

Title	大腸の上皮置換による新規治療戦略の開発
Sub Title	Development of a novel therapeutic strategy by colon epithelial conversion
Author	杉本, 真也(Sugimoto, Shinya)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>小腸は栄養吸収を担う主要な臓器であり，その広範な切除では十分な消化吸収が行われず，短腸症候群と呼ばれる栄養不良状態に至る．重症の短腸症候群患者では，小腸移植が唯一の根治的な治療法となりうるが，他臓器に比べて著しく高い拒絶率のため普及しておらず，短腸症候群に対する新規治療法の開発が求められている．小腸の構造の複雑さゆえに，腸管上皮オルガノイドを用いた再生医療の小腸疾患への応用はこれまで現実的なものではなかった．</p> <p>3年計画の本研究では，大腸上皮を小腸上皮オルガノイドに置換するという臨床への応用を見据えた治療戦略の確立を目指すことを目的とした．手術に適した動物モデルとして，小林英司客員教授と共同開発したラット短腸症候群モデルを用いた．わずかな残存回腸の長さの差異により腸管不全をきたすというヒト短腸症候群に矛盾しない結果により治療戦略の妥当性を確認した上で，移植実験へとすすめた．移植細胞には，ドナーオルガノイドの標識のため，ルシフェラーゼ遺伝子を発現するトランスジェニックラット由来の小腸上皮オルガノイドを使用した．EDTAによる粘膜剥離と手術の組み合わせにより，ラット大腸上皮の除去が可能となり，ラット大腸の大腸上皮を小腸上皮オルガノイドで置換することに成功した．盲検化した回腸オルガノイド移植群の短腸症候群ラットでは，大腸オルガノイド移植群に比して緩やかな体重減少にとどまり，有意に生存期間が延長した．さらに，回腸オルガノイドを移植した組織において，LYVE-1陽性の吸収能をもった乳び管様構造が形成されることをラットのみならず免疫不全マウスにおけるヒト回腸オルガノイド移植片でも確認した．本手法は更なる改変により効率化を行い，大動物実験への基盤技術となった．</p> <p>The small intestine is the primary site for nutrient absorption. Extensive small intestinal resection leads to inadequate digestion and malabsorption, a condition known as short bowel syndrome (SBS). Intestinal transplantation is currently the only potentially-curative treatment option for severe SBS patients, but severe allogenic reaction reduces the graft survival rate and has prevented the widespread use this treatment. Therefore, development of a novel therapeutic strategy for SBS is warranted. The structural complexity of the small intestine has precluded the application of organoid-based regenerative medicine to small intestinal diseases.</p> <p>To establish a clinically relevant therapeutic strategy for SBS by means of colon epithelial conversion using small intestinal organoids, we elected to use a rat SBS model for their tractability. After successfully confirming that preserving a short length of the ileum prevents intestinal failure in the rat SBS model, which is consistent with the clinical presentation of human SBS, we proceeded to transplantation experiments. To label donor organoids, we used small intestinal organoids derived from Lewis luciferase transgenic rats. EDTA-based breaching in combination with surgery enabled the removal of the rat colonic epithelium, and careful optimizations allowed us to overlay epithelium-depleted rat colon with small intestinal organoids. Ileum organoid-transplanted SBS rats exhibited milder body weight loss and significantly higher survival rate compared to colon organoid-transplanted rats. Furthermore, we confirmed a formation of LYVE-1+ lacteal-like structure equipped with the absorption-related machinery in rat ileum organoid-transplanted tissues as well as in human ileum-organoid-transplanted xenograft in mice. This method has been further modified to improve efficiency, and has provided the basic technology for large animal experiments.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=202100003-20210261

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	坂口光洋記念講座(オルガノイド医学)	職名	助教(有期)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	杉本 真也	氏名 (英語)	Shinya Sugimoto		
研究課題 (日本語)						
大腸の上皮置換による新規治療戦略の開発						
研究課題 (英訳)						
Development of a novel therapeutic strategy by colon epithelial conversion						
1. 研究成果実績の概要						
<p>小腸は栄養吸収を担う主要な臓器であり、その広範な切除では十分な消化吸収が行われず、短腸症候群と呼ばれる栄養不良状態に至る。重症の短腸症候群患者では、小腸移植が唯一の根治的な治療法となりうるが、他臓器に比べて著しく高い拒絶率のため普及しておらず、短腸症候群に対する新規治療法の開発が求められている。小腸の構造の複雑さゆえに、腸管上皮オルガノイドを用いた再生医療の小腸疾患への応用はこれまで現実的なものではなかった。</p> <p>3年計画の本研究では、大腸上皮を小腸上皮オルガノイドに置換するという臨床への応用を見据えた治療戦略の確立を目指すことを目的とした。手術に適した動物モデルとして、小林英司客員教授と共同開発したラット短腸症候群モデルを用いた。わずかな残存回腸の長さの差異により腸管不全をきたすというヒト短腸症候群に矛盾しない結果により治療戦略の妥当性を確認した上で、移植実験へすすめた。移植細胞には、ドナーオルガノイドの標識のため、ルシフェラーゼ遺伝子を発現するトランスジェニックラット由来の小腸上皮オルガノイドを使用した。EDTAによる粘膜剥離と手術の組み合わせにより、ラット大腸上皮の除去が可能となり、ラット大腸の大腸上皮を小腸上皮オルガノイドで置換することに成功した。盲検化した回腸オルガノイド移植群の短腸症候群ラットでは、大腸オルガノイド移植群に比して緩やかな体重減少にとどまり、有意に生存期間が延長した。さらに、回腸オルガノイドを移植した組織において、LYVE-1陽性の吸収能をもった乳び管様構造が形成されることをラットのみならず免疫不全マウスにおけるヒト回腸オルガノイド移植片でも確認した。本手法は更なる改変により効率化を行い、大動物実験への基盤技術となった。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The small intestine is the primary site for nutrient absorption. Extensive small intestinal resection leads to inadequate digestion and malabsorption, a condition known as short bowel syndrome (SBS). Intestinal transplantation is currently the only potentially-curative treatment option for severe SBS patients, but severe allogenic reaction reduces the graft survival rate and has prevented the widespread use this treatment. Therefore, development of a novel therapeutic strategy for SBS is warranted. The structural complexity of the small intestine has precluded the application of organoid-based regenerative medicine to small intestinal diseases. To establish a clinically relevant therapeutic strategy for SBS by means of colon epithelial conversion using small intestinal organoids, we elected to use a rat SBS model for their tractability. After successfully confirming that preserving a short length of the ileum prevents intestinal failure in the rat SBS model, which is consistent with the clinical presentation of human SBS, we proceeded to transplantation experiments. To label donor organoids, we used small intestinal organoids derived from Lewis luciferase transgenic rats. EDTA-based breaching in combination with surgery enabled the removal of the rat colonic epithelium, and careful optimizations allowed us to overlay epithelium-depleted rat colon with small intestinal organoids. Ileum organoid-transplanted SBS rats exhibited milder body weight loss and significantly higher survival rate compared to colon organoid-transplanted rats. Furthermore, we confirmed a formation of LYVE-1+ lacteal-like structure equipped with the absorption-related machinery in rat ileum organoid-transplanted tissues as well as in human ileum-organoid-transplanted xenograft in mice. This method has been further modified to improve efficiency, and has provided the basic technology for large animal experiments.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Shinya Sugimoto, Eiji Kobayashi, Masayuki Fujii, Yuki Ohta, Kazuya Arai, Mami Matano, Keiko Ishikawa, Kentaro Miyamoto, Kohta Toshimitsu, Sirirat Takahashi, Kosaku Nanki, Yoji Hakamata, Takanori Kanai, Toshiro Sato	An organoid-based organ-repurposing approach to treat short bowel syndrome	Nature	2021年4月			
Shinya Sugimoto, Toshiro Sato	Organoid vs In Vivo Mouse Model: Which is Better Research Tool to Understand the Biologic Mechanisms of Intestinal Epithelium?	Cell Mol Gastroenterol Hepatol	2022年1月			
Shinya Sugimoto, Toshiro Sato	Rebuttal to: In Vivo Studies Should Take Priority When Defining Mechanisms of Intestinal Crypt Morphogenesis	Cell Mol Gastroenterol Hepatol	2022年1月			
Shinya Sugimoto, Eiji Kobayashi, Toshiro Sato	Proof-of-principle investigation for organoid-based hybrid intestine in a rat short bowel syndrome model	17th Congress of the Intestinal Rehabilitation & Transplant Association	2021年7月			

Shinya Sugimoto, Eiji Kobayashi, Masayuki Fujii, Yuki Ohta, Keiko Ishikawa, Kosaku Nanki, Yoji Hakamata, Takanori Kanai, Toshiro Sato	Development of a treatment for short bowel syndrome using small intestinal organoids	16th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation	2021年7月
杉本 真也	小腸上皮オルガノイドによる再生研究	第42回 日本炎症・再生医学会	2021年7月
杉本 真也, 金井 隆典, 佐藤 俊朗	小腸領域におけるオルガノイドを用いた再生医療開発	第63回 日本消化器病学会大会 (JDDW 2021)	2021年11月
杉本 真也	オルガノイドを用いた短腸症候群治療のコンセプト検証	第12回 日本炎症性腸疾患学会 学術集会	2021年11月