

大腸を小腸にする？！

東京慈恵医科大学腎臓再生医療講座 特任教授 小林英司 先生

講演内容を、座長の解説（論文等）も加えて報告します。

日常臨床で、炎症性腸疾患（IBD）患者を診療する機会が増えており、患者数は約 30～40 万人に達するといわれている。最近では、IBD に対する生物学的製剤などの新しい治療法により予後は改善してきているが、クローン病の場合はいまだに手術を余儀なくされることもある（報告では 10 年で 3～4 割）。厚生省班会議調査（2009 年～2011 年）では、1990 年～2009 年の間に 3 回以上手術されたクローン病約 1500 症例で、15 年で約 5%が短腸症候群となり、静脈栄養が必須となっているとの報告がある。

一方、2010 年以前には、短腸症候群に対しては小腸移植が盛んに行われたが、拒絶反応が激しく、肝臓や腎臓のような臓器と異なり、予後不良である。移植症例も限られており（1996 年～2019 年の 20 年間でわずか 32 例）、急な拒絶反応にて不幸な転帰をたどることもあったとのこと（講演内容一部）。

今回、短腸症候群症例に対し、ヒト小腸機能を完全に備えた小腸再生が可能となりうる研究成果が日本から報告されたので、その詳細について講演していただいた。

講演の前半では、臓器移植という課題・命題について、関連する 3 つの神話をもとに、話を進められた。臓器移植は神話の世界でも夢・希望の星であったが、様々な倫理的な問題を内包し、かつ、簡単に実現できないことでもあった（まさに夢であり現実ではない）。しかし、人の肝臓だけは自己再生の可能性があることが神話のなかで示唆されていたようである。

そして、後半は夢が現実となる可能性が期待される、小腸再生についての具体的な講演をされた。

前提として、小腸大腸は連続する消化器官であるが、機能や構造において重要な違いがあることを確認した。すなわち、小腸は食物の消化と栄養吸収のため、粘膜表面に絨毛が存在し、かつ上皮の基底側にはリンパ管や血管など、吸収されたものを運び出す機能があつて、初めて小腸粘膜といえる。大腸は、単に水分を吸収するだけで絨毛は存在しない。

小林先生のグループでは、腸の上皮から調整した腸管上皮幹細胞をオルガノイドとよばれる立体的な培養細胞塊として永続的に培養可能とする技術を確立していた（Sato T et al. Nature 2009, Fujii M, et al. Cell Stem Cell 2018）。

この小腸オルガノイドを用いて、短腸症候群症例で、大腸粘膜を小腸粘膜に再生させることを考えた。まず、免疫抑制マウス大腸において、基底膜をのこして上皮を全て剥離した後、ヒト小腸オルガノイドを異種移植した結果、完全な絨毛を備えた小腸上皮が再生された。それだけでなく、消化吸収に関わるタンパク質の発現、脂質の吸収に必要な乳び管といわれる特有のリンパ管も再生されることを確認した。また、シート状に作成した小腸オルガノイド培養液を攪拌し、「流れ」を作ることにより、絨毛構造が形成される小腸特有の現象がある

ことも発見した。次に、ラットモデルにおいて、ラット小腸オルガノイドを回腸末端の大腸に移植すると、小腸液が流れこむ（流れが生じる）ことにより、絨毛だけでなく、リンパ・血管再生が見られるようになった。また、さらにそのモデルで、小腸・大腸オルガノイドのどちらを移植するかを伏せたブラインド実験をおこなったところ、小腸オルガノイド移植ラットで有意に腸管不全率低下がみられ、腸管からの栄養吸収が確実に機能していることが証明された（Sugimoto S, Kobayashi E et al. Nature : 2021 Apr;592(7852):99-104）。

以上のことから、ヒトの短腸症候群症例で、残存する大腸の上皮を完全に剥離し、自己の小腸オルガノイドを移植することにより、完全な小腸機能を備えた腸管（小腸化大腸）作成が可能となり、短腸症候群への臨床応用が期待される。

今後、短腸症候群で大腸も残存している症例数がどの程度あり、臨床的な必要度などの調査をおこない、実臨床応用を進めてゆく方針であることを報告された。

今後のさらなる発展が期待される講演であった。

（座長：公立丹南病院 伊藤重二）