

新保 敬史

大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 特任助教

オルガノイド (organoid) とは, *in vitro* における三次元培養によって作成される, 生体臓器に極めて類似した構造体である。2009年に単一の幹細胞を用いて陰窩, 絨毛構造を持ったオルガノイド作製法が報告されてから世界中で急速に研究が進んでいる¹⁾。現在までに, 小腸, 肝臓, 胃, 肺, 脳をはじめとした多くの組織オルガノイド作製法が確立されており, 発生研究, 幹細胞研究, 再生研究において強力かつ重要なツールとなっている²⁾。2013年には, 癌免疫療法やゲノム編集技術CRISPRとともに, *Science* 誌の Top 10 Breakthroughs of 2013に選ばれたことからその注目度の高さが窺える。

オルガノイド技術が急速に浸透した理由の1つとして, その作製法が比較的簡便であることが挙げられる。オルガノイド作製の詳細なプロトコールは多数報告されているうえ, マウス腸管オルガノイド作製用培地などはすでに商品化されている。マウス腸管オルガノイドを例にその作製法を概説してみる³⁾。まずマウスの小腸を採取し, EDTAなどを用いて酵素的に組織

を細分化し陰窩を遊離させる。単離した陰窩を R-spondin, EGF, Noggin などを含む培地に懸濁し, 足場となる Matrigel で作製した三次元ドーム中で培養する。数日~数週間するとドーム中に陰窩, 絨毛構造を有したオルガノイドが出現する (図)。作製されたオルガノイドは, 通常の細胞と同じように継代や凍結保存が可能である。このようにオルガノイド技術の新規導入にかかる技術的障壁は必ずしも高くない。

最も巧みにオルガノイドを活用した研究の1つに Zika ウイルスの研究がある。Zika ウイルスは, 通常は感染しても軽度の発熱などを伴うのみで1週間ほどすると症状は改善される。稀なケースとして妊婦の Zika ウイルスの感染と胎児小頭症との関連が疑われていたが, ヒト組織, さらに胎児組織を用いてウイルス研究を行う倫理的問題もあり決定的な証拠は得られていなかった。しかし2016年に Gracez らはヒト脳オルガノイドを用いることでこの倫理的問題を解決し, Zika ウイルス感染が胎児脳の発生に異常をもたらし得ることを示した⁴⁾。

非常に有望なオルガノイド技術であるが, 完全に生体臓器を模倣しているとは言い難い。例えば生体臓器に必須である血管は, オルガノイドでは基本的に形成されない。そこで武部らはオルガノイド技術をさらに発展させ, *in vitro* において血管ネットワーク構造を持つ肝臓原基 (liver bud) を作製することに成功した⁵⁾。これは3種類の細胞 (内胚葉細胞, 血管内皮細胞, 間葉系細胞) を共培養するだけで自己組織化による肝臓原基の形成を促す簡便で汎用性の高い技術である。さらに作製された肝臓原基は生体内で機能的な肝臓へと成長する能力を持ち, 臓器不全に対する新しい治療法として注目されている。



図 培養されたマウス腸管由来オルガノイドの1例