

オルガノイドによるヒトがん 生物学研究

佐藤 俊朗

慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念講座 オルガノイド医学

腸管上皮は多くの消化器疾患の発症や病態に関わると考えられている。しかし、培養方法の欠如のため、腸管上皮細胞の疾患への関与を端的に解析することが難しかった。近年開発された、オルガノイド培養は、様々な消化器組織細胞の永続的な3次元培養を可能とした。さらに、オルガノイド培養をヒト疾患組織に応用することで、上皮細胞の疾患生物学が切り拓かれた。我々は、胃・小腸・大腸・膵臓などの消化器組織および疾患組織からオルガノイドを樹立・解析することによって、消化器疾患への新しい洞察を得た。消化器組織は長期間の自己複製と多分化能を有する組織幹細胞が存在し、その増殖は組織に存在する微小環境(ニッチ)によって制御されている。ヒト消化器オルガノイド研究により、組織ごとに異なる幹細胞増殖因子(ニッチ因子)が同定され、組織幹細胞の環境依存的な維持機構が明らかになった。さらに、遺伝子変異に端を発する幹細胞制御異常は、本来ならば増殖できない組織環境での定着を許し、場合によっては遠隔臓器などの全く異なる組織での転移に繋がる。こうしたニッチ依存的な幹細胞制御機構は、130年前にPaget博士が提唱したSeed and Soil説を思い出させる。Seed and Soil説は、特定の腫瘍の臓器選択的な転移性を基に生まれた仮説であるが、本仮説が正常組織幹細胞のレベルから疾患形成まで貫いていることを示唆する。本セミナーでは、我々のこれまでの消化器疾患研究を概説し、正常から疾患発症までのバイオロジーについてディスカッションしたい。

【受賞歴】

平成24年	井上リサーチアワード
平成24年	文部科学大臣表彰 若手科学者賞
平成28年	日本医師会医学研究奨励賞
平成29年	井上学術賞
平成30年	第14回 日本学術振興会賞
平成30年	第14回 日本学士院学術奨励賞

参考文献 (*Corresponding author)

1. **Sato T***, Clevers H*. Growing Self-organizing Mini-guts from a Single Intestinal Stem Cell: Mechanism and Applications. **Science**. 2013; 340: 1190-4.
2. Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, **Sato T***. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. **Nature Medicine**. 2015;21:256-62.
3. Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, Matano M, Takano A, Fujii M, Date S, Sugimoto S, Kanai T, **Sato T***. Visualization and targeting of LGR5+ human colon cancer stem cells. **Nature** 2017;545:187-192.
4. Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Shimokawa M, Ohta Y, Matano M, Seino T, Nishikori S, Ishikawa K, Kawasaki K, Togasaki K, Takahashi S, Sukawa Y, Ishida H, Sugimoto S, Kawakubo H, Kim J, Kitagawa Y, Sekine S, Koo BK, Kanai T, **Sato T***. Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. **Cell**. 2018;174:856-869.



佐藤 俊朗

慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念講座 オルガノイド医学

平成9年	慶應義塾大学医学部 卒業
平成16年	博士(医学) 慶應義塾大学大学院医学研究科
平成18年	Stowers研究所(米国) 博士研究員
平成19年	Hubrecht研究所(オランダ) 博士研究員
平成23年	慶應義塾大学医学部 内科学(消化器) 特任講師
平成25年	慶應義塾大学医学部 内科学(消化器) 特任准教授
平成28年	慶應義塾大学医学部 内科学(消化器) 准教授
平成30年	現職