

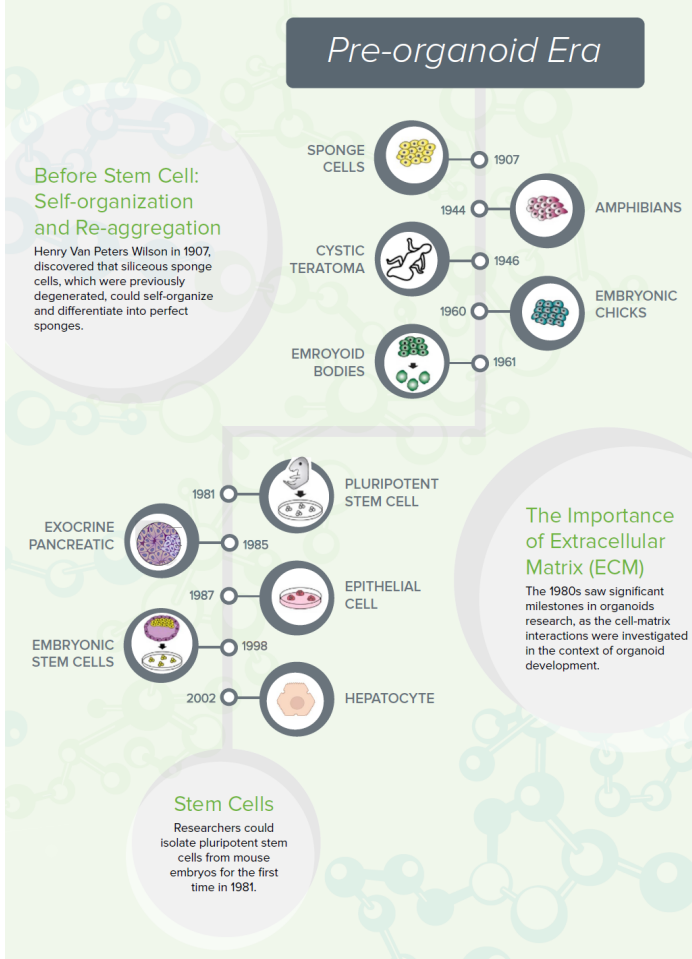
オルガノイド研究について



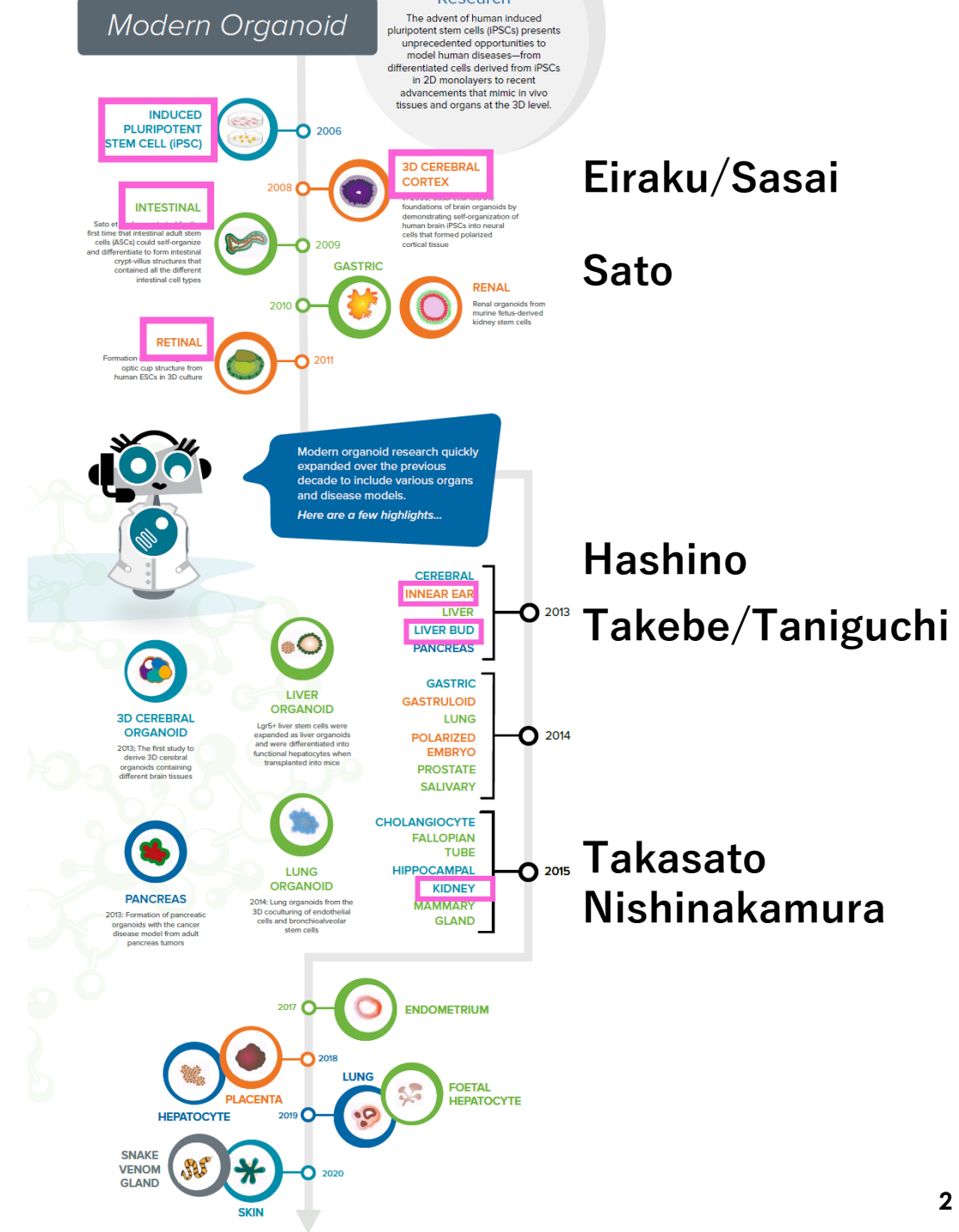
KEIO UNIVERSITY
Integrated Medicine
And Biochemistry

佐藤俊朗

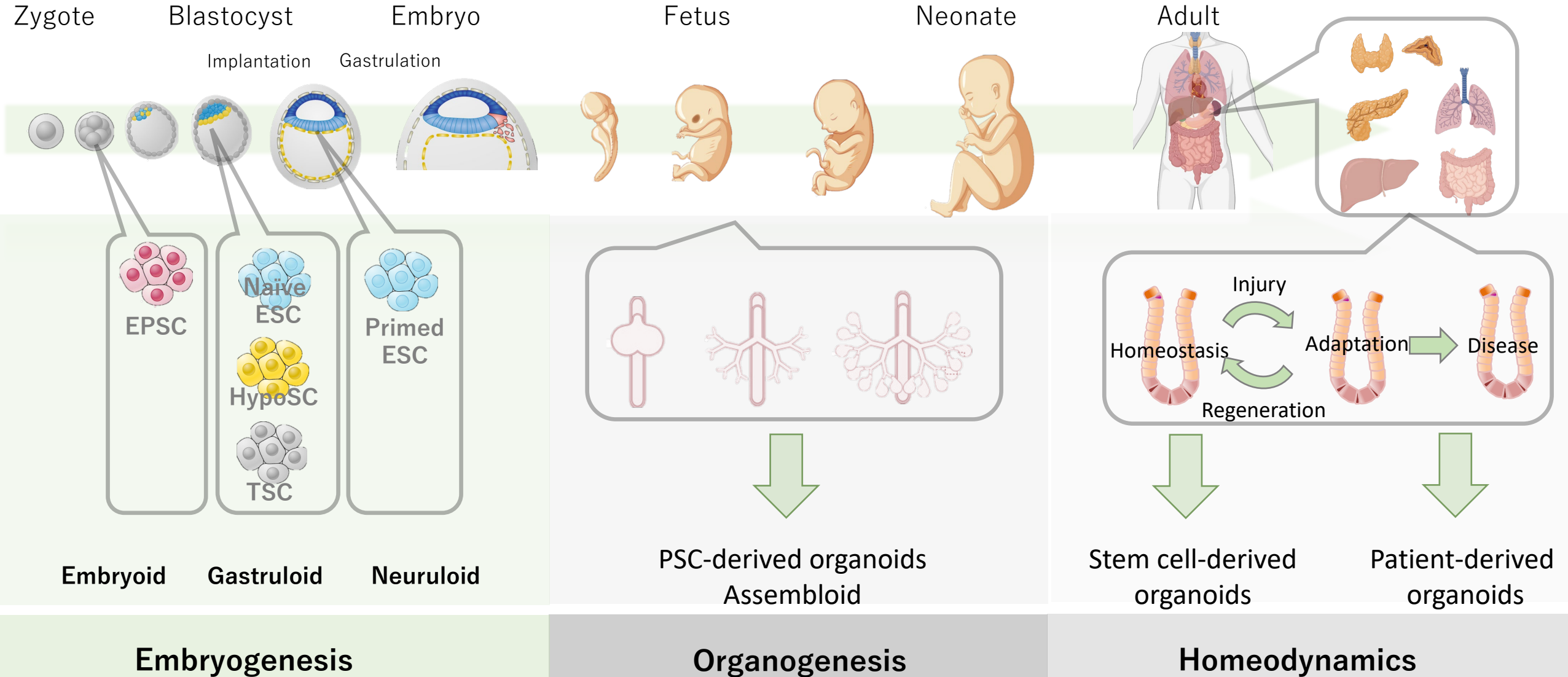
オルガノイド研究 のあゆみ



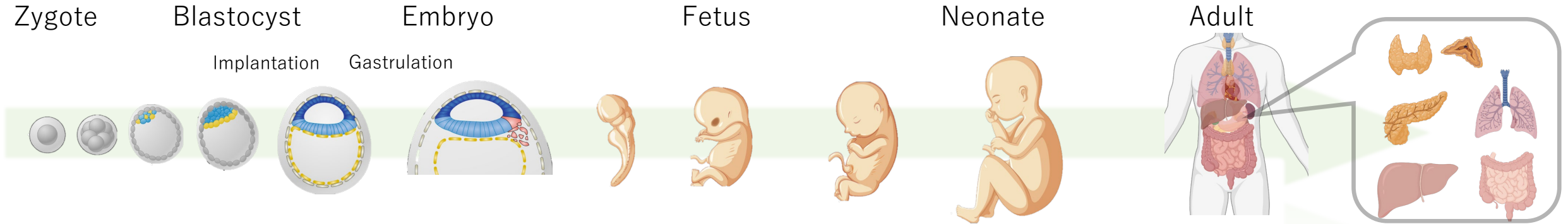
<https://www.moleculardevices.com/lab-notes/cellular-imaging-systems/organoid-research-history>



全ライフステージを跨ぐオルガノイド研究



全ライフステージを跨ぐオルガノイド研究

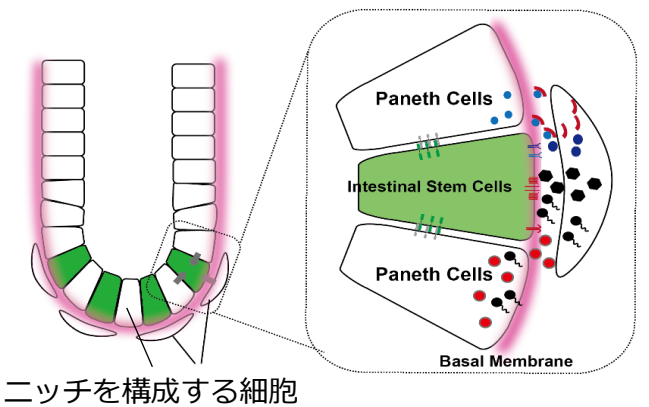
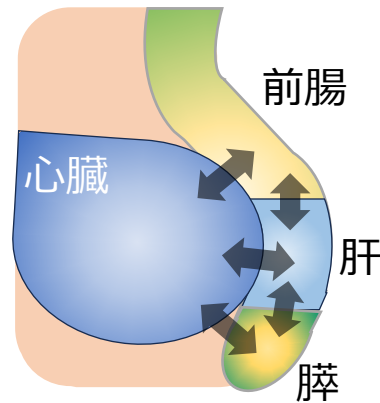
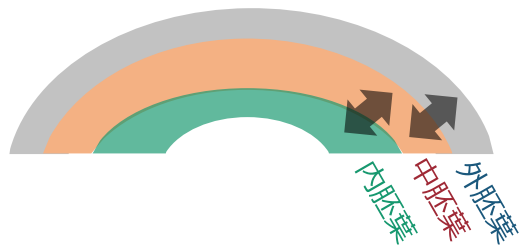
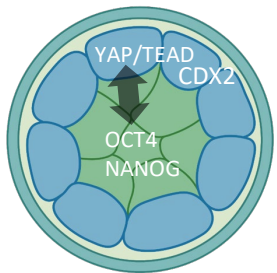


胚胎組織と
胚外組織の
相互作用

胚葉間の相互作用

臓器間の相互作用

幹細胞と微小環境（ニッチ）
の相互作用



Embryogenesis

Organogenesis

Homeodynamics

再生医療

個別化医療

創薬研究

稀少疾患研究

基礎医学生物学研究

再生医療

多能性幹細胞 由来オルガノイド

理論上あらゆる組織
に応用可能

胎児レベルの成熟

滲出型加齢黄斑変性症（網膜）
角膜疾患（角膜）

成体組織幹細胞 由来オルガノイド

樹立困難な組織がある

成体レベルの成熟

炎症性腸疾患（腸管上皮）
口腔乾燥症（唾液腺）

短腸症候群の現状

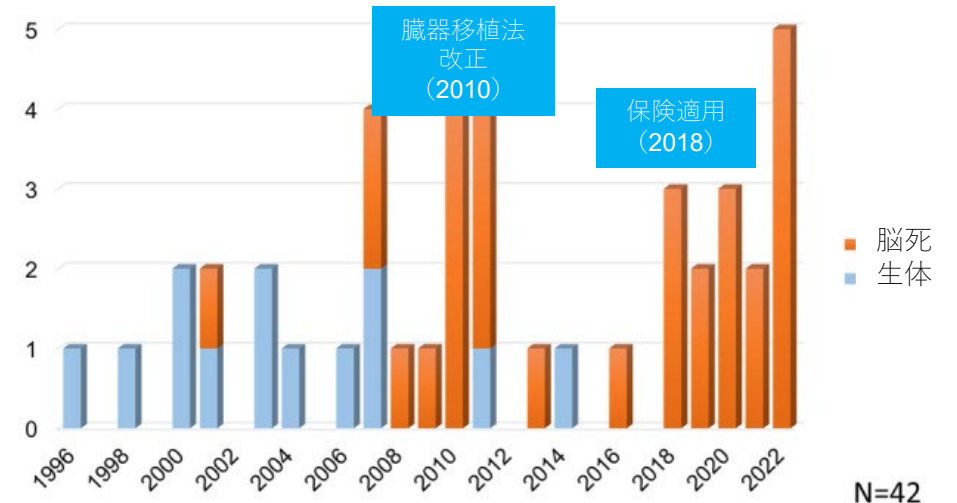
- 短腸症候群は、何らかの原因（腸軸捻転症、小腸閉鎖症、壊死性腸炎、腸管虚血、クローン病など）による小腸大量切除のため吸収面積が減少し、水分や栄養の吸収が障害されるために生じる吸収不良症候群で、腸管不全の最大の原因。
- 小腸移植が唯一の根治的な治療法。
- しかし、他の臓器に比べて拒絶反応が強く、生涯の免疫抑制剤の内服を要するにも関わらず、感染症や慢性拒絶などのリスクが高い。5年グラフト生着率は6割程度で、移植後の管理に難渋するため普及していない。

2021年(2020年)の移植数

| | 脳死 | 心臓死 | 生体 | 総数 |
|-----|-----------|---------|---------------|---------------|
| 腎臓 | 106 (124) | 19 (17) | 1,648 (1,570) | 1,773 (1,711) |
| 肝臓 | 60 (63) | 0 (0) | 361 (317) | 421 (380) |
| 心臓 | 59 (68) | 0 (0) | 0 (0) | 59 (68) |
| 肺 | 74 (58) | 0 (0) | 19 (17) | 93 (75) |
| 脾臓 | 23 (28) | 0 (0) | 0 (0) | 23 (28) |
| 小腸 | 2 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (3) |
| 全臓器 | 324 (344) | 19 (17) | 2,028 (1,904) | 2,371 (2,265) |

日本移植学会HP

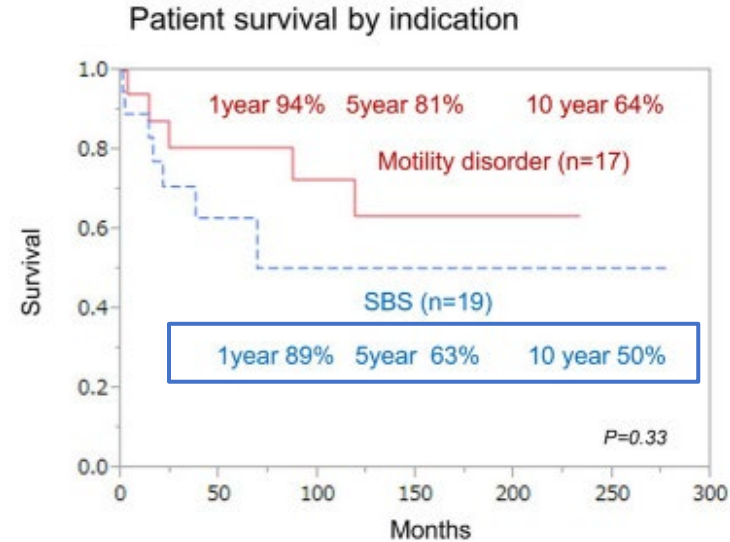
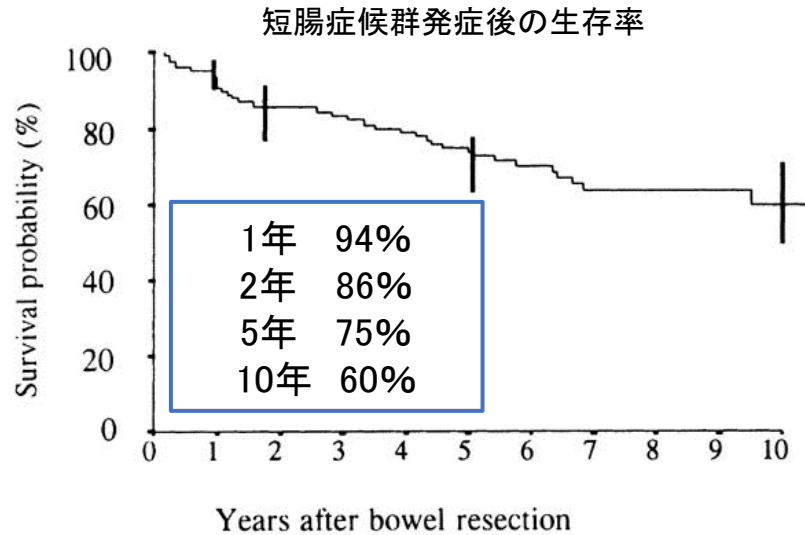
日本の小腸移植総数（1996-）



Ueno et al. *Pediatr Surg Int* 2023

日本では、これまでにわずか40例程度の実施にとどまり、他臓器の移植数とは歴然とした差がある

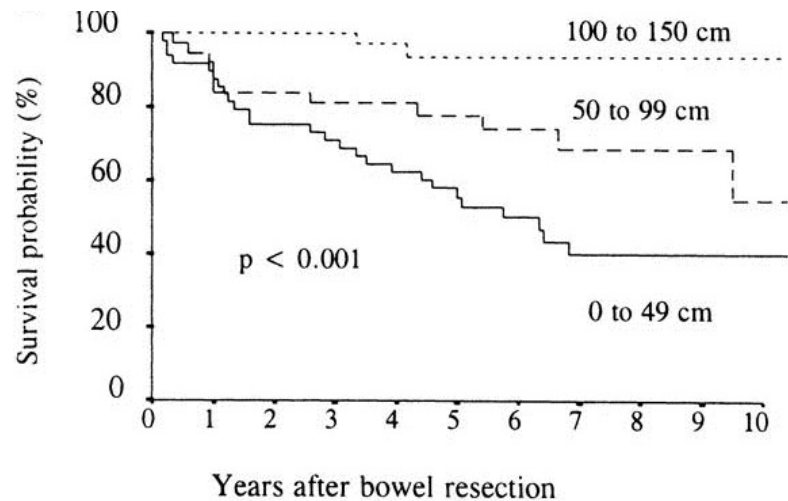
短腸症候群の死亡率は高い



本邦の短腸症候群に対する小腸移植後の生存率

Ueno et al. *Pediatr Surg Int* 2023

Number of patients at risk
124 116 106 100 82 66 48 35 25 22 17



Messing et al. *Gastroenterology* 1999

がんの種類・進行度別 10年相対生存率(%) 2008年診断例

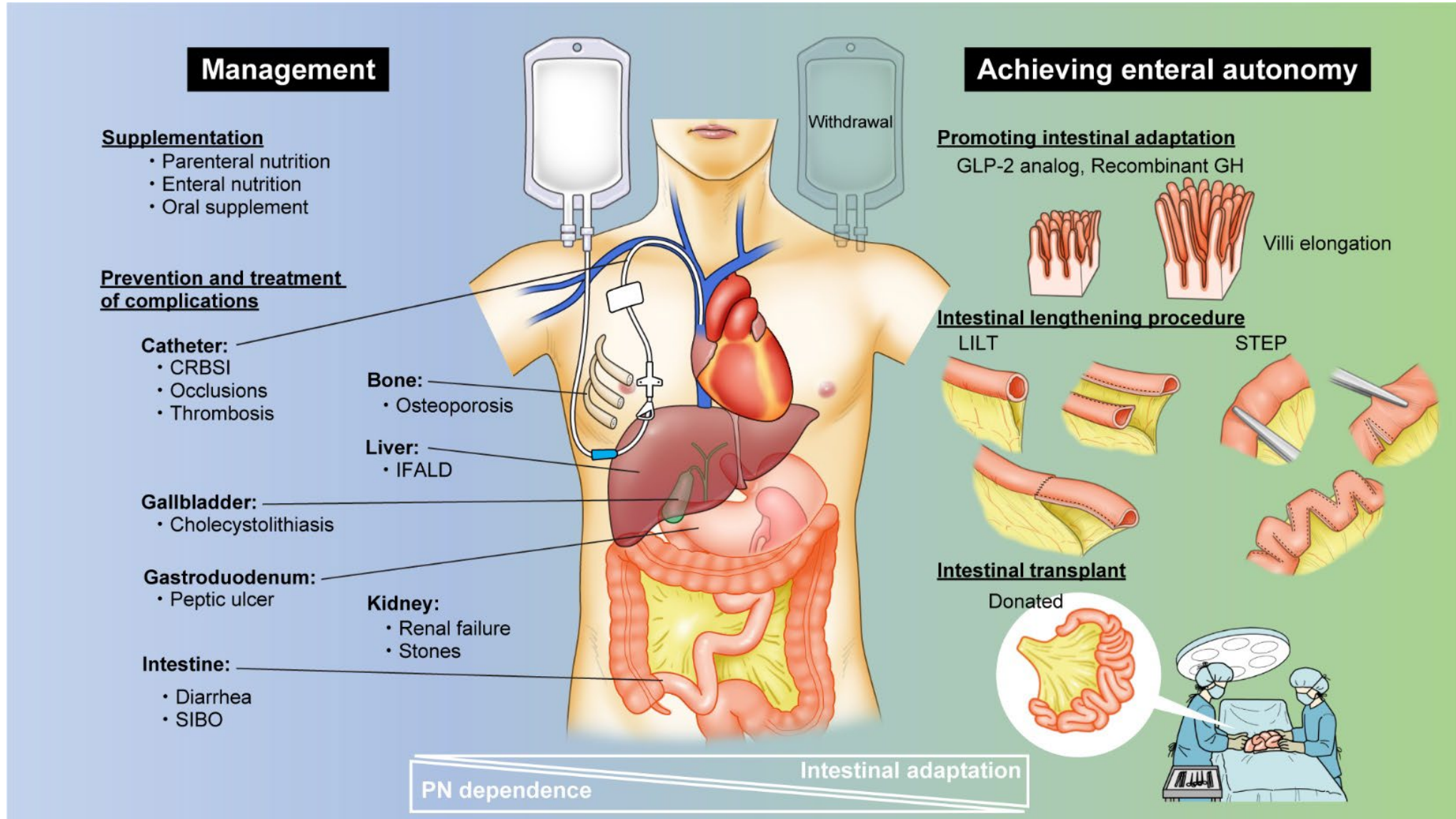
| がん種類 | ステージ1 | ステージ2 | ステージ3 | ステージ4 | 全体 | 平均年齢(歳) |
|---------|-------|-------|-------|-------|------|---------|
| 前立腺がん | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 44.7 | 98.7 | 71.2 |
| 女性の乳がん | 99.1 | 90.4 | 68.3 | 16.0 | 87.5 | 58.6 |
| 子宮内膜がん | 95.2 | 84.5 | 68.1 | 18.9 | 83.0 | 59.4 |
| 子宮頸がん | 92.9 | 71.9 | 54.6 | 16.9 | 70.7 | 54.3 |
| 結腸がん | 93.9 | 85.5 | 73.5 | 11.5 | 68.6 | 69.9 |
| 大腸がん | 93.6 | 83.9 | 69.4 | 11.6 | 67.2 | 68.7 |
| 胃がん | 90.9 | 59.3 | 34.6 | 6.9 | 66.0 | 69.0 |
| ぼうこうがん | 81.9 | 59.3 | 43.9 | 11.9 | 65.1 | 72.0 |
| 直腸がん | 92.9 | 80.7 | 63.7 | 11.9 | 64.9 | 66.5 |
| 非小細胞肺がん | 72.4 | 35.2 | 13.5 | 2.0 | 34.5 | 69.4 |
| 食道がん | 68.2 | 37.4 | 18.8 | 5.8 | 33.6 | 67.6 |
| 肝細胞がん | 33.4 | 18.9 | 9.2 | 2.2 | 21.8 | 69.6 |
| 肝内胆管がん | 32.1 | 29.5 | 8.1 | 0.0 | 10.9 | 69.0 |
| 小細胞肺がん | 35.7 | 18.9 | 11.6 | 1.8 | 9.1 | 69.7 |
| すい臓がん | 35.4 | 13.0 | 4.1 | 0.8 | 6.5 | 69.5 |

全体での相対生存率 59.4% 平均年齢 66.6歳

10年生存率 60%
のイメージ

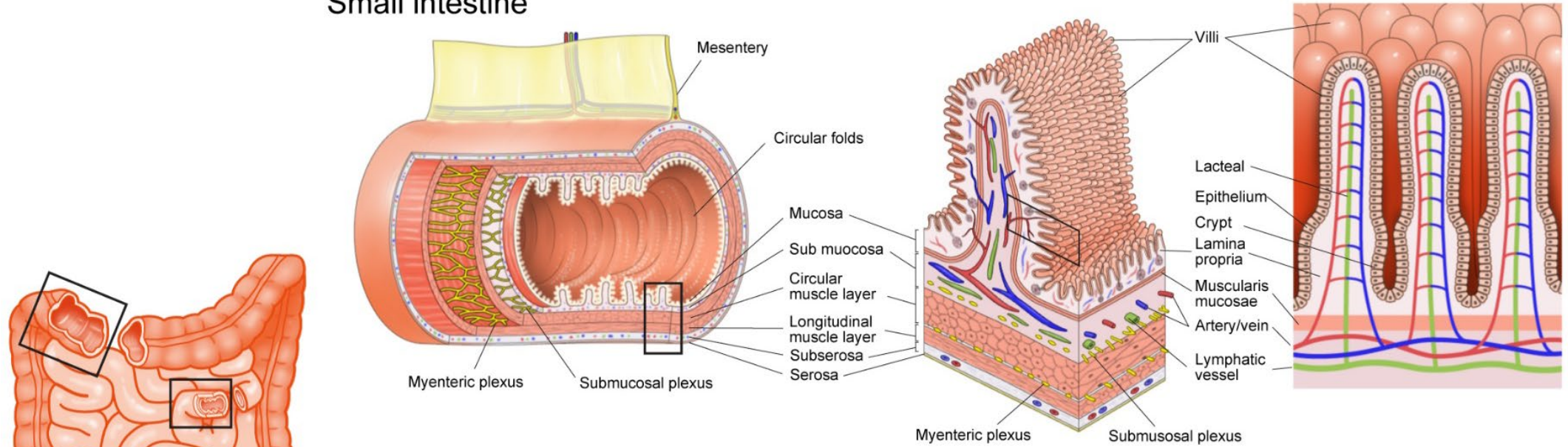
- ・がん全体 程度
- ・直腸がんの Stage III より悪い

経静脈栄養を離脱し、経腸の自律性を獲得するには腸管ボリューム拡充が必要

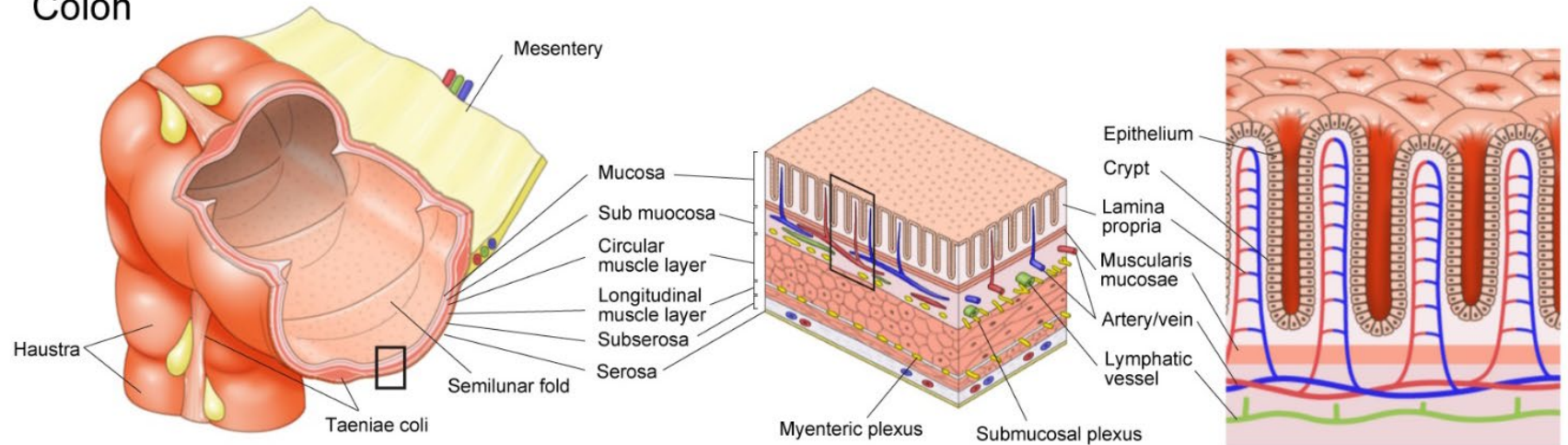


大腸と小腸の粘膜下層以下の類似性に着目

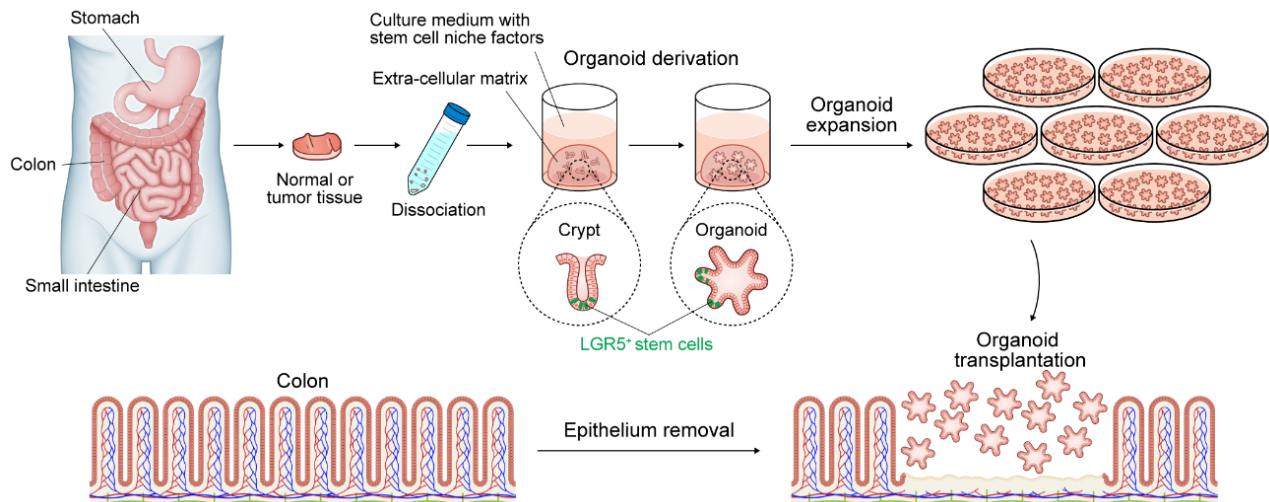
Small intestine



Colon



大腸の構造を利用し、上皮のみを置換するコンセプト



大腸に腫瘍オルガノイドを移植

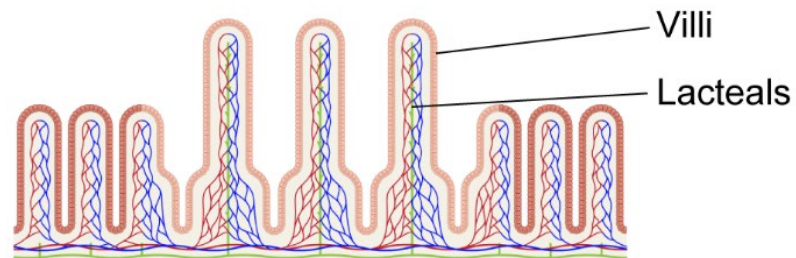


大腸に正常小腸オルガノイドを移植



Epithelium-removed colon

Small intestinalized colon



大腸に正常大腸オルガノイドを移植

