

iPS細胞やオルガノイド、臓器チップ を用いた感染症研究

東京科学大学
総合研究院難治疾患研究所
人体模倣システム学分野
高山和雄

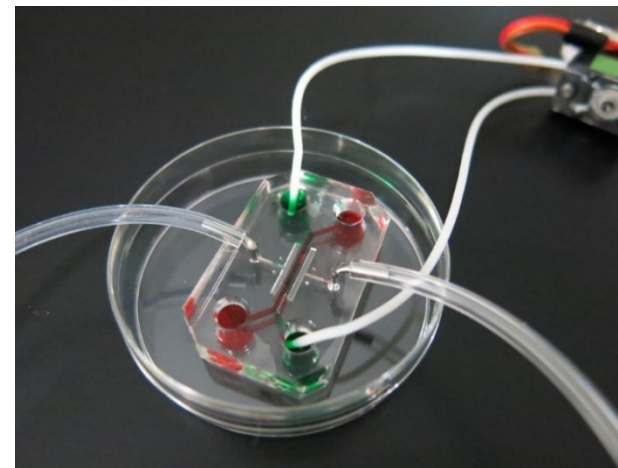
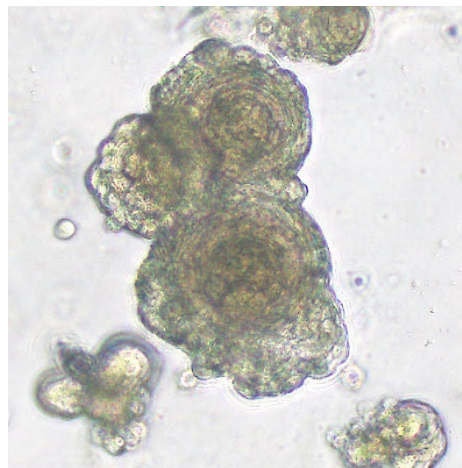
目次

1. 自己紹介
2. iPS細胞
3. オルガノイド
4. 臓器チップ
5. ウイルス研究
6. 将来展望

自己紹介

- 1986年** 徳島生まれ（38歳）
- 2005年** 兵庫高校 卒業
- 2006年** 駿台三宮校 修了
- 2010年** 大阪大学薬学部 卒業
- 2015年** 大阪大学大学院薬学研究科 修了
博士号取得（薬科学）
- 2015年** 大阪大学大学院薬学研究科 特任助教
- 2018年** 大阪大学大学院薬学研究科 助教
- 2020年** 京都大学iPS細胞研究所 講師（主任研究者）
- 2025年** 東京科学大学難治疾患研究所 教授

難治疾患研究所・人体模倣システム学分野 (2025年2月1日～)



目次

1. 自己紹介
2. iPS細胞
3. オルガノイド
4. 臓器チップ
5. ウイルス研究
6. 将来展望

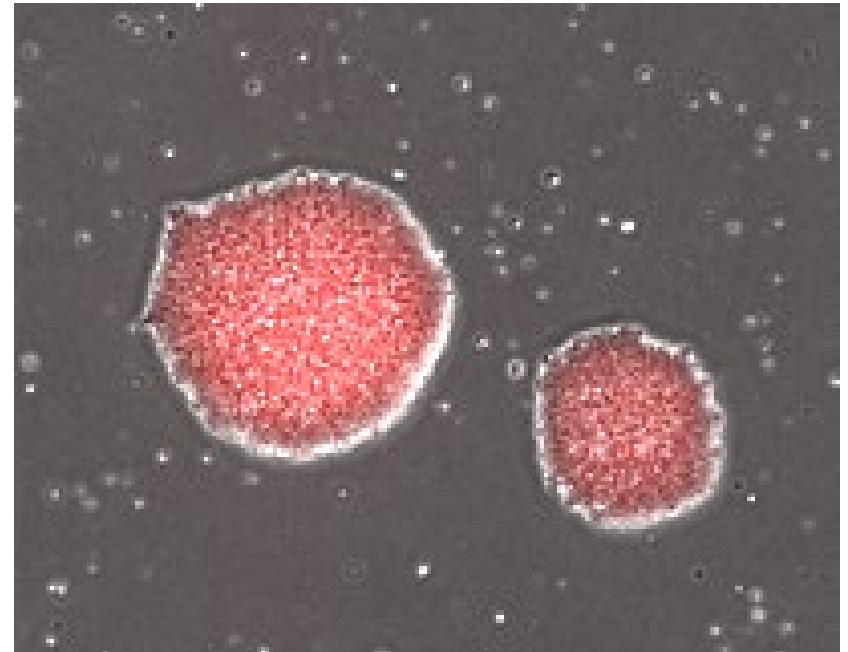
iPS細胞の歴史

2006年 マウスiPS細胞

2007年 ヒトiPS細胞

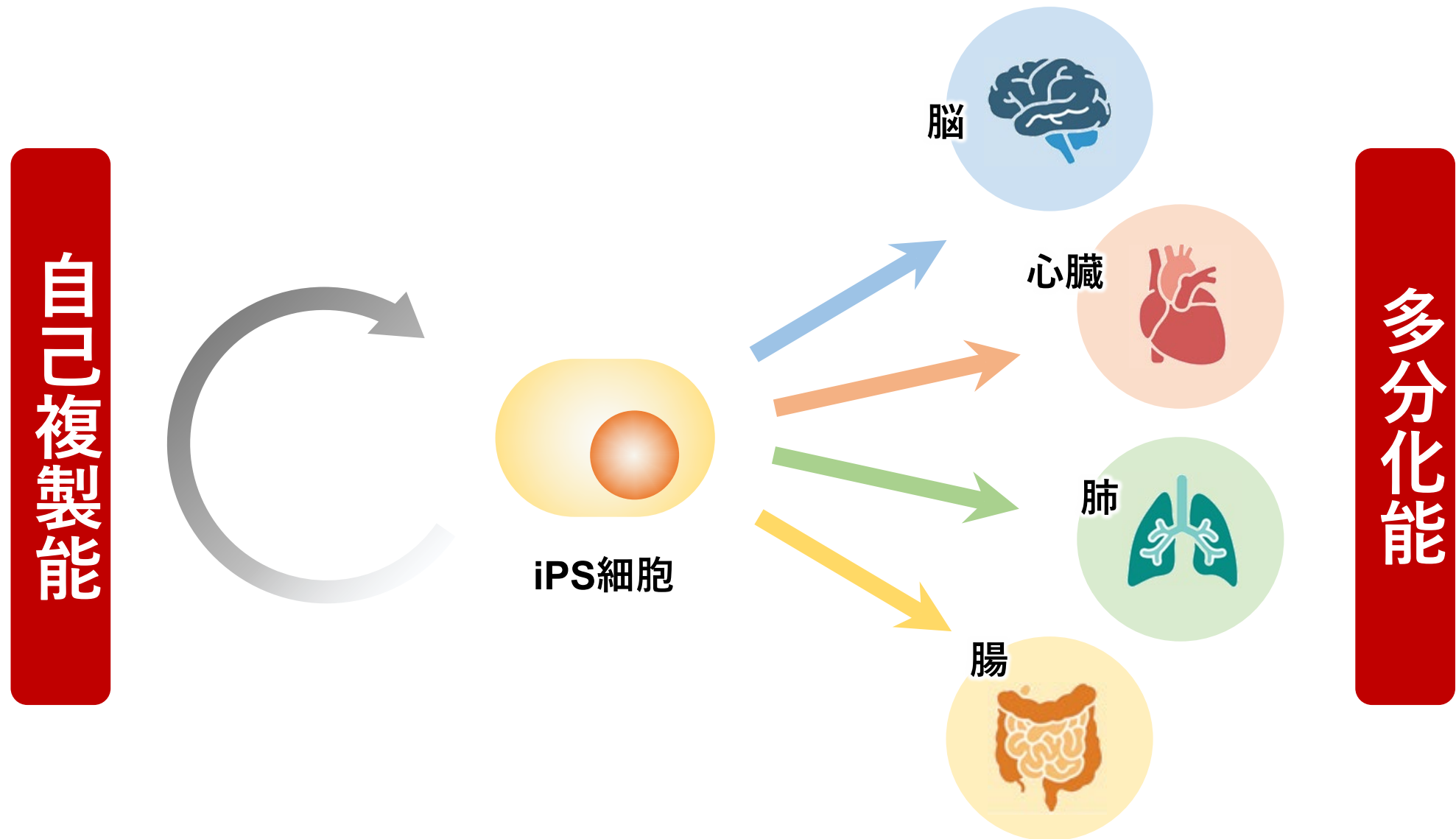
2012年 山中先生 ノーベル賞受賞

2026年 iPS細胞20周年

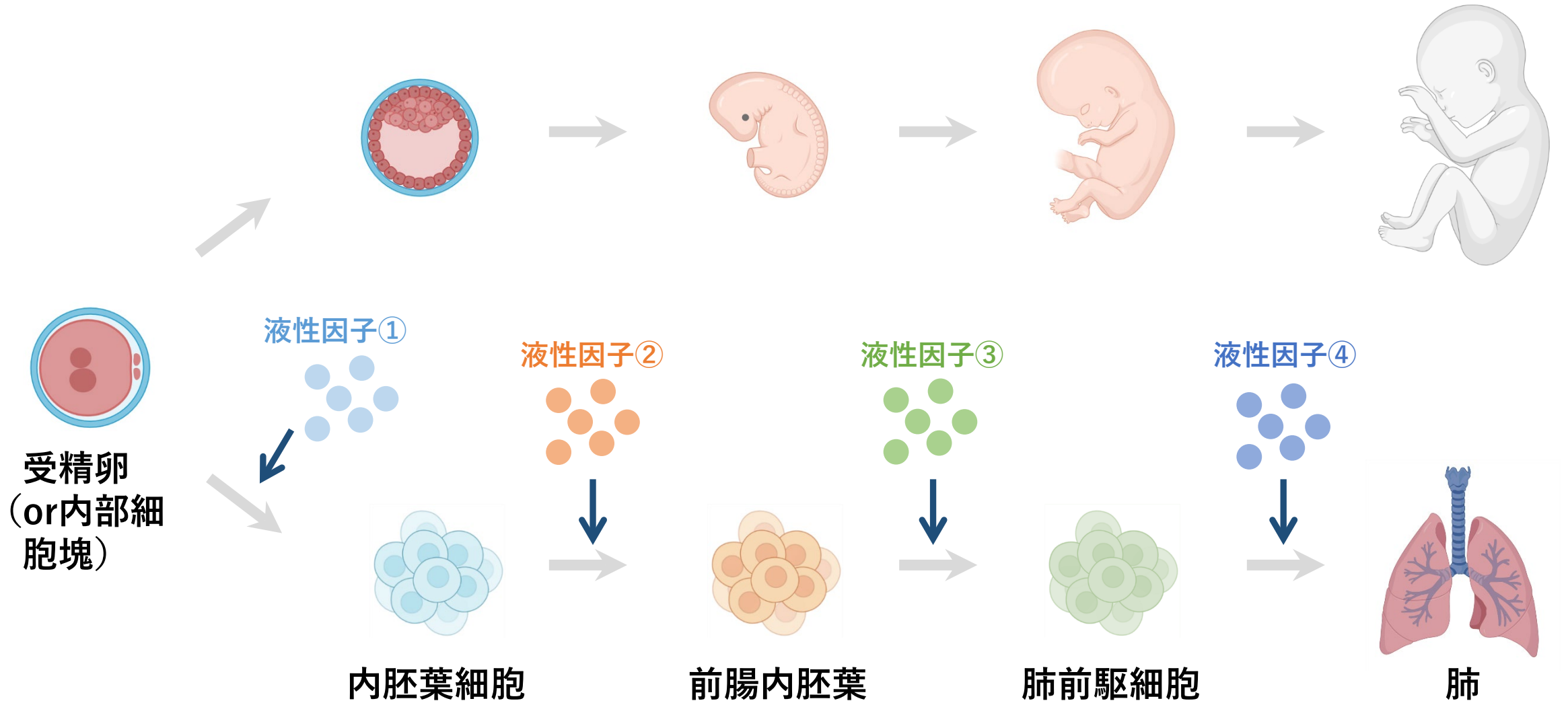


Hashimoto R, Sakamoto A, Deguchi S, Yi R, Sano E, Hotta A, Takahashi K, Yamanaka S, Takayama K. Dual inhibition of TMPRSS2 and Cathepsin B prevents SARS-CoV-2 infection in iPS cells. Mol Ther Nucleic Acids. 2021 Dec 3;26:1107-1114. doi: 10.1016/j.omtn.2021.10.016. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34692233; PMCID: PMC8527102.

iPS細胞とは？

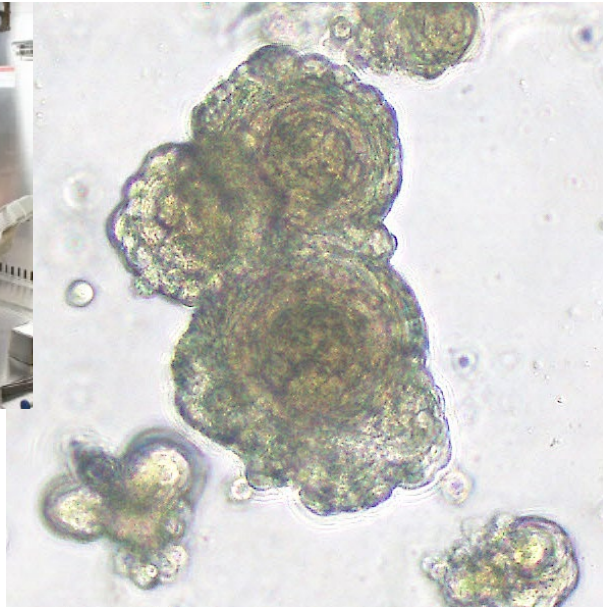


iPS細胞からどうやって臓器を作るか？（例：肺）

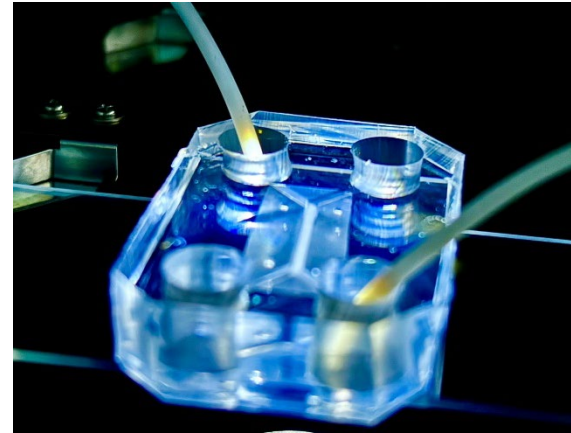


より良い臓器を作るための技術

オルガノイド



臓器チップ



目次

1. 自己紹介
2. iPS細胞
3. オルガノイド
4. 臓器チップ
5. ウイルス研究
6. 将来展望

オルガノイドとは？



- 三次元
- 細胞の多様性
- 自己複製

世界初のオルガノイド

Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*

Nick Barker¹, Johan H. van Es¹, Jeroen Kuipers¹, Pekka Kujala², Maaïke van den Born¹, Miranda Cozijnsen¹, Andrea Haegbarth¹, Jeroen Korving¹, Harry Begthel¹, Peter J. Peters² & Hans Clevers¹

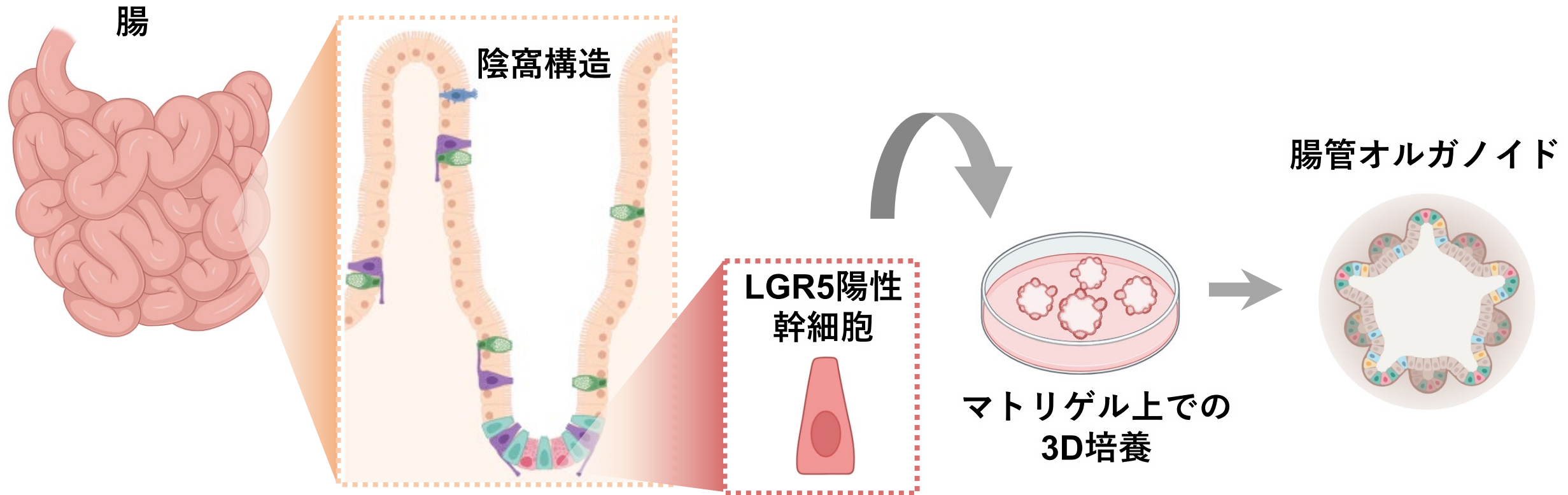
Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, Haegbarth A, Korving J, Begthel H, Peters PJ, Clevers H. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*. *Nature*. 2007 Oct 25;449(7165):1003-7. doi: 10.1038/nature06196. Epub 2007 Oct 14. PMID: 17934449.

Single *Lgr5* stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche

Toshiro Sato¹, Robert G. Vries¹, Hugo J. Snippert¹, Marc van de Wetering¹, Nick Barker¹, Daniel E. Stange¹, Johan H. van Es¹, Arie Abo², Pekka Kujala³, Peter J. Peters³ & Hans Clevers¹

Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, van Es JH, Abo A, Kujala P, Peters PJ, Clevers H. Single *Lgr5* stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche. *Nature*. 2009 May 14;459(7244):262-5. doi: 10.1038/nature07935. Epub 2009 Mar 29. PMID: 19329995.

オルガノイドの作製法（例：腸管）

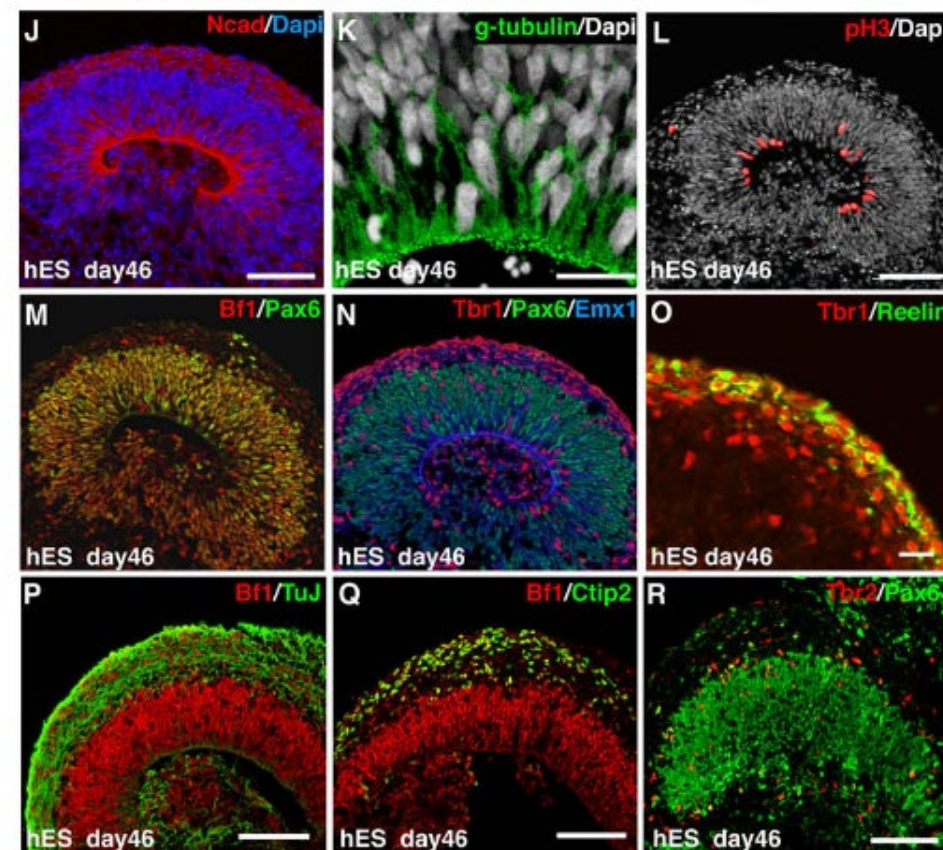


日本で作製されたオルガノイド

Self-Organized Formation of Polarized Cortical Tissues from ESCs and Its Active Manipulation by Extrinsic Signals

Mototsugu Eiraku,¹ Kiichi Watanabe,¹ Mami Matsuo-Takasaki,¹ Masako Kawada,¹ Shigenobu Yonemura,² Michiru Matsumura,¹ Takafumi Wataya,¹ Ayaka Nishiyama,¹ Keiko Muguruma,¹ and Yoshiki Sasai^{1,*}

Eiraku M, Watanabe K, Matsuo-Takasaki M, Kawada M, Yonemura S, Matsumura M, Wataya T, Nishiyama A, Muguruma K, Sasai Y. Self-organized formation of polarized cortical tissues from ESCs and its active manipulation by extrinsic signals. *Cell Stem Cell*. 2008 Nov 6;3(5):519-32. doi: 10.1016/j.stem.2008.09.002. PMID: 18983967.



普及するオルガノイド技術

NEWS

Science's Top 10 Breakthroughs of 2013

Our picks for the year's top research

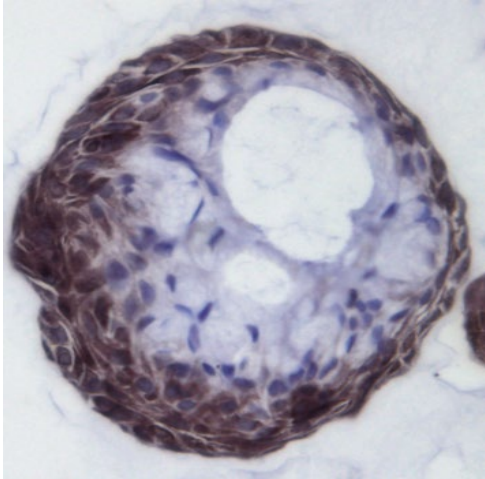
19 DEC 2013 • BY ROBERT COONTZ

DISHING UP MINI-ORGANS

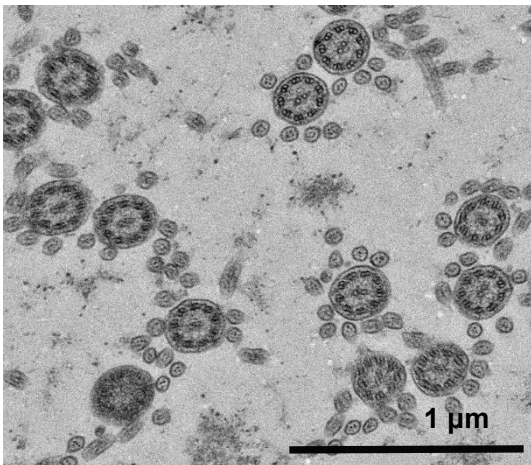
In theory, pluripotent stem cells have the ability to become any type of cells in the body, but coaxing the cells to grow into specific tissues is still a challenge. This year, researchers made remarkable progress by growing "organoids"—liver buds, mini-kidneys, and even rudimentary human brains—in the lab. Although the brains have no blood supply and stop growing when they reach the size of an apple seed, their tissue and structure are surprisingly similar to those of developing human brains. Researchers have already used them to gain new insights into microcephaly, a condition in which the brain doesn't grow to its full size.

気道オルガノイド

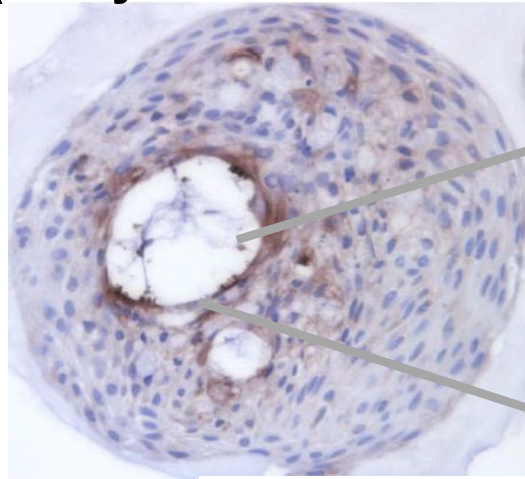
基底幹細胞
(KRT5+)



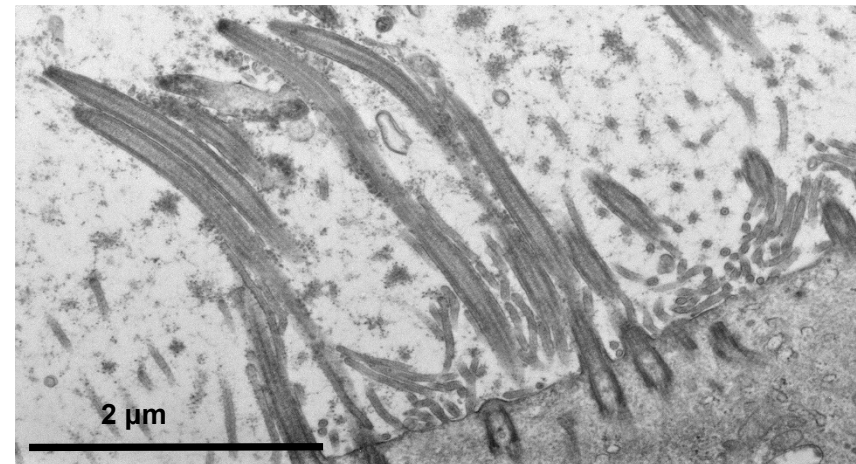
9 + 2構造



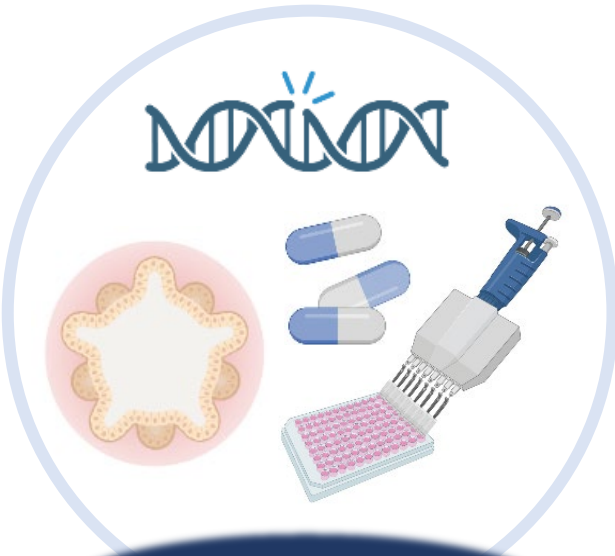
線毛細胞
(acetylated α -tubulin+)



線毛細胞上の繊毛



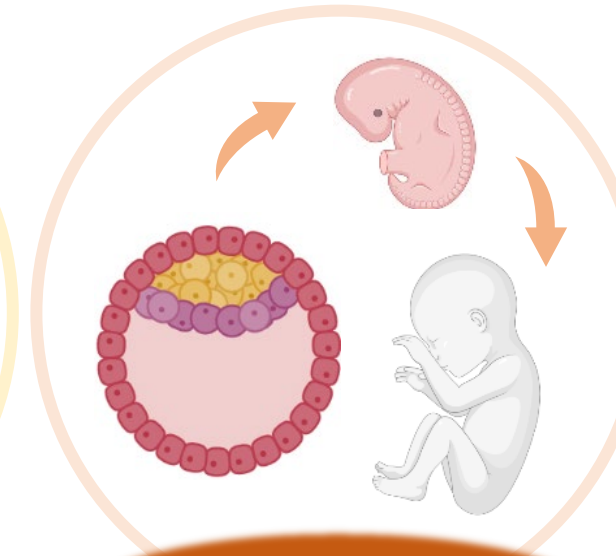
オルガノイドで出来ること



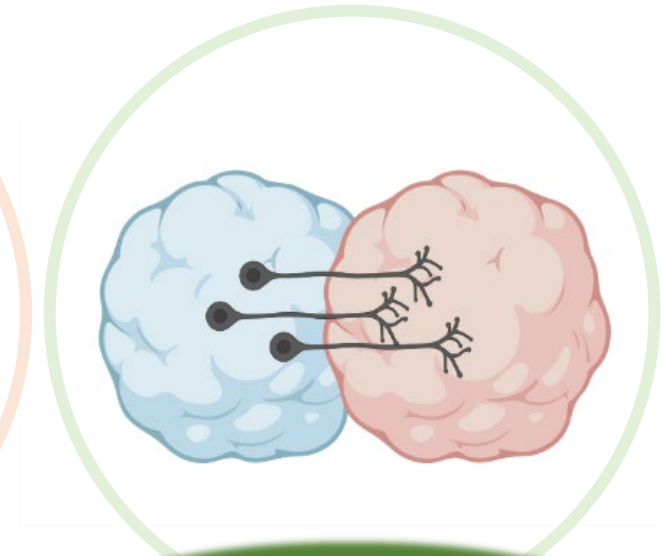
創薬研究



再生医療研究



発生研究

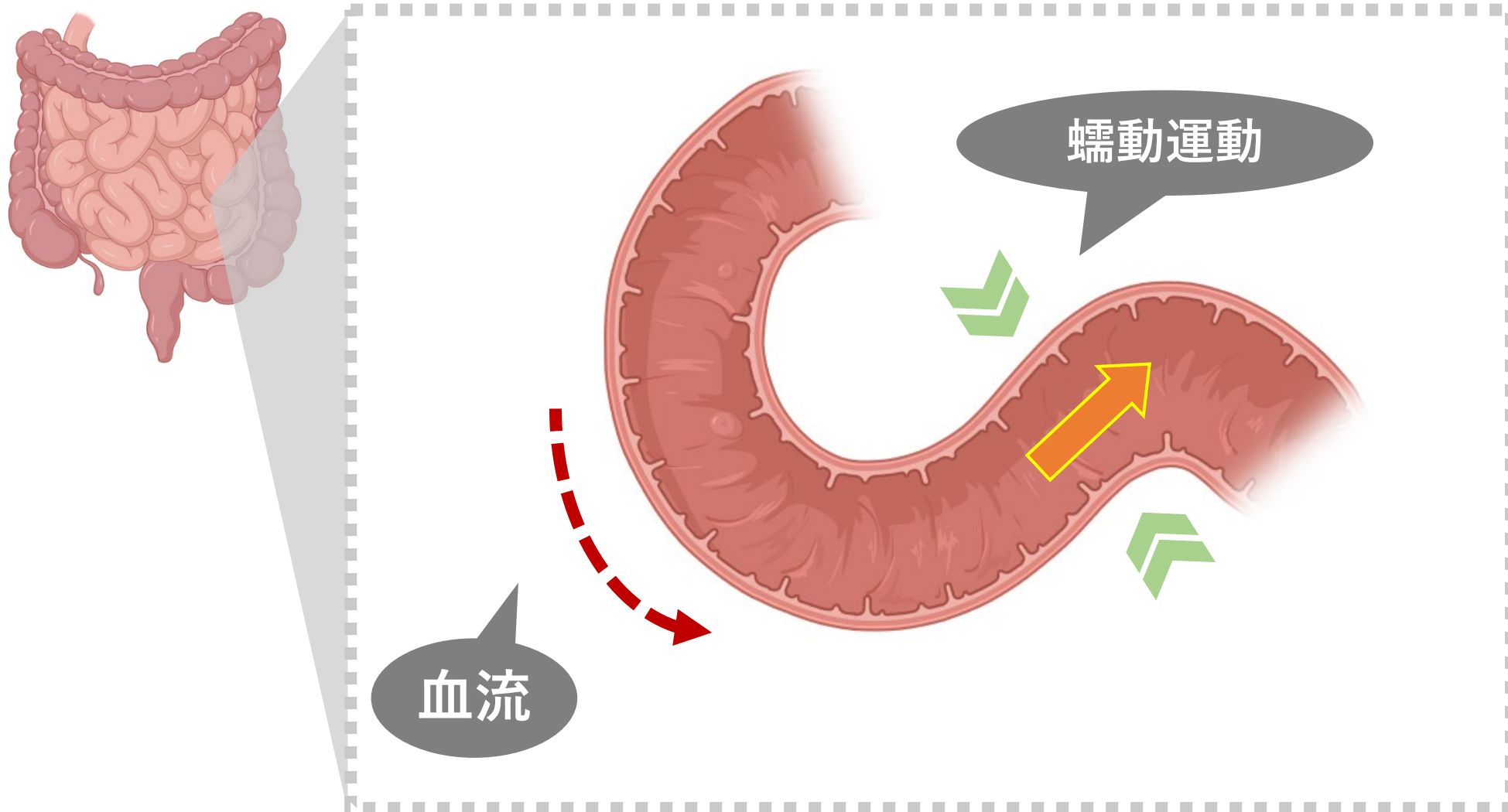


臓器間解析

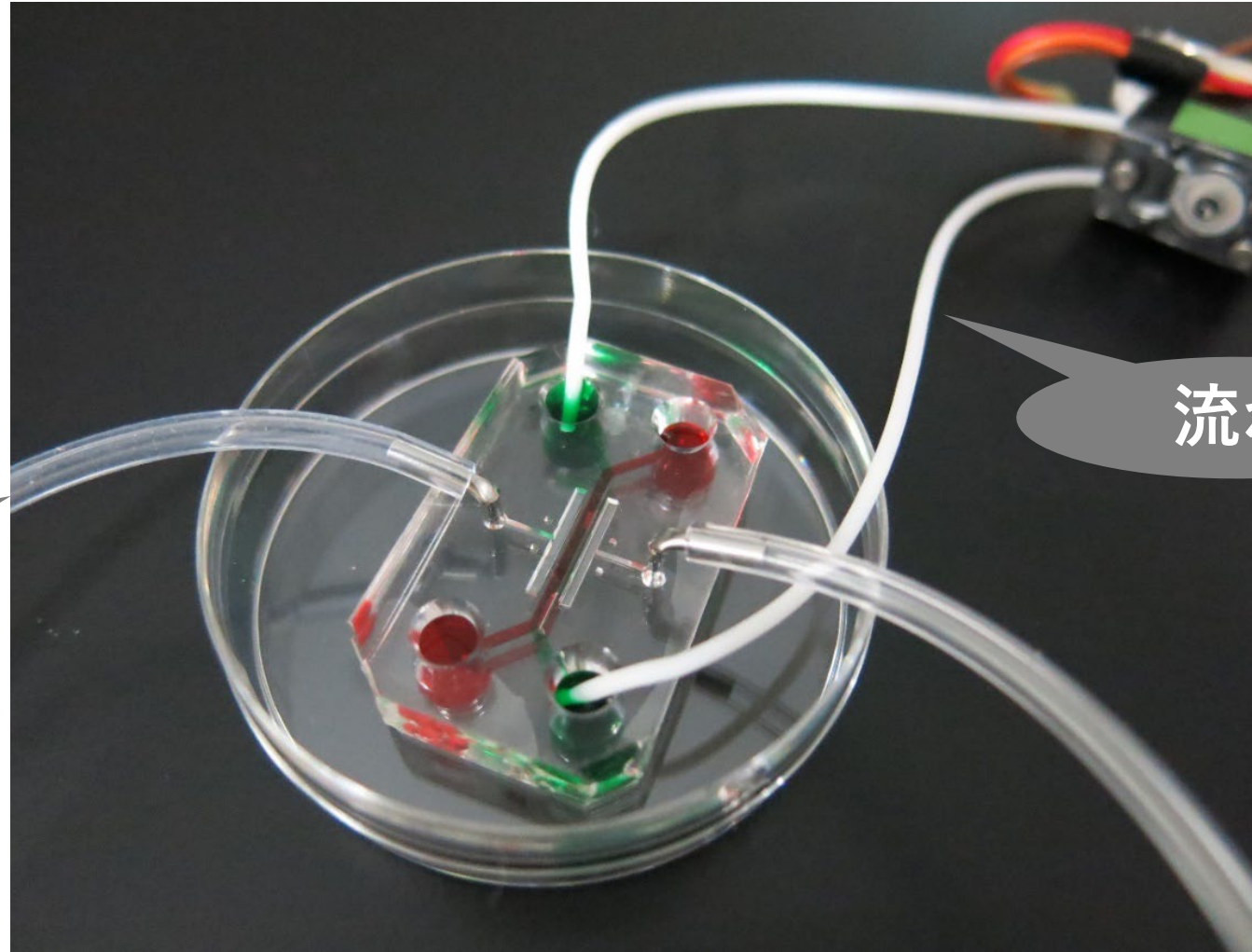
目次

1. 自己紹介
2. iPS細胞
3. オルガノイド
4. 臓器チップ
5. ウイルス研究
6. 将来展望

体の中にある力学刺激



臓器チップとは？ (生体模倣システムとは？)



伸縮

流れ

臓器チップをどうやって使う？



世界初の臓器チップ

Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip

Dongeun Huh,^{1,2} Benjamin D. Matthews,^{2,3} Akiko Mammoto,² Martín Montoya-Zavala,^{1,2}
Hong Yuan Hsin,² Donald E. Ingber^{1,2,4*}

Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. Science. 2010 Jun 25;328(5986):1662-8. doi: 10.1126/science.1188302. PMID: 20576885; PMCID: PMC8335790.

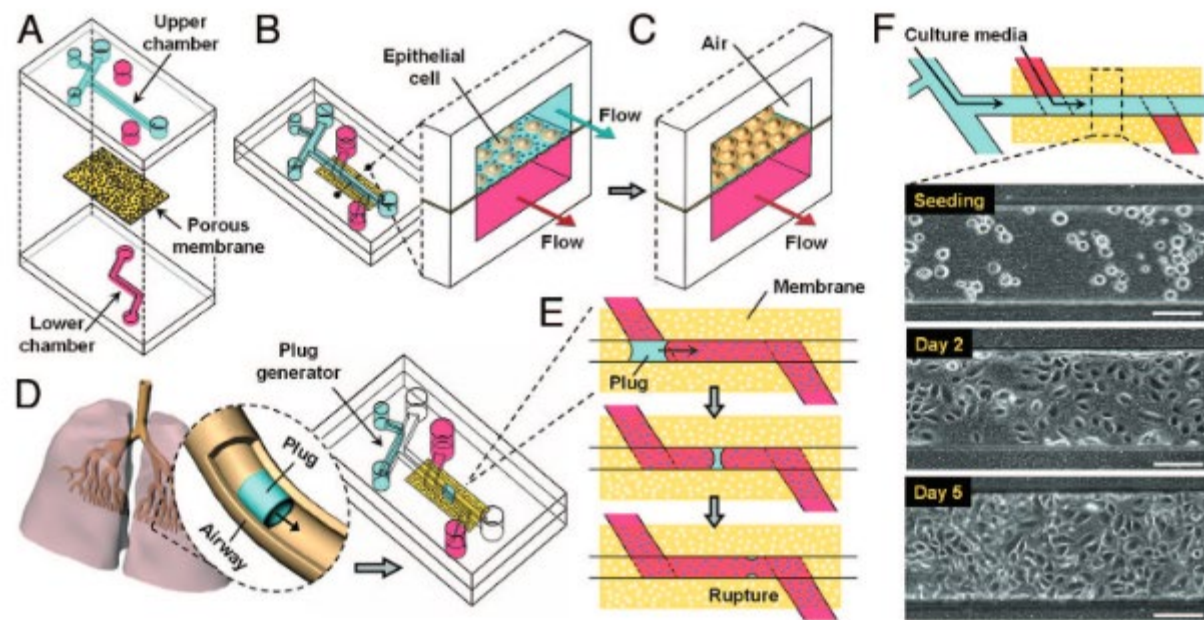


Emulate, Inc.

日本人が開発した臓器チップ

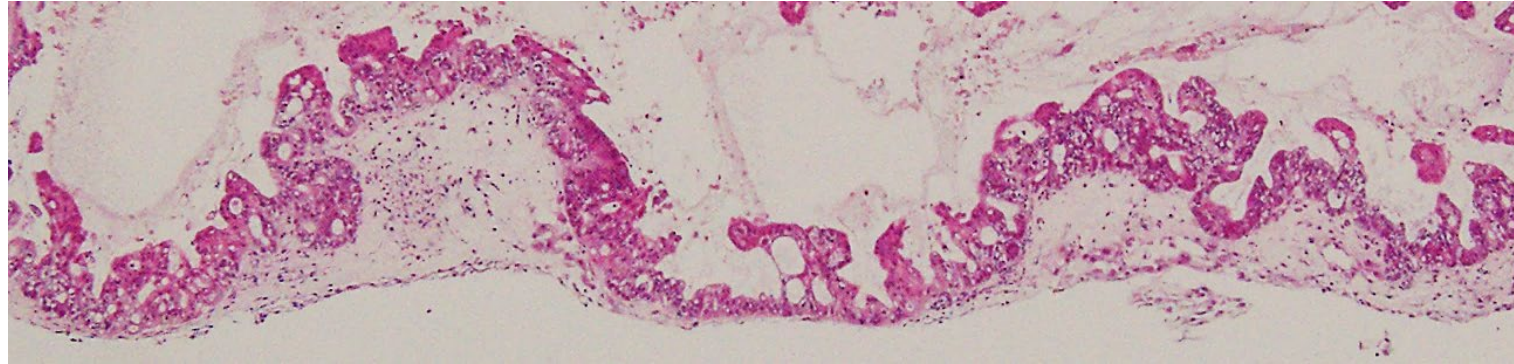
Acoustically detectable cellular-level lung injury induced by fluid mechanical stresses in microfluidic airway systems

Dongeun Huh^{*†}, Hideki Fujioka^{*}, Yi-Chung Tung^{*}, Nobuyuki Futai^{*}, Robert Paine III^{‡§}, James B. Grotberg^{*}, and Shuichi Takayama^{*¶||}



Huh D, Fujioka H, Tung YC, Futai N, Paine R 3rd, Grotberg JB, Takayama S. Acoustically detectable cellular-level lung injury induced by fluid mechanical stresses in microfluidic airway systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov 27;104(48):18886-91. doi: 10.1073/pnas.0610868104. Epub 2007 Nov 15. PMID: 18006663; PMCID: PMC2141877.

ヒトiPS細胞から作製した腸管チップ



Cell Stem Cell

CellPress
OPEN ACCESS

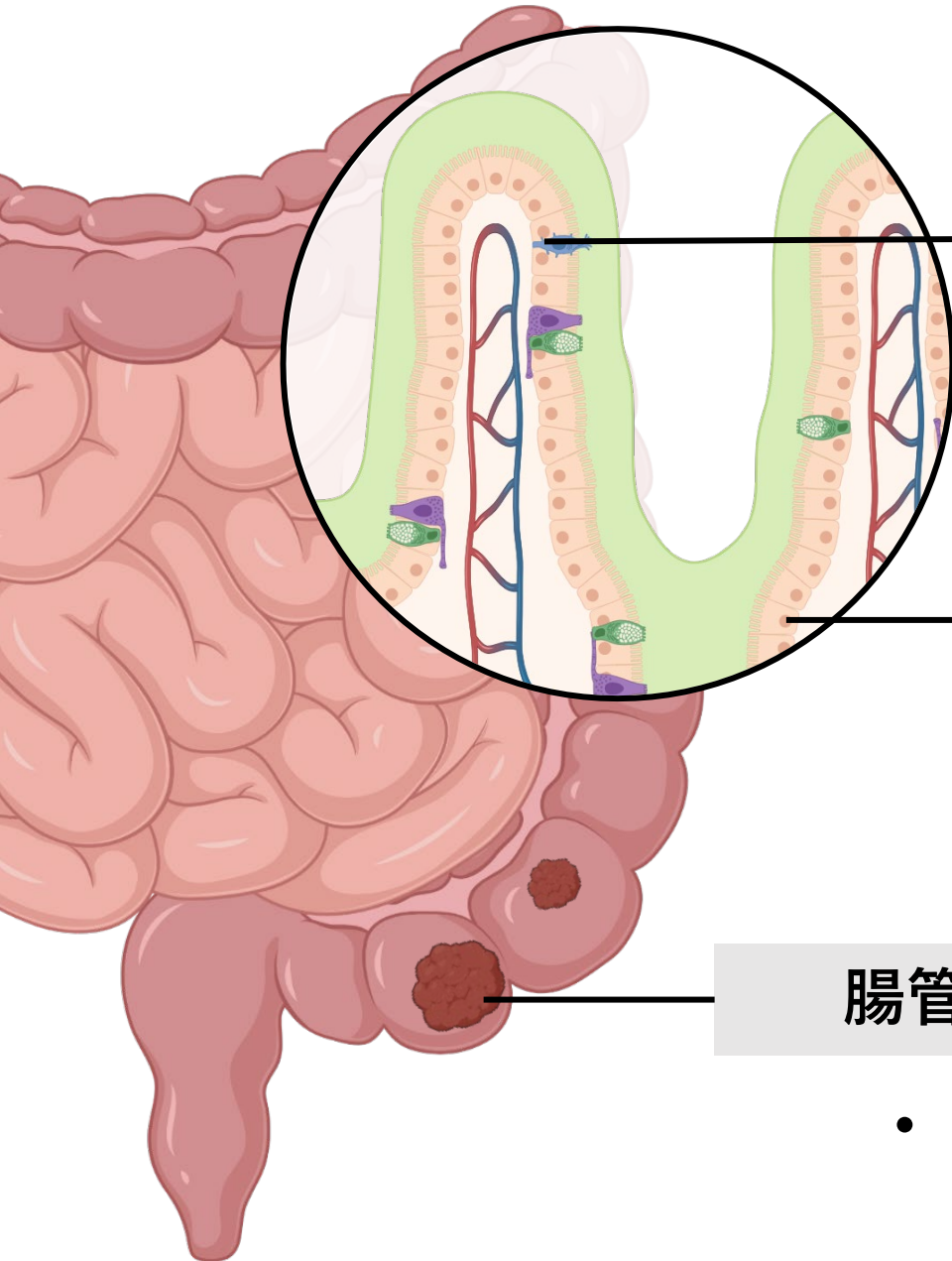
Article

Construction of multilayered small intestine-like tissue by reproducing interstitial flow

Sayaka Deguchi,^{1,*} Kaori Kosugi,¹ Naoki Takeishi,² Yukio Watanabe,¹ Shiho Morimoto,¹ Ryosuke Negoro,³ Fuki Yokoi,^{1,4} Hiroki Futatsusako,^{1,4} May Nakajima-Koyama,¹ Mio Iwasaki,¹ Takuya Yamamoto,^{1,5,6} Yoshiya Kawaguchi,¹ Yu-suke Torisawa,⁷ and Kazuo Takayama^{1,8,9,*}

Deguchi S, Kosugi K, Takeishi N, Watanabe Y, Morimoto S, Negoro R, Yokoi F, Futatsusako H, Nakajima-Koyama M, Iwasaki M, Yamamoto T, Kawaguchi Y, Torisawa YS, Takayama K. Construction of multilayered small intestine-like tissue by reproducing interstitial flow. Cell Stem Cell. 2024 Sep 5;31(9):1315-1326.e8. doi: 10.1016/j.stem.2024.06.012. Epub 2024 Jul 11. PMID: 38996472.

腸管チップの位置づけ



腸管チップ

Deguchi et al.,
Cell Stem Cell, 2024

- 腸管の多層構造を再現できる

腸管オルガノイド

Sato et al., *Nature*, 2009

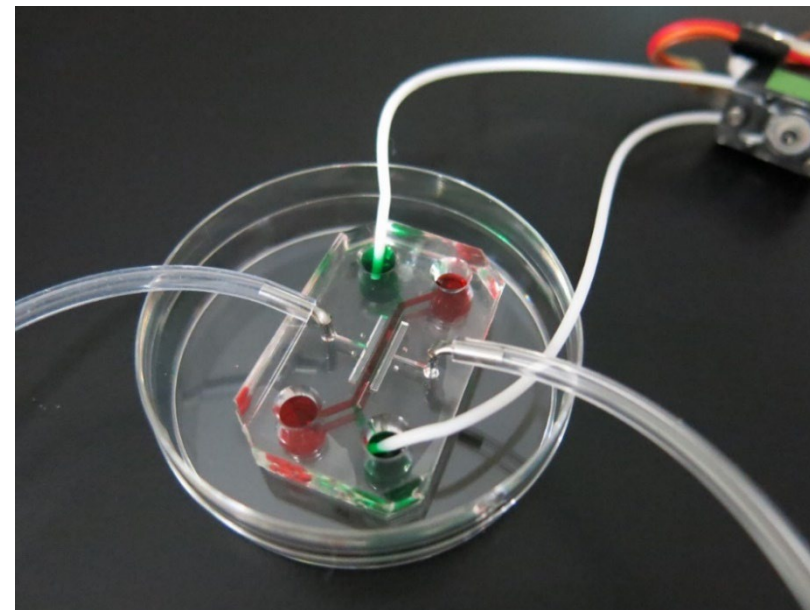
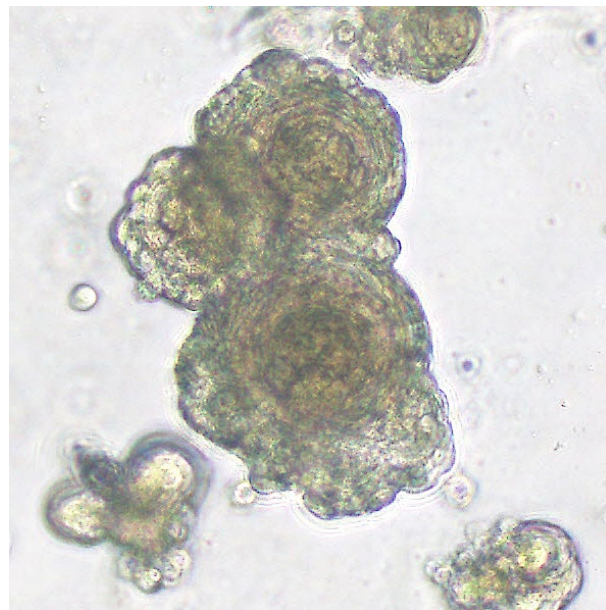
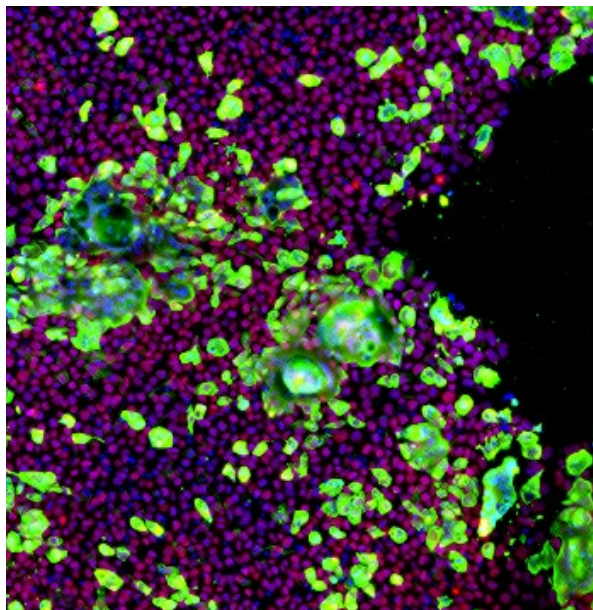
- 腸管上皮細胞の多様性と三次元構造を再現できる

腸管上皮細胞株

Caco-2 cell, 1977

- 単層膜形成できる

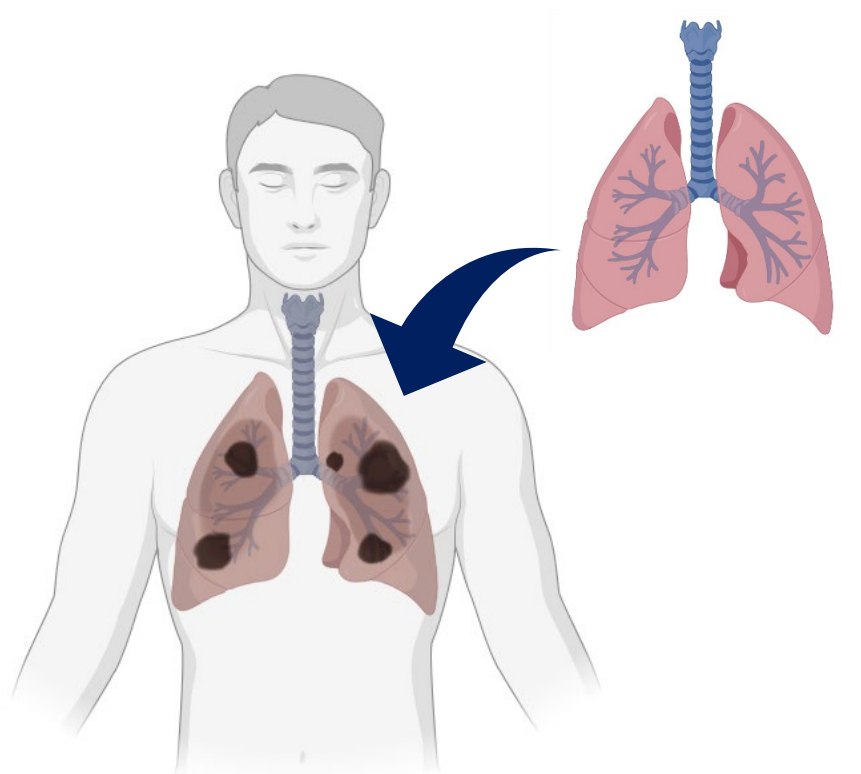
iPS細胞、オルガノイド、臓器チップを用いることによって生体外で機能的な臓器を作ることができるようになりつつある



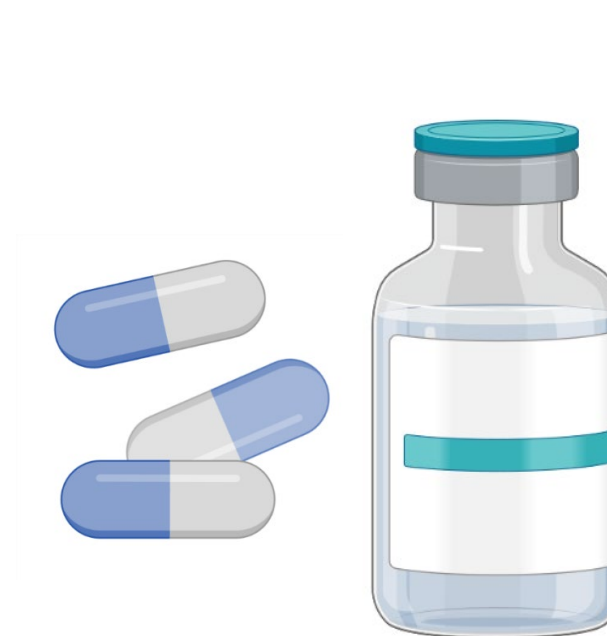
Sano E, Deguchi S, Sakamoto A, Mimura N, Hirabayashi A, Muramoto Y, Noda T, Yamamoto T, Takayama K. Modeling SARS-CoV-2 infection and its individual differences with ACE2-expressing human iPS cells. *iScience*. 2021 May 21;24(5):102428. doi: 10.1016/j.isci.2021.102428. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33880436; PMCID: PMC8051014.

iPS細胞、オルガノイド、臓器チップ を用いた医療応用

再生医療



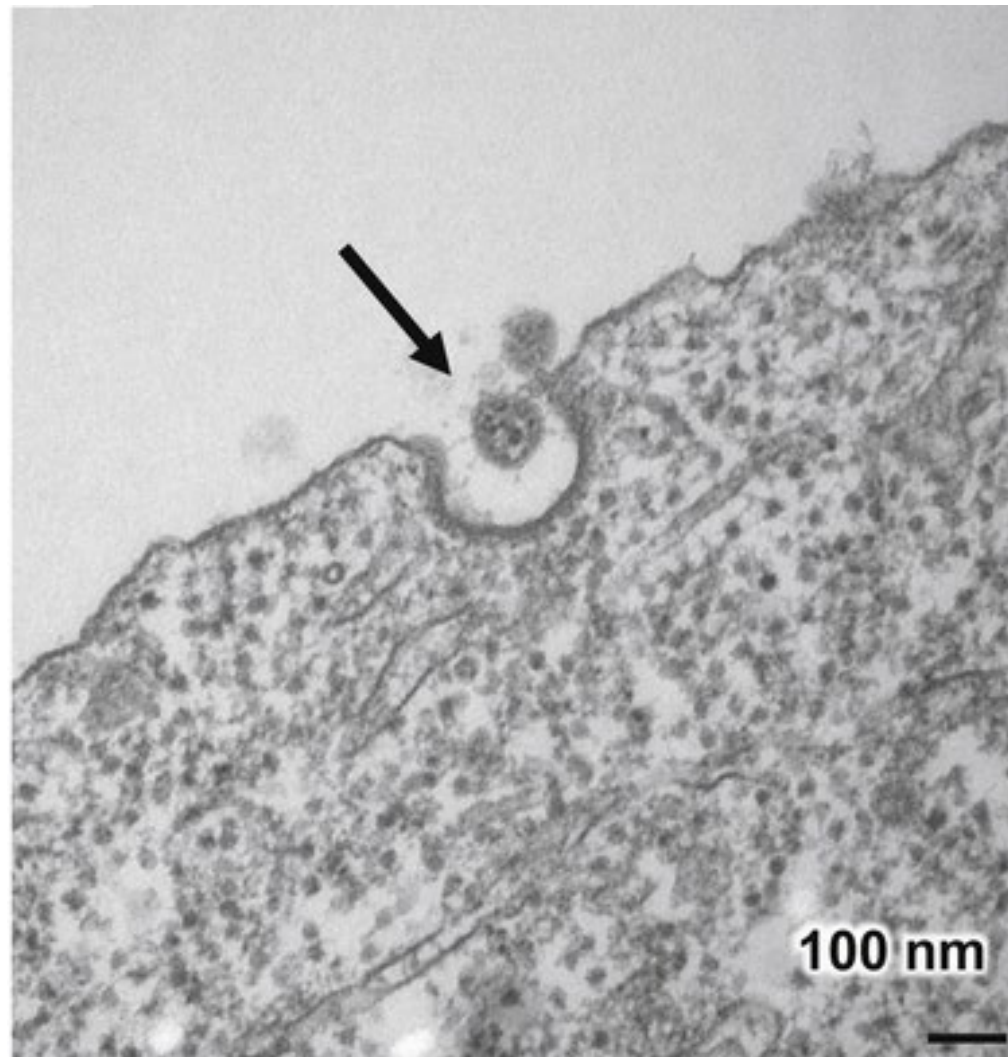
創薬



目次

1. 自己紹介
2. iPS細胞
3. オルガノイド
4. 臓器チップ
5. ウイルス研究
6. 将来展望

新型コロナウイルス



Sano E, Deguchi S, Sakamoto A, Mimura N, Hirabayashi A, Muramoto Y, Noda T, Yamamoto T, Takayama K. Modeling SARS-CoV-2 infection and its individual differences with ACE2-expressing human iPS cells. *iScience*. 2021 May 21;24(5):102428. doi: 10.1016/j.isci.2021.102428. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33880436; PMCID: PMC8051014.

新型コロナウイルス感染症の患者数

Number of COVID-19 cases reported to WHO (cumulative total)

World



WHO Regions ■ Africa ■ Americas ■ Eastern Mediterranean ■ Europe ■ South-East Asia ■ Western Pacific

777,825,189 ^{+74,645}
increase on previous 7 days

Reported COVID-19 cases

World, 7 days to 11 May 2025

Number of COVID-19 cases reported to WHO (cumulative total)

World

Country	Cases ▾
World	778m
United States of America	103m
China	99.4m
Show 229 more	
Pitcairn	4
Democratic People's Republic of Korea	0
Turkmenistan	0

Source: World Health Organization

Most recent data submission date: 11th 5月 2025

Number of countries reported: 240

WHO COVID-19 dashboard (<https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>)

SARS-CoV-2研究を始めることになった経緯

2019~2020年の出来事（高山）

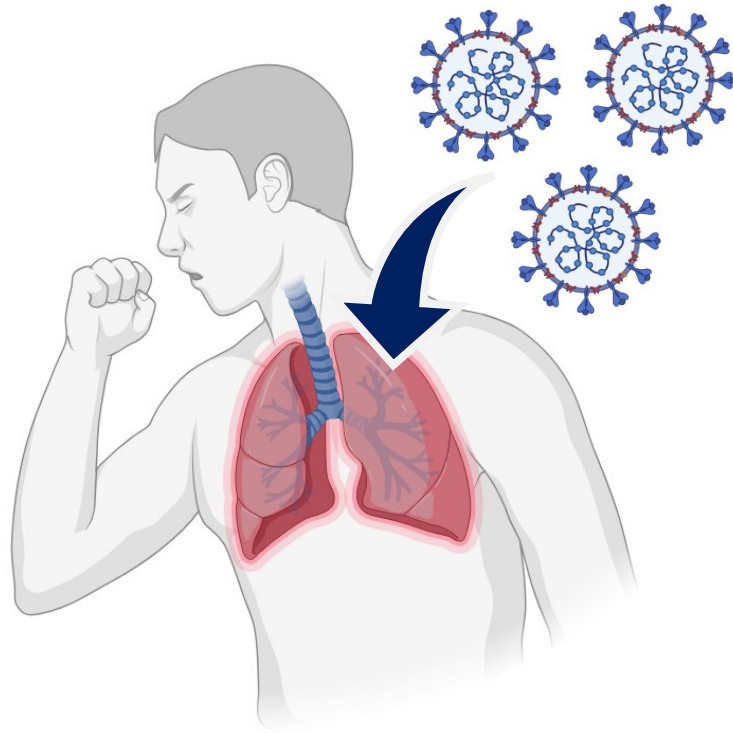
- 12月23日 面接
- 1月10日 京大採用決定
- 1~2月 転出準備
- 3月1日 着任、研究室開始
- 4月7日 出勤20%制限

2019~2020年の出来事（COVID-19）

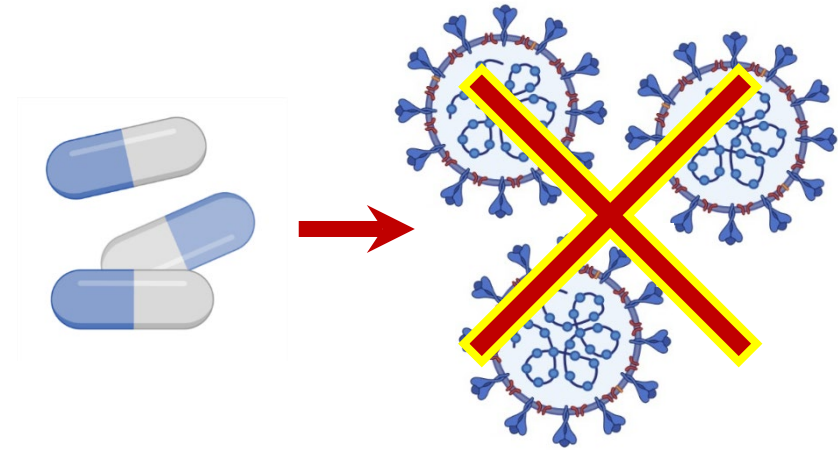
- 12月8日 最初の患者
- 1月9日 原因ウイルス判明
- 2月11日 SARS-CoV-2命名
- 3月11日 パンデミック宣言
- 4月16日 緊急事態宣言

iPS細胞、オルガノイド、臓器チップを用いて実施するコロナウイルス研究

ウイルスに感染したときに
に人体がどうなるか？



ウイルスに有効な薬を探す



SARS-CoV-2研究に使用できるモデル

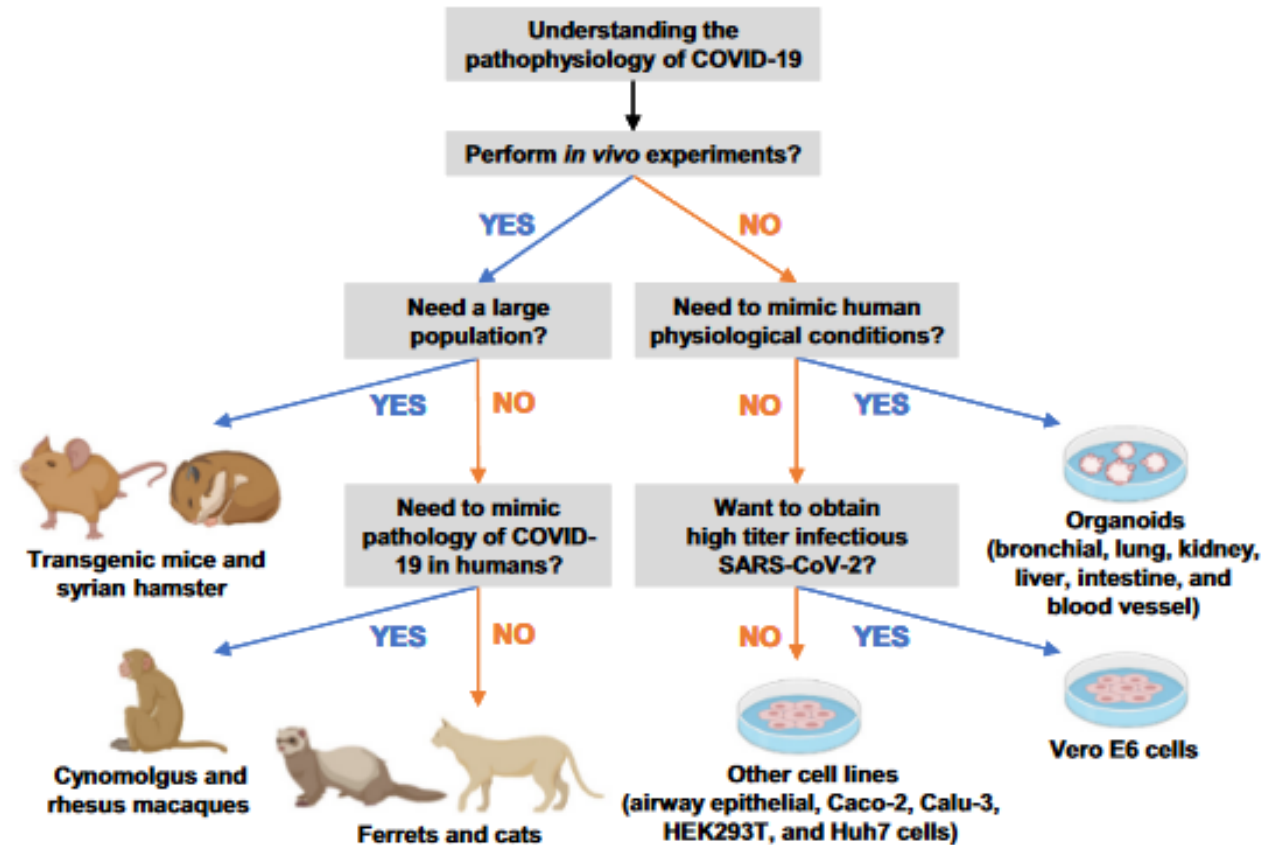
Forum

In Vitro and Animal Models for SARS-CoV-2 research

Kazuo Takayama^{1,*}



Basic research on SARS-CoV-2 is essential to understand its detailed pathophysiology and identify best drug targets. Models that can faithfully reproduce the viral life cycle and reproduce the pathology of COVID-19 are required. Here, we briefly review the cell lines, organoids, and animal models that are currently being used in COVID-19 research.



Trends in Pharmacological Sciences

Figure 1. Schematic Showing a Decision Flowchart of Cell Lines, Organoids, and Animal Models in Studying COVID-19 Pathophysiology. Figure created with Biorender (<https://biorender.com>).

オルガノイドを用いたSARS-CoV-2研究

Generation of human bronchial organoids for SARS-CoV-2 research

Tatsuya Suzuki, Yumi Itoh, Yusuke Sakai, Akatsuki Saito, Daisuke Okuzaki, Daisuke Motooka, Shohei Minami, Takeshi Kobayashi,  Takuya Yamamoto, Toru Okamoto,  Kazuo Takayama

doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.25.115600>

2020年5月25日

NEWS

22 JUNE 2020

Mini organs reveal how the coronavirus ravages the body

nature

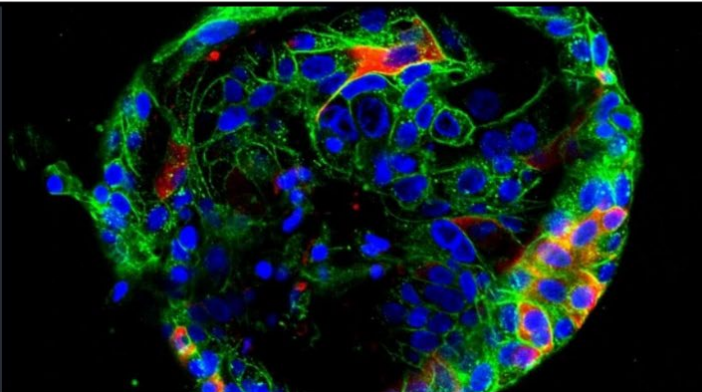
A Nature Research Journal

Search  Login 

Explore our content  Journal information  Subscribe

Mini organs reveal how the coronavirus ravages the body

The virus can damage lung, liver and kidney tissue grown in the lab, which might explain some severe COVID-19 complications in people.



2020年6月22日

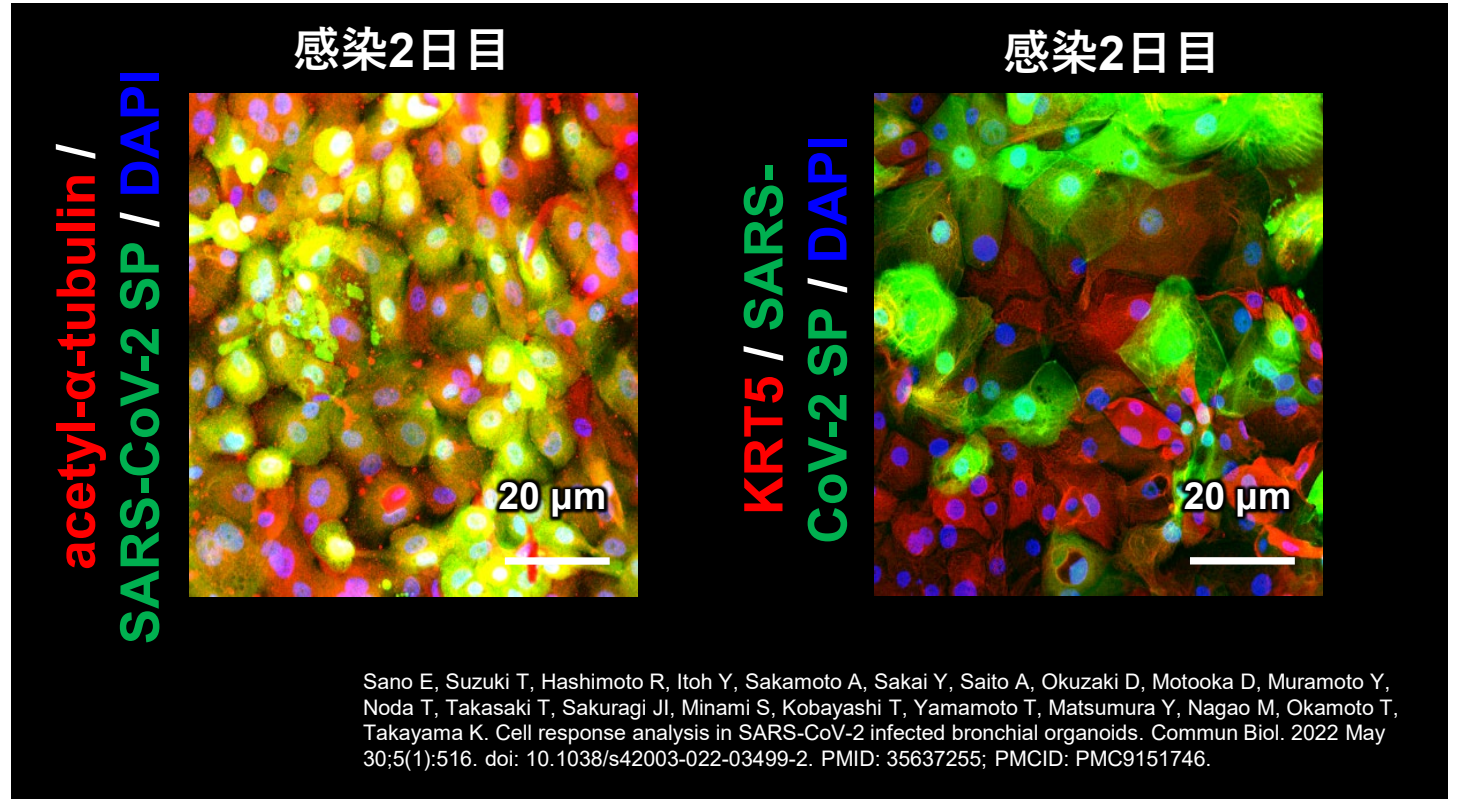
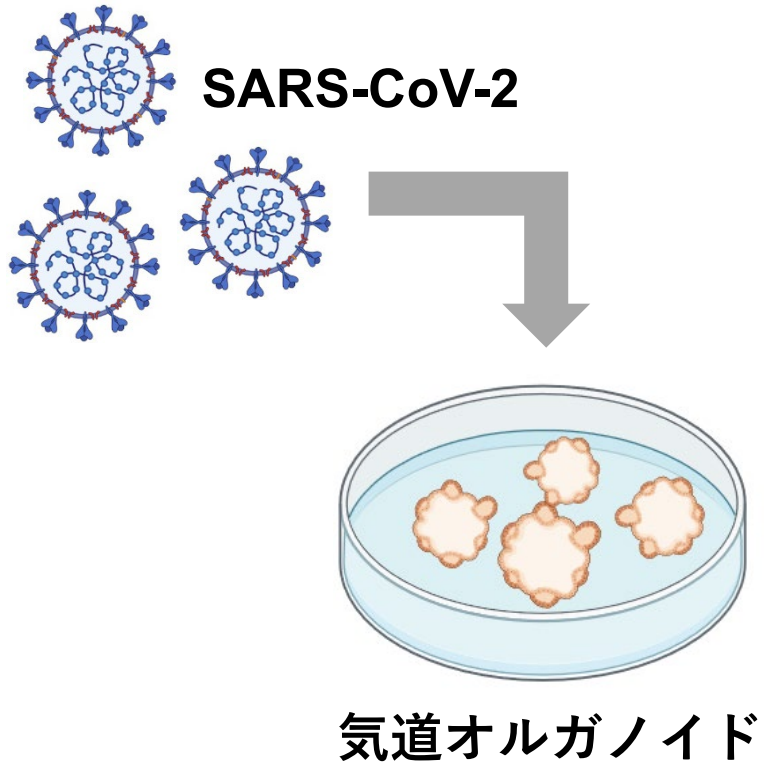
MENU  nature

Breathed in

One of the key insights from organoids is what SARS-CoV-2 does to cells in the respiratory system, from the upper airway to the lungs.

Kazuo Takayama, a stem-cell biologist at Kyoto University, Japan, and his colleagues have developed bronchial organoids with four distinct cell types, made from frozen cells from the outer bronchial layer, or epithelium. When his team infected the organoids with SARS-CoV-2, they found that the virus mainly targets stem cells that replenish cells in the epithelium known as basal cells, but did not easily enter protective, secretory 'club cells'². The team, which posted its work on bioRxiv, now plans to study whether the virus can spread from basal cells to other cells.

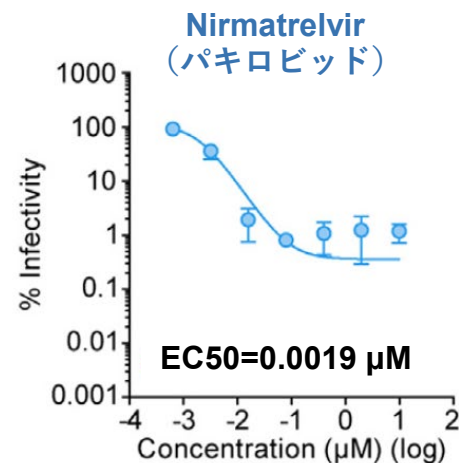
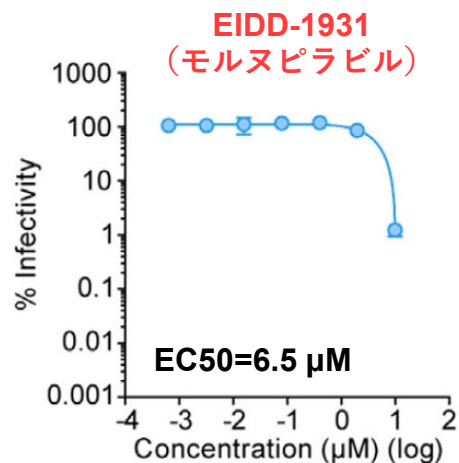
SARS-CoV-2が感染する細胞を特定する



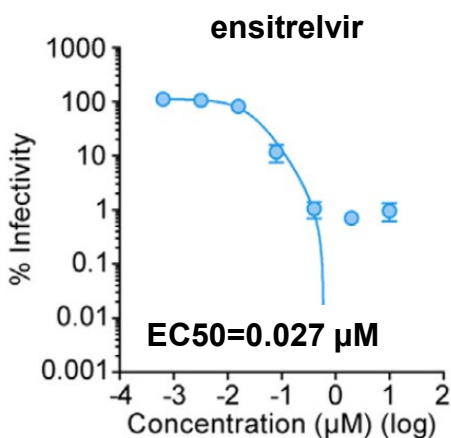
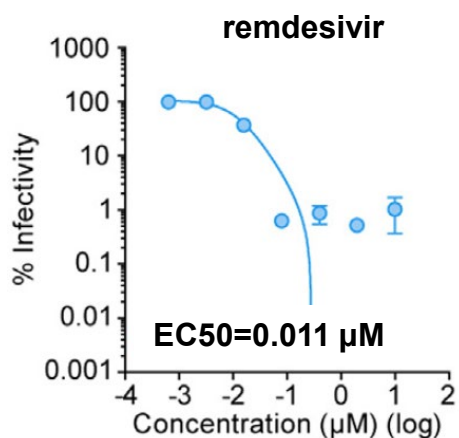
オルガノイドを用いたCOVID-19治療薬の評価

オルガノイドのデータ

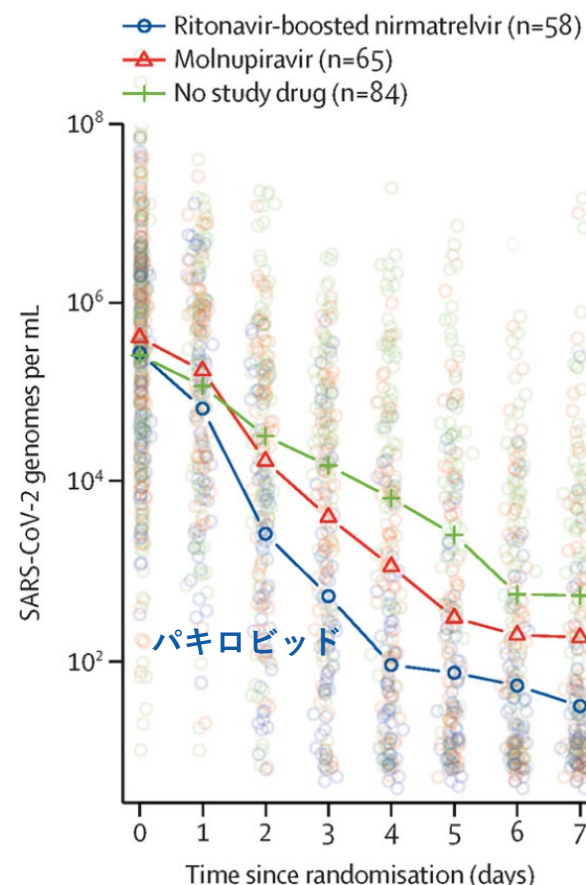
BA.2.86



BA.2.86



臨床試験のデータ

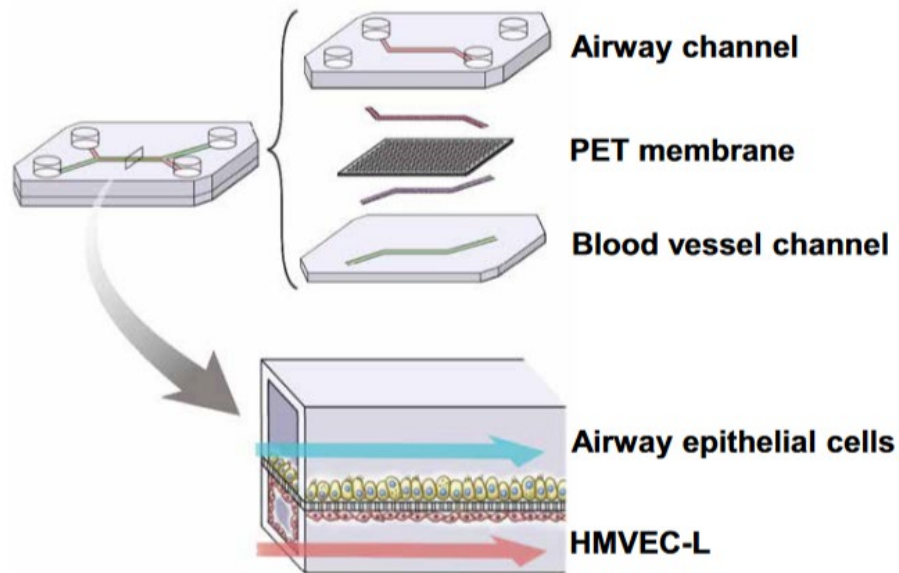


COVID-19 Treatment Guidelines (CDC)

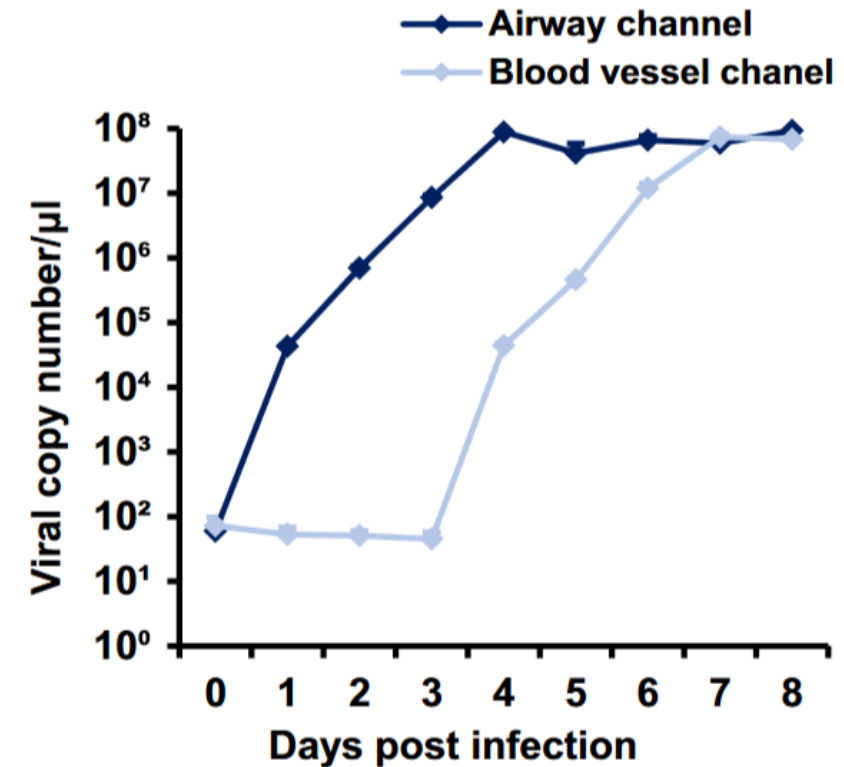
- Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid) (AIIa)
- Remdesivir (BIIa)
- Molnupiravir (CIIa)

気道チップ

開発した気道チップ



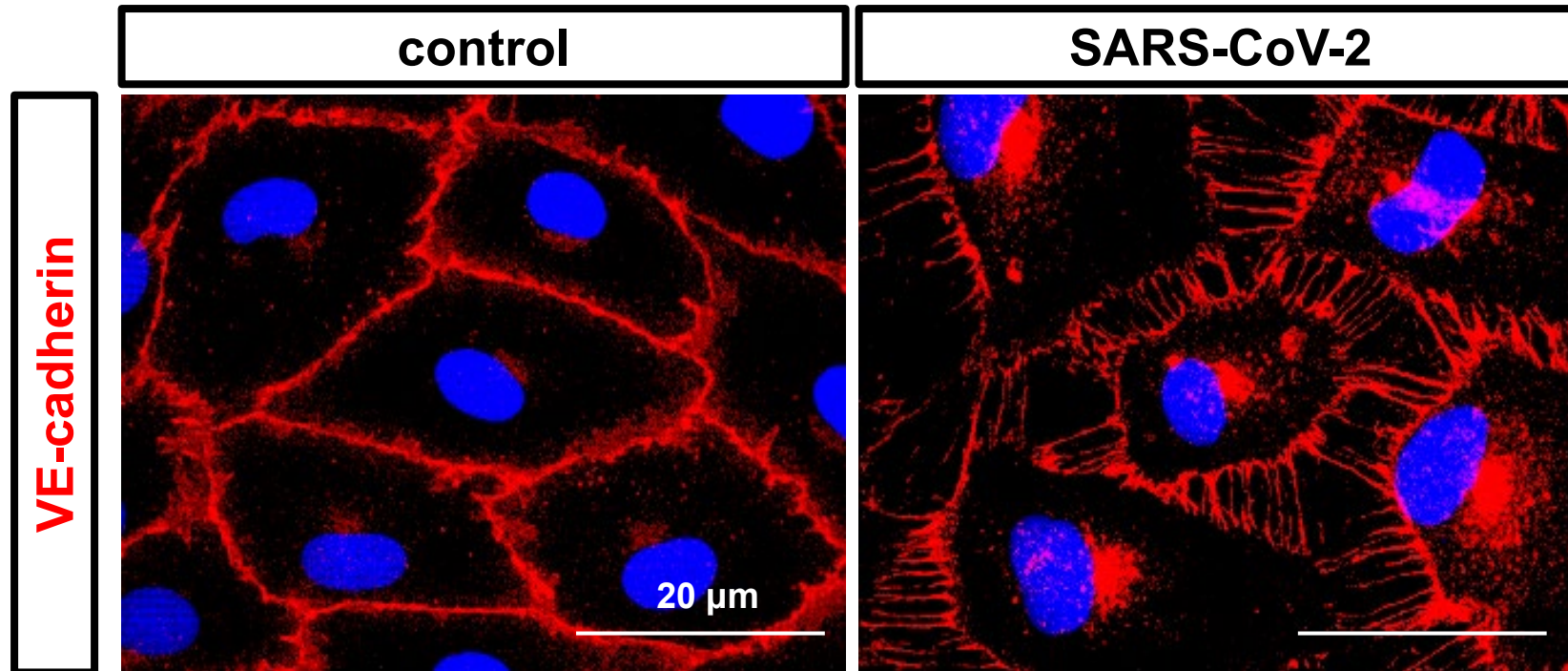
気道チップを用いた SARS-CoV-2感染実験



Hashimoto R, Takahashi J, Shirakura K, Funatsu R, Kosugi K, Deguchi S, Yamamoto M, Tsunoda Y, Morita M, Muraoka K, Tanaka M, Kanbara T, Tanaka S, Tamiya S, Tokunoh N, Kawai A, Ikawa M, Ono C, Tachibana K, Kondoh M, Obana M, Matsuura Y, Ohsumi A, Noda T, Yamamoto T, Yoshioka Y, Torisawa YS, Date H, Fujio Y, Nagao M, Takayama K, Okada Y. SARS-CoV-2 disrupts respiratory vascular barriers by suppressing Claudin-5 expression. Sci Adv. 2022 Sep 23;8(38):eabo6783. doi: 10.1126/sciadv.abo6783. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36129989; PMCID: PMC9491726.

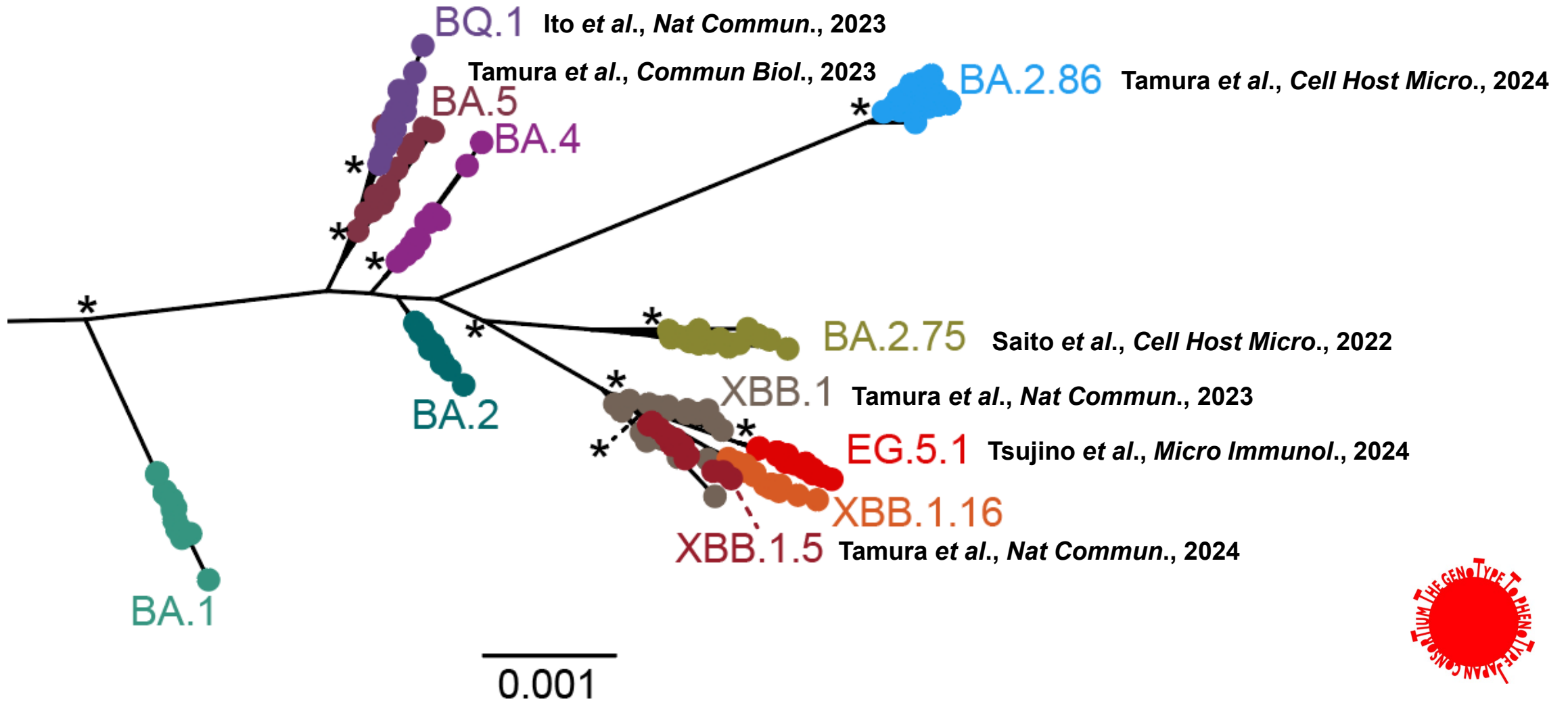
SARS-CoV-2感染により血管がダメージを受ける

SARS-CoV-2感染後の血管内皮細胞 におけるVE-cadherin発現解析



Hashimoto R, Takahashi J, Shirakura K, Funatsu R, Kosugi K, Deguchi S, Yamamoto M, Tsunoda Y, Morita M, Muraoka K, Tanaka M, Kanbara T, Tanaka S, Tamiya S, Tokunoh N, Kawai A, Ikawa M, Ono C, Tachibana K, Kondoh M, Obana M, Matsuura Y, Ohsumi A, Noda T, Yamamoto T, Yoshioka Y, Torisawa YS, Date H, Fujio Y, Nagao M, Takayama K, Okada Y. SARS-CoV-2 disrupts respiratory vascular barriers by suppressing Claudin-5 expression. *Sci Adv.* 2022 Sep 23;8(38):eabo6783. doi: 10.1126/sciadv.abo6783. Epub 2022 Sep 21. PMID: 36129989; PMCID: PMC9491726.

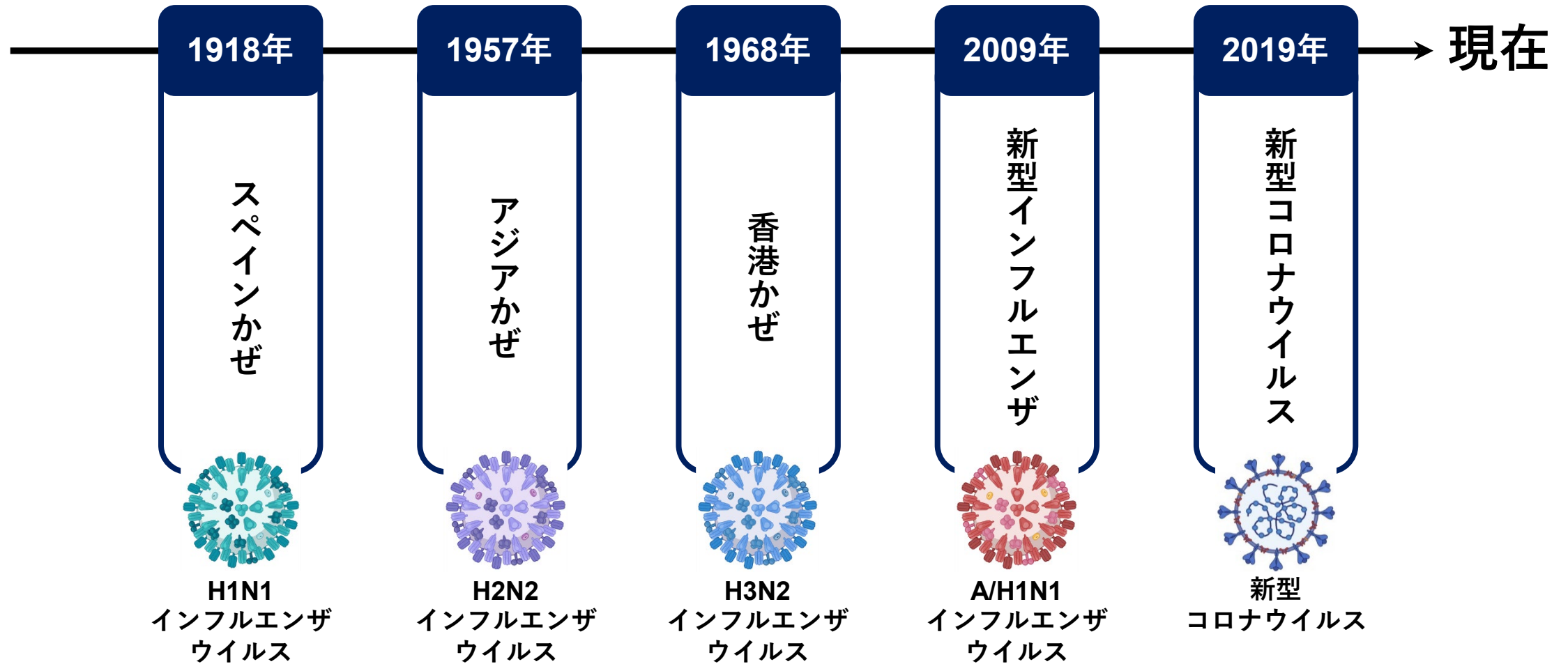
オルガノイドをや臓器チップを用いた SARS-CoV-2変異株の解析



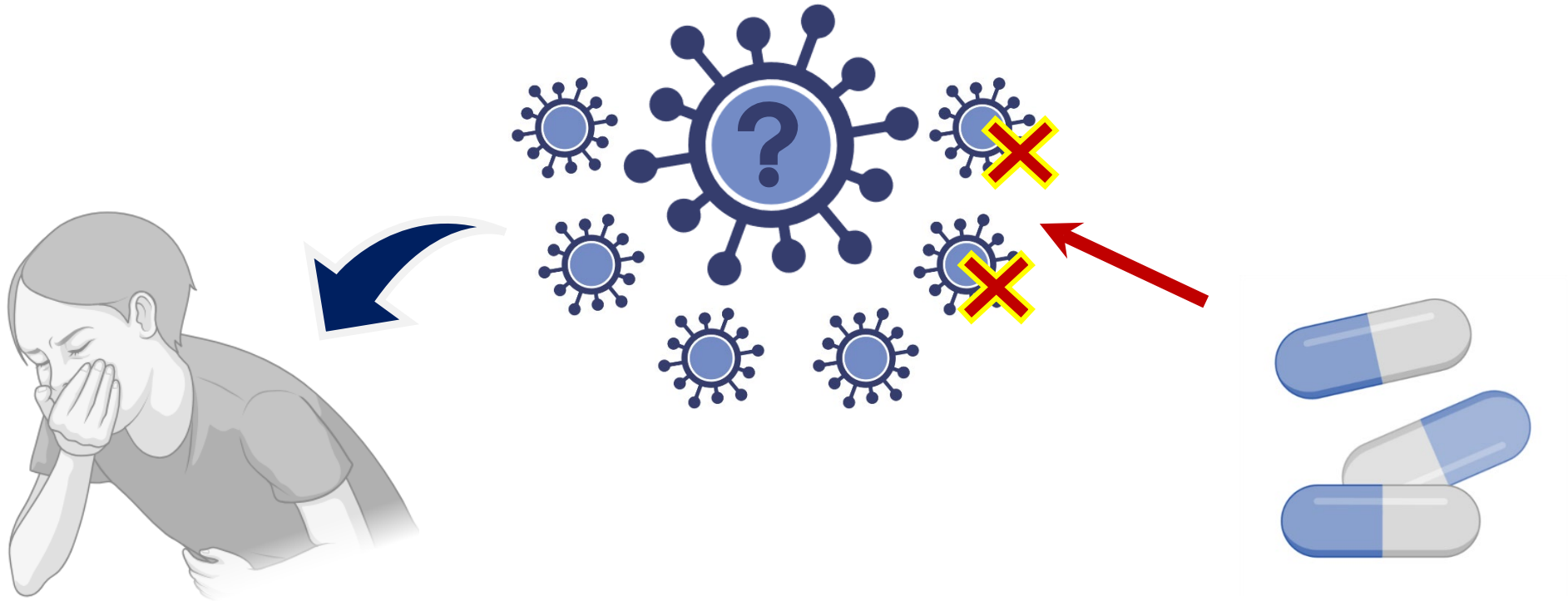
目次

1. 自己紹介
2. iPS細胞
3. オルガノイド
4. 臓器チップ
5. ウイルス研究
6. 将来展望

ウイルスによるパンデミックの歴史



次のパンデミックにいかに備えるか



いち早く人体への影響を
理解する

速やかに有効な薬を
探す

オルガノイドや臓器チップへの期待



Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies

Executive Summary

This roadmap outlines a strategic, stepwise approach for FDA to reduce animal testing in preclinical safety studies with scientifically validated new approach methodologies (NAMs), such as organ-on-a-chip systems, computational modeling, and advanced *in vitro* assays. By partnering with federal agencies like NIH and VA through ICCVAM, FDA can accelerate the validation and adoption of these human-relevant methods, improving predictive accuracy while reducing animal use. This transition will enhance public health by streamlining drug development and ensuring safer therapies reach patients faster, while positioning FDA as a global leader in modern regulatory science and innovation.

<https://www.fda.gov/media/186092/download>

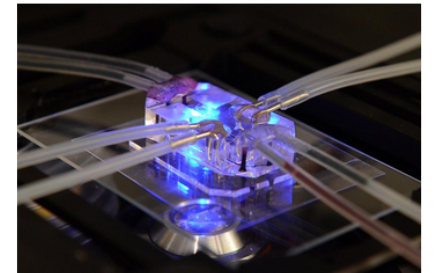
Tuesday, April 29, 2025

NIH to prioritize human-based research technologies

New initiative aims to reduce use of animals in NIH-funded research.

The National Institutes of Health (NIH) is adopting a new initiative to expand innovative, human-based science while reducing animal use in research. Developing and using cutting-edge alternative nonanimal research models aligns with the U.S. Food and Drug Administration's (FDA) recent initiative^② to reduce testing in animals. While traditional animal models continue to be vital to advancing scientific knowledge, using new and emerging technologies can offer unique strengths that, when utilized correctly or in combination, can expand the toolbox for researchers to answer previously difficult or unanswerable biomedical research questions.

"For decades, our biomedical research system has relied heavily on animal models. With this initiative, NIH is ushering in a new era of innovation," said NIH Director Dr. Jay Bhattacharya. "By integrating advances in data science and technology with our growing understanding of human biology, we can fundamentally reimagine the way research is conducted—from clinical development to real-world application. This human-based approach will accelerate innovation, improve healthcare outcomes, and deliver life-changing treatments. It marks a critical leap forward for science, public trust, and patient care."



Combining microfabrication techniques with modern tissue engineering, the lung-on-a-chip, designed by the Wyss Institute at Harvard University, offers a new *in vitro* approach to drug screening by mimicking the complicated mechanical and biochemical behaviors of a human lung. The lung-on-a-chip work was supported by NIH Common Fund and FDA. *Wyss Institute, Harvard University*

<https://www.nih.gov/nih-prioritize-human-based-research-technologies>

当分野のホームページもぜひご覧ください

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 人体模倣システム学分野

Department of Synthetic Human Body System, Medical Research Institute, Institute of Integrated Research, Institute of Science Tokyo

ホーム 新着情報 研究内容の紹介 ラボメンバー 写真集 主任研究者 論文一覧 書籍・日本語総説 保有機器 人材募集・研究室生活 豆知識・ひとり言 アクセス・連絡先

東京科学大学 総合研究院

難治疾患研究所 人体模倣システム学分野

Department of Synthetic Human Body System,
Medical Research Institute,
Institute of Integrated Research,
Institute of Science Tokyo

2025年2月1日に発足した研究室です。iPS細胞、オルガノイド、臓器チップなどの最先端技術を活用し、創薬研究などに応用可能な高精度な人体模倣システムの構築を目指しております。ヒトの生理機能を忠実に再現することで、疾患の発症機序の解明や治療候補の探索を、生体外で効率的かつ高精度に実施できることが期待されております。こうした人体模倣モデルは、さまざまな疾患研究に応用可能な革新的ツールとして注目されております。現在、当研究室では特に呼吸器モデルを用いた新型コロナウイルス感染症やRSウイルス感染症などの呼吸器感染症に関する研究に重点的に取り組んでおります。また、肝臓および腸管モデルの開発と、それらを用いた創薬への応用にも積極的に取り組んでおります。幹細胞生物学とマイクロ工学を基盤とする技術を融合させることで、感染症をはじめとする多様な疾患の研究を加速させ、新たな治療薬の開発に貢献することを目指しております。学部生、大学院生、テクニカルスタッフ、ポスドクの皆さまのご参画を心よりお待ちしております。アカデミアや企業を問わず、共同研究も随時募集しておりますので、どうぞお気軽にご連絡いただけますと幸いです。

<https://www.ktakayama.com/>

謝辞（主な共同研究者の皆様）

ラボメンバーの皆様（出口さん、山崎さん、橋本さん、三村さん、坂本さん、福島さん、小杉さん、横井さん、仲田さん、ニツ迫さん、卒業生の皆様）

京大CiRA：山中伸弥先生、山本拓也先生、後藤慎平先生、齋藤潤先生、岩崎未央先生、川口義弥先生、高橋和利先生、堀田秋津先生、長船健二先生、齊藤博英先生

京大病院・京大医学部：長尾美紀先生、松村康史先生、山本正樹先生、高折晃史先生、白川康太郎先生、吉藤元先生、伊達洋至先生、大角明宏先生

京大医生研：橋口隆生先生、野田岳志先生、中野雅博先生、村本裕紀子先生

京大工学：横川隆司先生、藤本和也先生、鳥澤勇介先生

京大薬学：山下富義先生、津田真弘先生

北海道大学：松野啓太先生

東京大学：佐藤佳先生、伊東潤平先生、竹田誠先生、北井優貴先生

JIHS国立感染症研究所：渡士幸一先生、大橋啓史先生、坂井祐介先生

JIHS国立国際医療研究センター：杉山真也先生

東京科学大学：武部貴則先生、佐伯憲和先生、石野智子先生、新澤直明先生

順天堂大学：岡本徹先生、鈴木達也先生

立命館大学：根来亮介先生

大阪大学：岡田欣晃先生、奥崎大介先生、元岡大祐先生、松浦善治先生、吉岡靖雄先生、近藤昌夫先生、藤尾慈先生、水口裕之先生

九州大学：武石直樹先生、福原崇介先生、田村友和先生、鈴木紗織先生

熊本大学：池田輝政先生

宮崎大学：齊藤暁先生

