソマトスタチンを合成する各種内分泌細胞へと分化した⁵。同様の方法で作製した膵オル

ガノイドを、マトリゲルからラミニン成分を含むハイドロゲルに移して培養すると、アミラーゼを分泌する外分泌細胞とホルモンを分泌する内分泌細胞への2方向性の分化が認められた⁶。

3. 唾液腺幹細胞と唾液腺オルガノイド

導管を結紮すると唾液腺の腺房細胞が消滅し導管系細胞が残るという実験は、枚挙にいとまがない。結紮を解くと唾液腺が再生することから、膵臓と同様、導管系細胞にLgr5陽性の幹細胞が存在する可能性は高い。現時点では、Lgr5とsalivary glandのキーワードでネットを検索してもヒットする論文はないが、唾液腺の幹細胞が発見され、唾液腺オルガノイドが報告されるのも、時間の問題であろう。オルガノイドを構成する細胞の染色体数には異常が見られず、移植してもES細胞やiPS細胞で問題となるテラトーマの形成はないといわれている。唾液腺幹細胞からオルガノイドがつけられ、移植・再生治療へと発展することを期待したい。

文献

1. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. Sato T, Vries RG, et al. Nature 459 : 262-265, 2009
2. 腸管上皮幹細胞. 佐藤俊朗 生化学 85 : 743-748, 2013
3. 腸管上皮幹細胞とそのニッチ. 佐藤俊朗 実験医学 32 : 2562-2566, 2014
4. In vitro expansion of single Lgr5⁺ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration. Huch M, Dorrell C, Boj SF, van Es JH, Li VSW, van de Wetering M, Sato T, et al. Nature 494 : 247-249, 2013
5. Unlimited in vitro expansion of adult bi-potent pancreas progenitors through the Lgr5/R-spondin axis. Huch M, Bonfanti P, Boj SF, Sato T, et al. EMBO J 32 : 2708-2721, 2013
6. Colony-forming cells in the adult mouse pancreas are expandable in Matrigel and form endocrine/acinar colonies in laminin hydrogel. Jina L, Fenga T, et al. PNAS 110 ; 3907-3912, 2013