

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08641

研究課題名（和文）小児IBD患者における腸管Organoid移植

研究課題名（英文）Intestinal Organoid transplantation in pediatric IBD patients

研究代表者

松下 航平（Matsushita, Kohei）

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70750777

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：小児IBDでは、成人のIBDと比べて、その後フォローしていく経過も長期に渡るため、発症により腸での炎症・潰瘍形成・治療での一時的寛解・再燃という流れを繰り返すうちに、腸管での線維性瘢痕から狭窄症状を呈し、腸管切除等の外科手術を余儀なくされることも多い。

当研究では、小児IBD患児における内視鏡検査時の生検サンプルを用いて、同一種・同一個体からの腸管上皮細胞をシャーレ上で3次元構造を保ったまま培養するというOrganoidを樹立し、それを潰瘍形成時に内視鏡下に移植することで、炎症が鎮静化した後に線維性瘢痕や狭窄状態になってしまうのを未然に防ぐという画期的な治療法の確立を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究過程から、炎症によって傷害を受けた腸管上皮細胞由来Organoidは、通常の炎症のない腸管上皮細胞由来Organoidに比べて、分化能・増殖能ともに有意に活性化していることを確認している。すなわち、傷害を受けた腸管上皮においては、傷害部位の修復を促すために、すでに分化能・増殖能ともに亢進しており、それらが有効に働く組織環境さえ整えば、自己修復能力により治癒過程が進行するはずである。小児IBD患児における潰瘍形成部近傍の組織由来のOrganoidを用いることで、すでに分化能・増殖能が亢進したOrganoidの作成がより効率的に行えるようになり、新たな再生医療の一つとなりうる。

研究成果の概要（英文）：Pediatric IBD patients have a longer follow-up period than adults with IBD, and as a result, the onset of IBD often leads to inflammation in the intestine, ulcer formation, temporary remission with treatment, and relapse, which often results in stenotic symptoms from fibrotic scarring in the intestinal tract and necessitates surgical procedures such as bowel resection.

In this study, we established an organoid in which intestinal epithelial cells from the same species and individual are cultured on a petri dish while maintaining their three-dimensional structure using biopsy samples from endoscopic examinations of pediatric IBD patients, and transplanted them endoscopically at the time of ulcer formation. The aim is to establish an innovative treatment method to prevent fibrotic scarring and stenosis from occurring after inflammation has subsided.

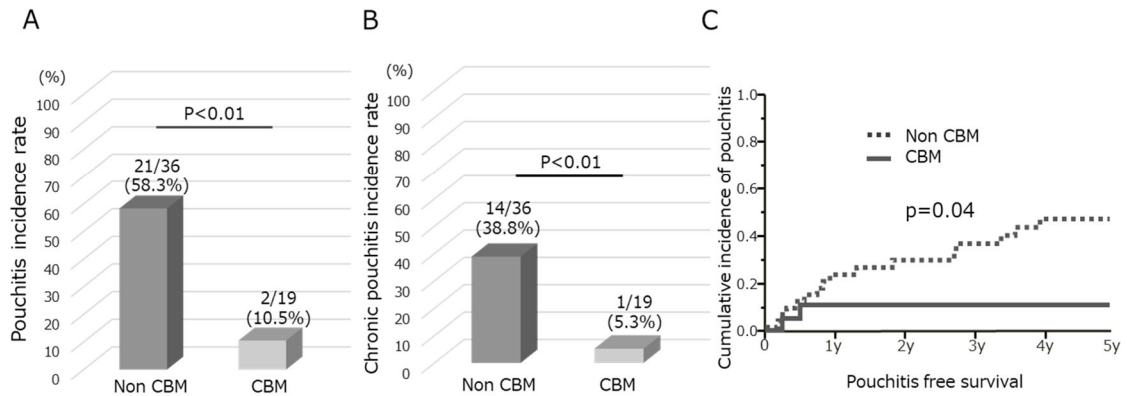
研究分野：小児外科

キーワード：炎症性腸疾患 小児潰瘍性大腸炎 小児クローン病

4. 研究成果

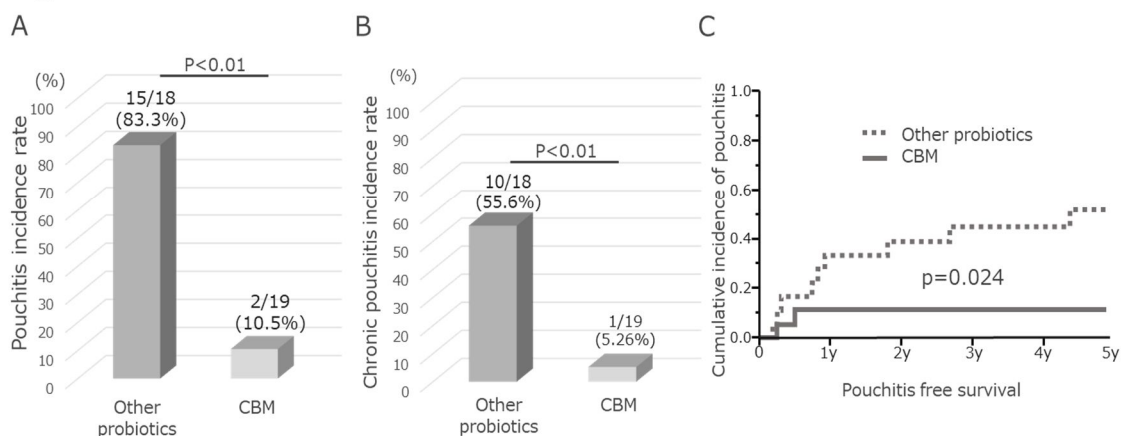
小児 UC 術後患児において、回腸嚢炎は 23 例、慢性回腸嚢炎は 15 例に認められた。Non CBM 群では、36 例中 21 例 (58.3%) に回腸嚢炎を発症したのに対し、CBM 群では 19 例中 2 例 (10.5%) の発症であった ($p < 0.01$, Figure. 1A)。また慢性回腸嚢炎発症に関して、Non CBM 群では、36 例中 14 例 (38.8%) であったのに対し、CBM 群では 19 例中 1 例 (5.3%) の発症率であった ($p < 0.01$, Figure. 1B)。さらに kaplan-meier 法による累積回腸嚢炎発症率においても、術後 5 年以内の回腸嚢炎発症は Non CBM 群と比べ CBM 群では有意に発症が抑えられていた ($p = 0.04$, Figure. 1C)。

Figure. 1



次に、小児 UC 術後患児のうち、術後 1 ヶ月以内に何らかの整腸剤が投与されていたのは、全体で 37 例であった。そのうち、回腸嚢炎は 17 例、慢性回腸嚢炎は 11 例に認められた。また、術後 1 ヶ月以内に整腸剤の内服が開始されていたのは、55 例中 37 例であり、CBM 群が 19 例、Other probiotics 群が 18 例であった。Other probiotics 群では、18 例中 15 例 (83.3%) に回腸嚢炎を発症したのに対し、CBM 群では 19 例中 2 例 (10.5%) の発症であった ($p < 0.01$, Figure. 2A)。また慢性回腸嚢炎発症に関して、Other probiotics 群では、18 例中 10 例 (55.6%) であったのに対し、CBM 群では 19 例中 1 例 (5.3%) の発症率であった ($p < 0.01$, Figure. 2B)。さらに kaplan-meier 法による累積回腸嚢炎発症率においても、術後 5 年以内の回腸嚢炎発症は Other probiotics 群と比べ CBM 群では有意に発症が抑えられていた ($p = 0.024$, Figure. 2C)。

Figure. 2



小児 UC 術後患児において、人工肛門閉鎖直後からの Clostridium butyricum 内服により、回腸嚢炎発症率の軽減が期待できる可能性が示唆された。このように腸管の炎症には腸内細菌叢の影響が少なからず関係していることから、小児炎症性腸疾患患者の腸管生検サンプルから Organoid を作成し、それを内視鏡下に潰瘍病変部に移植するという再生医療を考える際には、腸内環境において腸内細菌叢の状態も同時に考える必要がある。今後の研究で小児炎症性腸疾患患者の自家 Organoid 移植を施行する段階になれば、Organoid を腸管内に散布するだけでなく、予め Clostridium butyricum 等の内服により、腸内細菌叢を Dysbiosis の状態から腸内細菌叢が健康的で安定している状態である Eubiosis に整えておくことも考慮すべきであることが、この研究で示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小池 勇樹 (Koike Yuhki) (10555551)	三重大学・医学部附属病院・講師 (14101)	
研究分担者	内田 恵一 (Uchida Keiichi) (30293781)	三重大学・医学部附属病院・准教授 (14101)	
研究分担者	井上 幹大 (Inoue Mikihiro) (30422835)	三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト (14101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関