

広く利用されている放射線(178)幹細胞から小腸と類似した構造を持つ“オルガノイド”を作製

前回のコラム(177)では次回から、「放射線によって誘発される『幹細胞競合』を、実験によって捉えることに成功した事例をいくつか紹介したい」と書きました。国内では、電力中央研究所が2020年1月20日、「幹細胞からミニ小腸(オルガノイド)を作製する技術を用い『放射線によって誘発される幹細胞競合』を捉えることに成功」とプレスリリースしていました。興味深いので、今回と次回の2回に分けて、内容を探ってみましょう。

ゆりちゃん：ところでタクさん、そもそも“オルガノイド”ってどんなものですか？

タクさん：試験管内で幹細胞等を3次元培養して作製した、生体の臓器・組織と類似した構造や機能の特徴を有するミニ臓器のことを指します。現在は、様々な組織に由来するオルガノイドが作製可能で、生物・医学研究に広く使用されています。

ゆりちゃん：オルガノイドの特徴をわかりやすく解説してくれませんか？

タクさん：ゆりちゃんは理科が得意だから、「用語解説」だけで十分と思ったのだけれど、やっぱりもう少しわかりやすく説明した方がよさそうですね。一言でいえば、「本来、生体内にあるために観察が難しい組織や器官の機能を詳しく理解するため、顕微鏡下で観察できるように人為的に作製した小さな臓器」のことです。もう少し詳しく言うと、「生体内の組織や器官をモデルとして、試験管内で、いろいろな幹細胞¹から創出される、生体に類似した構造・機能を有する『三次元組織』」のことです。本コラムでは、低線量・低線量率放射線が生体に及ぼす影響を調べるのが主な目的ですので、オルガノイドがどのように作製されて放射線照射実験に利用されているか？その事例を絞って紹介します。しかし、医療の分野では脳オルガノイド、腸オルガノイド、腎オルガノイドなど、器官別に様々なタイプのオルガノイドが開発され、病気の原因や発症プロセスの解明、治療法の研究、再生医療などに広く活用されており、Science 誌は オルガノイドを2013年の最大の科学的進歩のひとつに選定しました。

ゆりちゃん：放射線影響を知るために、オルガノイドを使うといいことがあるの？

タクさん：例えば発がんの原因となる細胞が組織に蓄積するのか排除されるのかを検証するときオルガノイドが活用できます。腸管は放射線発がんのリスクが高い重要な組織のひとつです。腸管の大部分は機能細胞という栄養を吸収したり、粘液を分泌したりする細胞から成り立ちますが、これらは一定の寿命で組織から消失します。機能細胞を絶えず生み続けるために、組織には生涯に亘って機能細胞を生み出す細胞が存在しており、これは組織幹細胞と呼ばれています。腸管幹細胞は、がんの起源であることが知られていて、放射線によって生じた遺伝子損傷が誤って修復された変異が蓄積された幹細胞が、集団内で増殖することが放射線発がんの原因と考えられています。もし仮にそのような幹細胞が正常な幹細胞集団と比較して適応度が低かった場合、細胞集団から排除されて発がんリスクが低くなると考えられますね。このように細胞集団のなかで適応度が低い細胞が消失する現象は「細胞競合」と呼ばれています。生体内の組織で幹細胞を追跡することは困難ですが、培養容器内で幹細胞から作成したオルガ

¹ 私達はみな、失われた細胞を再び生み出して補充する能力を持った細胞を持っている。こうした能力を持つ細胞が「幹細胞」である。幹細胞は2種類に分けられる。一つは、皮膚や血液のように、きまった組織や臓器で失われた細胞のかわりを造り続けている細胞であり、「組織幹細胞」と呼ばれている。もう一つは、受精卵から作られるES細胞(胚性幹細胞)のように私達の体の細胞であれば、どのような細胞でも作り出すことができる「多能性幹細胞」であり、山中伸弥教授が世界で初めて作製に成功した「iPS細胞」も含まれる。

ノイドを用いることで、生体により近い条件で幹細胞の運命を評価でき、幹細胞同士の細胞競合を実験的に検証できるというわけです。

ゆりちゃん：オルガノイドはどのようにして作製するのですか？

タクさん：まず図 1ⁱⁱを見て下さい。同図は、腸管のひだを広げて、その断面を模式的に示したものです。上述した幹細胞は、腸管の基底部に位置する陰窩（いんか；クリプトともいう）の最下部のごく限られた場所に存在することが確認されています。次に図 2ⁱⁱⁱを見て下さい。マウスの小腸にあるクリプトを取り出した後、酵素を使って1個1個の細胞に分解します。特定の細胞だけを分取することができる装置（セルソーター）を用いて、細胞から放出される蛍光を指標として目的とする“幹細胞”のみを単離し、細胞培養容器内に“ばらまき”ます。その後、細胞培養装置を用いて1~2週間程度培養すると、幹細胞が増殖・分化してオルガノイドが形成されます。次回は、「放射線によって誘発される幹細胞競合」を捉えることに成功した事例を紹介しましょう。（原産協会：人材育成部）



図1. 腸管上皮の構造

引用：生命誌ジャーナル(2016年)「腸の活発な新陳代謝を支える幹細胞とそのニッチ」

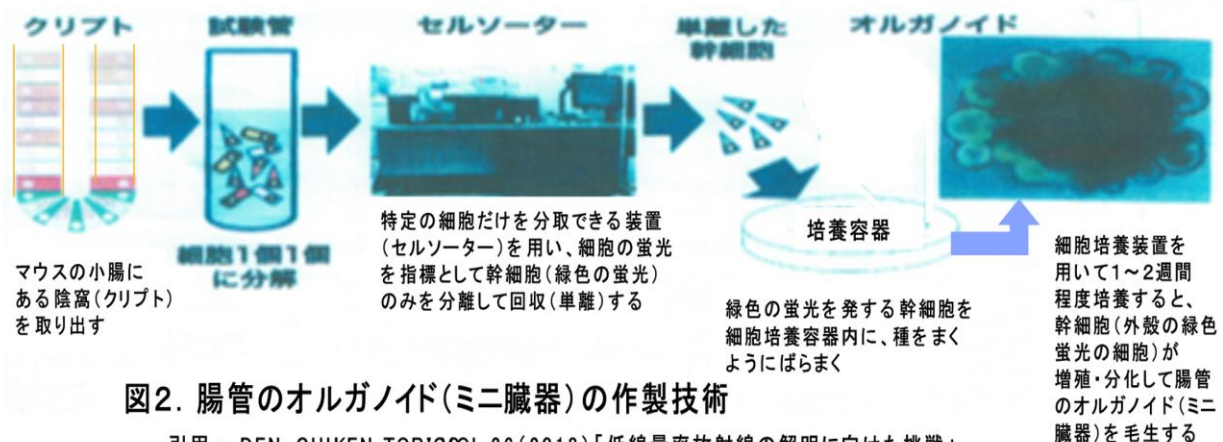


図2. 腸管のオルガノイド(ミニ臓器)の作製技術

引用：DEN-CHUKEN TOPICS VOL.26(2018)「低線量率放射線の解明に向けた挑戦」

ⁱⁱ 生命誌ジャーナル 88 号 (2016 年)「腸の活発な新陳代謝を支える幹細胞とそのニッチ (佐藤俊朗・慶応義塾大学)」の図 1 を参考に作成

ⁱⁱⁱ DEN-CHUKEN TOPICS VOL.26(2018)18p「低線量・低線量率放射線影響の機構解明に必要な技術・実験設備『オルガノイドの製作技術』」の図を参考に作成