

流れ

腸内環境を自在にデザインする未来の創生を目指し

佐々木伸雄¹

1 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学生体調節研究所粘膜エコシステム制御分野

文献情報

投稿履歴：

受付 令和5年1月27日
 修正 令和5年1月30日
 採択 令和5年1月31日

論文別刷請求先：

佐々木伸雄
 〒371-0034 群馬県前橋市昭和町3-39-15
 群馬大学生体調節研究所粘膜エコシステム
 制御分野
 電話：027-220-8830
 E-mail: nosasaki@guma-u.ac.jp



令和3年4月1日付けで群馬大学生体調節研究所粘膜エコシステム制御分野に着任いたしました。私はこれまで一貫して発生過程に重要な Notch シグナルを介した細胞間相互作用に関する研究を推進してきました。しかし、その研究人生の道のりは紆余曲折であり、様々な経験を経て現在の“腸内細菌”を介した Notch シグナルの研究にたどり着いております。そこで本稿では、異色の経歴をもつ私のこれまでの研究とこれからの展望について説明させていただきたいと思います。

私は母校の東京理科大学基礎工学部生物工学科（現、先進工学部生命システム工学）の4年生時に研究室に配属され、研究者としての第一歩を踏み出しました。そこで私は、当時理科大に赴任したばかりの松野健治先生（現、大阪大教授）の Notch シグナルの授業に感銘を受け、同研究室の門を叩きました。松野先生は、4年生であってもイチ研究者として扱うといった指導方針をもっていることから、私は研究テーマ探し（研究対象とする遺伝子スクリーニング）から開始することとなりました。しかし、その過程は全く光の無い森の中を彷徨うようなものであり何度も挫折しかけました。しかし、その苦しみを乗り越えることができたので、今でも何もないところから新しいものを生み出せる研究者としてやっていく自信が持てているのかも知れません。結果的に私は博士課程の時に、ショウジョウバエを用いて Notch シグナルの新規構成因子である糖鎖修飾酵素

O-fut1 を発見し、Notch 受容体の翻訳後修飾が細胞内局在を決定する重要な因子である事を明らかにしました。¹

Notch シグナルは他のシグナル伝達系と異っており、細胞間の直接的な接触を介して制御する唯一のシグナル経路であることから、私はこのシンプルかつ緻密な制御機構に魅了され、Notch シグナルと共に研究人生を歩もうと心に決めました。最初のポストドクでは相賀裕美子先生（遺伝研）に師事し、マウス ES 細胞の基礎を学びました。そしてその技術を元にオランダに渡り、現在の研究の基礎となる消化管における組織幹細胞の研究を開始しました。オランダでのポストである Hans Clevers 先生は、組織幹細胞のトップランナーであり、2007年に成体組織幹細胞のマーカー遺伝子である *Lgr5* の発見を皮切りに、腸管上皮幹細胞の分野を切り拓くことに成功した研究者です。実際に Clevers 研のラボミーティングの内容のほとんどが、後に Nature などのトップジャーナルに掲載されるようなものばかりで、大変エキサイティングなものでした。その中でも、佐藤俊朗先生（現慶應大医・教授）は、腸管上皮幹細胞の永続培養法であるオルガノイドの作製に世界で初めて成功しており、彼の研究を引き継ぐ形で私が Clevers 研に参加しました。そのため佐藤先生が開発中であった当時未発表のヒト腸管オルガノイド培養を利用して、面白くインパクトのある仕事を世界に先駆けて開始することができました。実際に私は、佐藤先生が開発していたヒトの正常大腸上皮

オルガノイド培養法を改良することで、ヒト大腸がん検体から高効率に（ほぼ100%の割合）オルガノイドを樹立する方法を確立しました。この方法で樹立したヒト大腸がんオルガノイドを用いて、大腸がん治療の律速になっている腫瘍内不均一問題について、1細胞レベルで理解することに成功しました。²

現在このオルガノイド技術は、疾患生物学のみならず発生学、農学、創薬などの様々な分野で利用されるようになっており、世界中で高い注目を集めております。その中で、私は2016年に帰国し、慶應大学医学部消化器内科で独立した研究グループを持つ機会に恵まれました。そこで、私はオルガノイド研究を発展させるために、腸内細菌と消化器疾患に関する研究を開始することにしました。幹細胞研究を主としてきた私には、腸内細菌分野は全くの異分野であったためイチから勉強する必要がありましたが、当時新規に立ち上がったAMED-CREST微生物叢の課題に採択されたこともあり、腸内細菌分野の多くを学べる機会に恵まれました。その中で、正常なヒトの宿主細胞と腸内細菌の相互作用を検証する *in vitro* 共培養システムが不足していることがこの分野の大きな律速になっていることに気が付きました。これまでも、この業界では *in vitro* システムが存在していたのですが、i) 大腸癌患者由来の培養細胞を利用してため、正確な生理作用が解析できない、ii) 腸内細菌のほとんどは嫌気性細菌であるため、好気性の宿主細胞との共培養が不可能である、といった問題が存在していました。そこで私は従来のオルガノイド培養法に改良を加えることで、嫌気条件でもヒトの正常腸管上皮細胞を培養する方法を開発し、最終的には偏性嫌気性の腸内細菌とオルガノイドの共培養系を開発することに成功しました。³ し

かし、この培養系もまだまだ欠点があり、生体内の腸内環境を完全に再現できているとは言えません。そこで現在の研究室では、工学系の先生方と協力しながら流体デバイスを利用することで、これらの欠点も解決するような完全型腸内環境再現系の構築を目指して開発研究を続けております。さらに、この *in vitro* 腸内環境再現系を応用することで、我々と共生関係にある常在細菌と宿主間の相互作用についての分子基盤を理解することを目指しております。この微生物-宿主細胞の相互作用を分子レベルで紐解くことができれば、きっと将来的には個人の体調などに合わせて腸内環境を操作することができるのではないかと夢見ております。また、その相互作用が破綻することで誘発する様々な疾患（大腸炎、糖尿病、肥満など）の病態解明にまで繋げていくことも考えておりますので、今後とも北関東医学会の先生方にはご指導をお願い申し上げたいと存じます。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

参考文献

1. Sasaki, N. et al. Polarized exocytosis and transcytosis of Notch during its apical localization in *Drosophila* epithelial cells. *Genes Cells* 12, 89-103, doi: 10.1111/j.1365-2443.2007.01037.x (2007).
2. Roerink, S. F. et al. Intra-tumour diversification in colorectal cancer at the single-cell level. *Nature* 556, 457-462, doi: 10.1038/s41586-018-0024-3 (2018).
3. Sasaki, N. et al. Development of a Scalable Coculture System for Gut Anaerobes and Human Colon Epithelium. *Gastroenterology* 159, 388-390 e385, doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.021 (2020).