



ヒューマン・オルガノイド技術による脂肪性肝炎病態の再現 —オルガノイド創薬への期待—

研究者所属・職名：統合研究機構・教授

ふりがな たけべ たかのり

氏名： 武部 貴則

主な採択課題：

- [基盤研究\(B\)「器官形成を誘導する分子・細胞・力学要素の時空間構造の解明」\(2016-2018\)](#)
- [基盤研究\(B\)「ヒト脂肪性肝炎オルガノイドの作出に基づく疾患研究」\(2018-2020\)](#)

分野：幹細胞生物学、病態医化学

キーワード：オルガノイド、多能性幹細胞、脂肪性肝炎、線維化、病態モデル

課題

● 研究の背景

近年、多量飲酒歴が無いにもかかわらず、肝臓に脂肪が蓄積してしまう非アルコール性の脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis; NASH）を代表に、脂肪性肝炎を起点とした疾病が、日本をはじめとした先進諸国で急増している。脂肪性肝炎は、肝臓の炎症や線維化を伴う疾患で、しばしば肝硬変や肝がんを引き起こすことから、治療介入が必須であるが、有効性の高い治療法が存在しないことが大きな問題となっている。その要因の一つとして、モデル動物を使った研究だけではヒトの脂肪性肝炎病態を十分に再現できないことが課題となっていた。

● 研究の目的・アイデア

iPS細胞を含むヒト多能性幹細胞から、「オルガノイド」と呼ばれる生体組織に類似した立体構造体を試験管内で創出し、疾患研究や創薬活用を目指す研究に注目が集まっている（図1）。我々はこれまでに、ヒトiPS細胞研究において、世界に先駆けてヒト肝臓オルガノイドの創出を具現化する技術を開発してきた。本研究では、これらを発展させ、肝臓の主要な構成細胞である肝細胞に加えて、肝臓に少数存在する免疫系の細胞や間質系の細胞も内包した新規のオルガノイドシステムを創出した。さらに、先天性の脂肪性肝炎であるWolman病患者由来iPS細胞から肝臓オルガノイドを構築し、本希少疾患に対してNASHにおいて臨床治験が進む薬剤の有効性を解析する評価系の構築を試みた。

図1 オルガノイド創薬のイメージ



ヒューマン・オルガノイド技術による炎症・線維化病態の再現—オルガノイド創薬への期待—

研究成果

● 炎症・線維化に関与する細胞を含んだ肝臓オルガノイドの樹立（図2）

ヒト多能性幹細胞から、肝細胞に加えて、炎症応答を担うクッパー細胞や、線維化を惹起する肝星細胞を同時に分化させる手法を取り、複数系譜の細胞を内包するヒト肝臓オルガノイドを創出する手法を確立した。各細胞種マーカーの発現解析や単一細胞トランスクリプトーム解析などを駆使した解析の結果、このオルガノイドには、遺伝子発現プロファイルや細胞機能が生体内の肝臓と極めて類似した、肝細胞・クッパー細胞・肝星細胞が含まれていることが明らかとなった。

● 脂肪肝炎モデルとしての肝臓オルガノイドの樹立（図3）

培養条件を検討した結果、遊離脂肪酸であるオレイン酸を添加することにより、肝臓オルガノイド中に中性脂肪が蓄積し、炎症性サイトカインの発現が上昇するとともに、線維化を示す病理的变化が起こることを見出した。さらに興味深いことに、この線維化をよく反映する形で、肝臓オルガノイド自体の物理的な硬さが増加することが、原子間力顕微鏡を用いた解析から明らかとなった。

また、Wolman病患者由来iPS細胞より構築した肝臓オルガノイドが、健常者iPS細胞由来の肝臓オルガノイドと比べて、顕著な脂肪蓄積を示し、炎症応答や線維化も促進することがわかった。さらに、臨床試験薬であるオベチコール酸の下流標的FGF19をWolman病肝臓オルガノイドに投与すると、脂肪蓄積や線維化が抑制されることも見出した。

図2 複数の細胞種を含んだ肝臓オルガノイドの構築過程

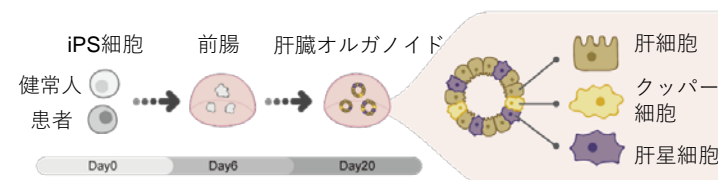
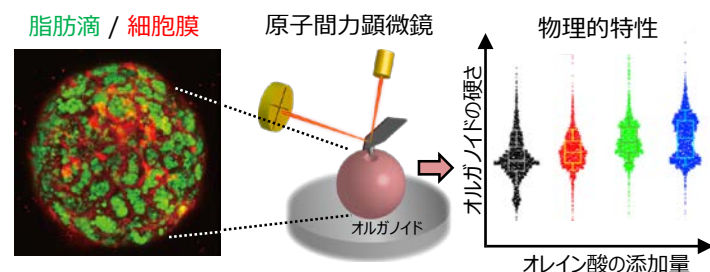


図3 ヒト肝臓オルガノイドによるNASH病態の再現



Cell Metabolism, doi: 10.1016/j.cmet.2019.05.007 より引用改変

今後の展望

● オルガノイド創薬の加速（図4）

本オルガノイド技術により、従来の動物モデル等では困難だったヒト脂肪性肝炎のメカニズムの理解が加速すると考えられる。また、オルガノイドを用いた精度の高い薬効評価系を通じて、有効性の高い治療薬の導出を実現する、いわば、オルガノイド創薬の概念実証が期待される。

図4 疾患モデルとしてのオルガノイドを活用した創薬イメージ

