

特別講演**大腸上皮幹細胞培養系の確立と移植
—腸管免疫への応用—**

渡辺 守



特別講演

学歴および職歴

1979年（昭和54年）、慶應義塾大学医学部卒業。慶應義塾大学大学院修了後、慶應義塾大学消化器内科助手、ハーバード大研究員（4年間エイズに対する新治療法開発）、慶應病院内視鏡センター助手、慶應がんセンター診療部長を経て、2000年4月より東京医科歯科大学大学院消化器病態学および消化器内科教授。2014年4月現在、東京医科歯科大学附属病院副病院長、光学医療診療部部长、難病治療部部长、潰瘍性大腸炎・クローン病先端治療センター長。

また、日本内科学会評議員、日本消化器病学会理事、日本消化器免疫学会理事、日本臨床免疫学会理事、全米消化器病学会幹事、国際粘膜免疫学会理事、雑誌 Journal of Gastroenterology and Hepatology 編集委員長。さらに、2007年より厚生労働省難治性疾患克服研究班「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班班長、2008年より IOIBD (International Organization for the Study of IBD) のメンバー、2013年より文部科学省/JST 再生医療実現拠点ネットワークプログラム拠点B 拠点長に就任。

受賞歴

2013年9月、Gastro 2013 APDW / WCOGにおいて、Marshall & Warren Lectureship Award を受賞。

専門分野

消化器内科学、特に大腸および小腸。現在は主に、腸管粘膜免疫、腸管上皮再生・分化制御の側面から、難治性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の病態解明と新しい治療法の開発に取り組んでいる。

大腸上皮幹細胞培養系の確立と移植 —腸管免疫への応用—

渡辺 守

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学 教授

幹細胞研究が進む中、消化管組織でも新しい再生医療に期待が集まっている。しかし「体外で増やした正常な消化管上皮を用いて消化管を修復する技術」の前例は皆無だった。我々は正常なマウス大腸上皮幹細胞を体外で増やし、長期維持できる技術を開発した。次に、蛍光蛋白で識別可能なマウスの培養大腸上皮幹細胞を本法で増やし、傷害を誘導した別のマウス大腸に移植することで、培養幹細胞の大腸上皮再生能を調べた。多くの条件検討の結果、培養細胞が被移植マウス大腸の傷害部を修復できること、しかも数週間には周囲と変わらない正常大腸上皮を構築可能なことを示した。さらにたった1個の大腸上皮幹細胞から大量に増やした上皮細胞群によっても正常上皮の再生が可能であることを世界で初めて報告することができた。この成果は、難治性炎症性腸疾患などのヒト疾患に対し、大腸健常部から採取した微小組織を体外で増やして広範囲の傷害部を治療する新しい再生医療技術の基礎になるものと期待されている。この技術は、既にNature誌の「Research Highlight」および「NEWS & VIEW」欄に2回取り上げられ、注目されている。我々は既に同様の技術を用いて、ヒトの大腸組織から上皮細胞を大量に増やす技術も確立している。これらの研究成果をさらに発展させることにより、iPS細胞やES細胞による再生医療とは異なる視点に立ち、本来の組織に固有の幹細胞を増やし移植に利用する再生医療 Adult Tissue Stem Cell Therapy に道が開けることが期待されている。更に、本技術は腸内細菌および免疫細胞と大腸上皮細胞の interaction などの基礎研究に応用できる可能性をもち、特に腸管免疫機構解明への応用が期待される。

Colonic stem cell culture and transplantation —Application in mucosal immunology—

Mamoru Watanabe

Professor & Chairman, Department of Gastroenterology and Hepatology,
Tokyo Medical and Dental University

Recent studies have expanded our knowledge of gastrointestinal stem cell biology. We developed a novel culture method that maintains Lgr5 colonic stem cells *in vitro*. The crypt cells formed a round cystic structure consisting of epithelial monolayer of multilineage cells and could be propagated without losing their properties. Importantly, expression of Lgr5 was significantly up-regulated and then constantly maintained for a long time period. Moreover, successful, long-term engraftment was observed even with the transplantation of organoids that were derived from a single Lgr5 colon stem cell after extensive *in vitro* expansion. Transplanted cells readily integrated into the colonic tissues covering the area that lacked epithelium, and accelerated the recovery of recipients from acute colitis. Donor-derived cells constituted single-layered epithelium forming self-renewing donor-derived crypts that were functionally and histologically normal. Our data for the first time demonstrate that adult stem cell therapy by *in vitro* expansion and transplantation of gastrointestinal stem cells would be feasible. Using our intestinal 3D culture system, we have developed an *in vitro* experimental model that mimics P-gp-mediated intestinal drug transport *in vivo*. We are also constructing the real time imaging of interactive movement between colonic epithelial cells and immune cells for application in mucosal immunology.