

Title	細胞内在性プログラムによる表現型の解析
Sub Title	Phenotype analysis by intracellular intrinsic program
Author	杉本, 真也(Sugimoto, Shinya)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	我々はこれまでにヒト消化管上皮オルガノイドを免疫不全マウスの大腸にヒトとしての性質を保持したまま組織を再構築する技術の開発に成功してきた (Sugimoto et al. Cell Stem Cell 2018)。従来の皮下、腎被膜下、腸管壁への腫瘍細胞の局注移植では、腸内の微小環境から供給される増殖因子の濃度勾配が存在せず、移植細胞が本来有するはずの幹細胞ヒエラルキーは再現されない。そのため、腫瘍形成初期における幹細胞の真の表現形質を可視化することができなかった。本研究では、この大腸へのオルガノイド移植手法によってin vivoで上皮の形質・機能を解析することができるアドバンテージを生かし、疾患オルガノイドのもつ表現型を「目に見える」形で再現する研究手法を確立し、病態の理解を深めることを目的とする。 今年度は、潰瘍性大腸炎関連腫瘍、クローン病関連肛門管癌、側方発育型大腸腫瘍 (laterally spreading tumor ; LST) などの特徴的な組織像、腫瘍形態を呈する疾患オルガノイドを樹立することに成功した。また、免疫不全小動物に対して、腫瘍オルガノイドを手術を用いた移植手法により生着させる技術開発に成功した。これにより、移植片の内視鏡的観察や病理組織解析を行うことが可能となった。今後、更なる手法の改変を行い、解析の効率化をはかっていく。 We have successfully developed a technique to reconstruct human gastrointestinal epithelial organoids in the colon of immunodeficient mice while retaining their human characteristics (Sugimoto et al. Cell Stem Cell 2018). With conventional localized injection transplantation of tumor cells into the subcutaneous, subrenal capsule, or intestinal wall, there is no concentration gradient of growth factors supplied by the intestinal microenvironment, and the stem cell hierarchy that the transplanted cells naturally possess is not replicated. Therefore, it was not possible to visualize the true phenotype of stem cells in the early stages of tumorigenesis. The aim of this study is to establish a methodology to reproduce the phenotype of diseased organoids in a "visible" form and to deepen our understanding of the pathogenesis of the disease by taking advantage of the ability to analyze epithelial phenotype and function in vivo using this organoid transplantation technique in the colon. This year, we succeeded in establishing diseased organoids with characteristic histology and tumor morphology, such as ulcerative colitis-associated neoplasms, Crohn's disease-associated anal canal carcinoma, and laterally spreading tumors. We also succeeded in developing a technique to grow human tumor organoids in the colon of immunodeficient small animals using a surgical transplantation technique. This has made it possible to perform endoscopic observation and histopathological analysis of xenografts. We will further modify the method to improve the efficiency of the analysis.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230270

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.

2023年度 学事振興資金（個人研究） 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教（有期・医学部）	補助額	1,000千円 （特A）
	氏名	杉本 真也	氏名（英語）	Shinya Sugimoto		
研究課題（日本語）						
細胞内在性プログラムによる表現型の解析						
研究課題（英訳）						
Phenotype analysis by intracellular intrinsic program						
1. 研究成果実績の概要						
我々はこれまでにヒト消化管上皮オルガノイドを免疫不全マウスの大腸にヒトとしての性質を保持したまま組織を再構築する技術の開発に成功してきた（Sugimoto et al. Cell Stem Cell 2018）。従来の皮下、腎被膜下、腸管壁への腫瘍細胞の局注移植では、腸内の微小環境から供給される増殖因子の濃度勾配が存在せず、移植細胞が本来有するはずの幹細胞ヒエラルキーは再現されない。そのため、腫瘍形成初期における幹細胞の真の表現形質を可視化することができなかった。本研究では、この大腸へのオルガノイド移植手法によってin vivoで上皮の形質・機能を解析することができるアドバンテージを生かし、疾患オルガノイドのもつ表現型を「目に見える」形で再現する研究手法を確立し、病態の理解を深めることを目的とする。 今年度は、潰瘍性大腸炎関連腫瘍、クローン病関連肛門管癌、側方発育型大腸腫瘍（laterally spreading tumor；LST）などの特徴的な組織像、腫瘍形態を呈する疾患オルガノイドを樹立することに成功した。また、免疫不全小動物に対して、腫瘍オルガノイドを手術を用いた移植手法により生着させる技術開発に成功した。これにより、移植片の内視鏡的観察や病理組織解析を行うことが可能となった。今後、更なる手法の改変を行い、解析の効率化をはかっていく。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
We have successfully developed a technique to reconstruct human gastrointestinal epithelial organoids in the colon of immunodeficient mice while retaining their human characteristics (Sugimoto et al. Cell Stem Cell 2018). With conventional localized injection transplantation of tumor cells into the subcutaneous, subrenal capsule, or intestinal wall, there is no concentration gradient of growth factors supplied by the intestinal microenvironment, and the stem cell hierarchy that the transplanted cells naturally possess is not replicated. Therefore, it was not possible to visualize the true phenotype of stem cells in the early stages of tumorigenesis. The aim of this study is to establish a methodology to reproduce the phenotype of diseased organoids in a "visible" form and to deepen our understanding of the pathogenesis of the disease by taking advantage of the ability to analyze epithelial phenotype and function in vivo using this organoid transplantation technique in the colon. This year, we succeeded in establishing diseased organoids with characteristic histology and tumor morphology, such as ulcerative colitis-associated neoplasms, Crohn's disease-associated anal canal carcinoma, and laterally spreading tumors. We also succeeded in developing a technique to grow human tumor organoids in the colon of immunodeficient small animals using a surgical transplantation technique. This has made it possible to perform endoscopic observation and histopathological analysis of xenografts. We will further modify the method to improve the efficiency of the analysis.						
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）	
杉本 真也	上皮細胞の特性を応用した消化管リモデリング研究	第31回日本医学会総会2023 東京			2023年4月	
Hanyu H, Sugimoto S, Sato T	Visualization of Differentiated Cells in 3D and 2D Intestinal Organoid Cultures.	Methods Mol Biol.			2023年6月	
Shinya Sugimoto	Remodeling of lymphatic vessels induced by the unique properties of epithelial cells	The 49th Annual Meeting of Japanese Society for Microcirculation			2024年2月	
太田 悠木, 石川 景子, 杉本 真也, 佐藤 俊朗	オルガノイドを用いたヒト細胞の遺伝学的細胞系譜解析	感染・炎症・免疫			2023年4月	
杉本 真也, 佐藤 俊朗	消化管上皮細胞培養法	細胞培養・組織培養の技術 第4版			2023年7月	

杉本 真也, 佐藤 俊朗	オルガノイド移植が切り拓く 新しい消化管疾患生物学	実験医学増刊 オルガノイドがもたらすライフサイエンス革命	2024年3月
--------------	------------------------------	------------------------------	---------