

Title	オルガノイド移植のスケールアップ手法の確立
Sub Title	Establishment of a scale-up method for organoid transplantation
Author	杉本, 真也(Sugimoto, Shinya)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	小腸は栄養吸収を担う主要な臓器であり，小腸が大量に切除されると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．小腸の構造や機能の複雑さゆえに，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．最近，我々は免疫不全マウスの大腸上皮を剥離し，ヒト上皮に置換することで，マウスにヒト正常大腸上皮を構築する技術の開発に成功した（Sugimoto et al. Cell Stem Cell 2018）．さらに，大腸構造を利用して上皮のみをドナー細胞と置き換えるこの移植技術を小腸疾患に応用し，機能的な小腸化大腸の作製に小動物において成功している（Sugimoto et al. Nature 2021）． 本研究では小動物において確立した小腸オルガノイドの培養，移植をスケールアップする手法を確立し，大動物へと展開する基盤を構築することを目的とする．今年度は，前年度に選定した手法を用いてブタ小腸の陰窩から小腸オルガノイドを樹立し，GFP標識した上でオルガノイドの大量培養を行った．多数の検討を重ねた結果，同一のブタに対し，大腸上皮の剥離を行い，小腸オルガノイドを移植することでブタ大腸にブタ小腸の上皮細胞が生着することを確認できた． 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 and functional complexity of the small intestine has precluded the application of organoid-based regenerative medicine to small intestinal diseases. Recently, we have successfully developed a technique to construct normal human colonic epithelium in mice by removing the colonic epithelium from immunodeficient mice and replacing it with human epithelium (Sugimoto et al. Cell Stem Cell 2018). Furthermore, this transplantation technique, in which only the epithelium is replaced by donor cells using the colonic structure, has been applied to small intestinal diseases, and we have successfully generated a functional small intestinalized colon in small animals (Sugimoto et al. Nature 2021). The aim of this study is to establish a method to scale up the culture and transplantation of small intestinal organoids, which has been established in small animals, and to establish the platform to expand the method to large animals. This year, we established small intestinal organoids from the crypts of porcine small intestine using the method selected in the previous year, and cultured a large number of organoids after labeling with GFP. After exhaustive efforts, we have confirmed that the epithelial cells of the small intestine of the minipig were successfully transplanted into the large intestine of the same minipig after the colonic epithelium was removed.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20230001-0044

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 福澤基金研究補助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	1,500千円
	氏名	杉本 真也	氏名（英語）	Shinya Sugimoto		
研究課題（日本語）						
オルガノイド移植のスケールアップ手法の確立						
研究課題（英訳）						
Establishment of a scale-up method for organoid transplantation						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
杉本 真也（Shinya Sugimoto）		内科学（消化器）				
1. 研究成果実績の概要						
小腸は栄養吸収を担う主要な臓器であり、小腸が大量に切除されると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。小腸の構造や機能の複雑さゆえに、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。最近、我々は免疫不全マウスの大腸上皮を剥離し、ヒト上皮に置換することで、マウスにヒト正常大腸上皮を構築する技術の開発に成功した（Sugimoto et al. Cell Stem Cell 2018）。さらに、大腸構造を利用して上皮のみをドナー細胞と置き換えるこの移植技術の小腸疾患に応用し、機能的な小腸化大腸の作製に小動物において成功している（Sugimoto et al. Nature 2021）。 本研究では小動物において確立した小腸オルガノイドの培養、移植をスケールアップする手法を確立し、大動物へと展開する基盤を構築することを目的とする。今年度は、前年度に選定した手法を用いてブタ小腸の陰窩から小腸オルガノイドを樹立し、GFP 標識した上でオルガノイドの大量培養を行った。多数の検討を重ねた結果、同一のブタに対し、大腸上皮の剥離を行い、小腸オルガノイドを移植することでブタ大腸にブタ小腸の上皮細胞が生着することを確認できた。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
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 and functional complexity of the small intestine has precluded the application of organoid-based regenerative medicine to small intestinal diseases. Recently, we have successfully developed a technique to construct normal human colonic epithelium in mice by removing the colonic epithelium from immunodeficient mice and replacing it with human epithelium (Sugimoto et al. Cell Stem Cell 2018). Furthermore, this transplantation technique, in which only the epithelium is replaced by donor cells using the colonic structure, has been applied to small intestinal diseases, and we have successfully generated a functional small intestinalized colon in small animals (Sugimoto et al. Nature 2021). The aim of this study is to establish a method to scale up the culture and transplantation of small intestinal organoids, which has been established in small animals, and to establish the platform to expand the method to large animals. This year, we established small intestinal organoids from the crypts of porcine small intestine using the method selected in the previous year, and cultured a large number of organoids after labeling with GFP. After exhaustive efforts, we have confirmed that the epithelial cells of the small intestine of the minipig were successfully transplanted into the large intestine of the same minipig after the colonic epithelium was removed.						
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	Small intestinalization by epithelium replacement for short bowel syndrome	2nd Seoul International Pediatric Surgery Symposium	2023 年10月
杉本 真也	短腸症候群におけるGLP-2と オルガノイドの未来	第21回 日本消化器外科学会大会 (JDDW 2023)	2023 年11月
Endo R, Sugimoto S, Shirosaki K, Kato H, Wada M, Kanai T, Sato T	Clinical challenges of short bowel syndrome and the path forward for organoid- based regenerative medicine	Regen Ther	2023 年12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