

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02800

研究課題名（和文）ヒト脂肪性肝炎オルガノイドの作出に基づく疾患研究

研究課題名（英文）Modeling monogenic steatohepatitis using human liver organoids

研究代表者

武部 貴則（Takebe, Takanori）

東京医科歯科大学・統合研究機構・教授

研究者番号：20612625

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究において、免疫系細胞を含む複数種類の細胞が含まれたヒト肝臓オルガノイドをヒトiPS細胞から創出するための新規培養技術を世界に先駆けて構築した。さらに、遊離脂肪酸の添加手法を最適化することを通じて、脂肪性肝炎の特徴である脂肪蓄積・炎症・線維化といった段階的な病態変化を肝臓オルガノイドへ誘導することに成功した。また、このオルガノイドモデルが臨床病態と関連することを検証するために、先天性の脂肪性肝炎をきたすことが知られているWolman病の患者iPS細胞由来肝臓オルガノイドを作製し、顕著な脂肪蓄積や炎症応答・線維化の亢進など、臨床病態と一致する表現型が観察されることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫系細胞（マクロファージ様細胞）が出現するオルガノイド技術を開発したことにより、肺や腸などを含むさまざまな臓器の炎症・線維化疾患に対する研究に、類似の手法が有効となる可能性が考えられる。さらに、従来の動物モデルやオルガノイド技術では困難だった、脂肪性肝炎等の患者数の多い複雑なヒト疾患メカニズムの理解の加速に大きく貢献すると期待される。将来的には、ヒト脂肪性肝炎の患者病態の再現に優れている特徴を活用し、オルガノイドを用いた創薬スクリーニングを通じて、未だ有効な治療薬のない脂肪性肝炎に対する新薬の開発へつなげることも期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study we developed a robust method to derive multi-cellular human liver organoids including immune components that exhibit resemblance to in vivo-derived tissues. Under free fatty acid treatment, the organoids recapitulated key features of steatohepatitis in a successive manner. Furthermore, organoids from patients of Wolman disease, which is a congenital steatohepatitis driven by loss-of-function mutation of lysosomal acid lipase, phenocopied severe steatohepatitis.

研究分野：発生生物学、幹細胞生物学、消化器内科学、再生医学

キーワード：脂肪性肝炎 線維化 Wolman病 オルガノイド

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、正常臓器の構造や機能を模倣するオルガノイドと、患者由来 iPS 細胞を組み合わせることによるヒト疾患研究の進展に期待が集まっている。しかし、従来モデルの多くは、炎症・免疫担当細胞が含まれておらず多くの慢性疾患の病態再現へ活用することは困難であった。本提案では、申請者が見出しつつあるレチノイン酸(RA)パルスによる免疫系細胞の共分化誘導系を駆使し、全く新規の多細胞肝オルガノイド創出系を確立する。次に、オルガノイドへの脂肪酸負荷に基づく脂肪性肝炎モデルを構築するとともに、その臨床外挿性を先天性脂肪性肝炎をきたす Wolman 病患者由来 iPS 細胞を用いて検証する。さらに、シングルセル解析に基づき炎症・線維化の増悪・寛解に寄与する分子反応を 1 細胞レベルで明らかとする。以上を通じ、ヒトの病態解明に迫るためのオルガノイド研究戦略を確立する。将来的に、炎症・線維化をきたす様々な臓器の疾患研究を飛躍的に促進するための基盤構築が期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究では、上皮細胞、血管細胞、間葉系細胞に加えて、免疫細胞を含む多細胞系からなる肝オルガノイド技術を活用することにより脂肪性肝炎の試験管内病態再現系を構築することを目的とする。また得られたモデルの臨床外挿性は、先天性の脂肪性肝炎をきたす Wolman 病患者 iPS 細胞を用いて検証する。さらに、シングルセル RNA シークエンス (scRNAseq) 解析技術を用いることで(Gray, Takebe, et al. Nature, 2017)、炎症・線維化病態を増悪・寛解する分子基盤を 1 細胞レベルで明らかとすることを試みる。

### 3. 研究の方法

本研究は、臨床外挿性を有する脂肪性肝炎の病態再現可能な肝オルガノイドの創出を基盤とするものである。脂肪性肝炎の病態は肝細胞に加えて、免疫・炎症細胞が関与する慢性疾患である。そのため、それらの病態を再現する in vitro モデルの構築には、肝臓を構成する複数の細胞集団を含むオルガノイドの構築が必要とされる。そこで、発生初期における肝臓の運命決定に加えて、肝星細胞やマクロファージなどの単球細胞の分化においても重要である RA シグナルに着目し、RA パルスを用いて多細胞肝オルガノイドの創出を図った。多細胞性肝オルガノイドに存在する細胞種は、表面マーカーを用いた Flow cytometry に加え、scRNAseq 解析を用いたクラスタリングを用いて行った。

多細胞肝オルガノイドを脂肪性肝炎オルガノイドへと誘導する方法として、遊離脂肪酸の添加を検討した。遊離脂肪酸の添加濃度依存的な炎症・線維化反応の評価のため、定量遺伝子発現 (qRT-PCR) 解析により IL6, IL8, TNFA などの mRNA 発現、培養上清の ELISA 解析により P3NP など線維化タンパク質の発現亢進の評価を実施した。これらの脂肪性肝炎オルガノイドの線維化状態は、マッソントリクローム染色および SMA・Vimentin の免疫組織化学染色による解析に加えて、原子間力顕微鏡 (AFM) を用いてオルガノイド表面の硬さを解析することによっても評価を行なった。

脂肪性肝炎オルガノイドの臨床病態の相関解析は、リソソーム酸性リパーゼ (LAL) 欠損症である Wolman 病患者由来の iPS 細胞から作成したオルガノイドを用いて評価した。遊離脂肪酸添加による線維化病態の再現に加え、それらの病態に対する (1)LAL 欠損症治療薬として使用されているリコンビナント LAL(2)NASH に対する第 2 相試験で脂肪肝の減少に有効な成績を示した FGF19 による抑制効果を検証した。以下にこれらの主要な成果の概要について述べる。

### 4. 研究成果

#### (1) レチノイン酸パルス誘導法を活用したヒト多細胞性肝オルガノイドの創出

肝オルガノイド形成初期に RA パルス法を導入することにより創出した肝オルガノイド中の細胞集団について解析を行なった(図 1A)。表面マーカータンパク質を用いた Flow cytometry による解析から、肝オルガノイド中には EpCAM で標識される肝上皮細胞に加えて、CD166 陽性星細胞様細胞および CD68・EMR1 二重陽性のクッパー様細胞が存在することが明らかとなった(図 1B)。さらに scRNAseq 解析の結果、これらの細胞に加え、胆管および胆管幹細胞様細胞が存在することが示唆された(図 1C)。これらの結果から、RA パルス法

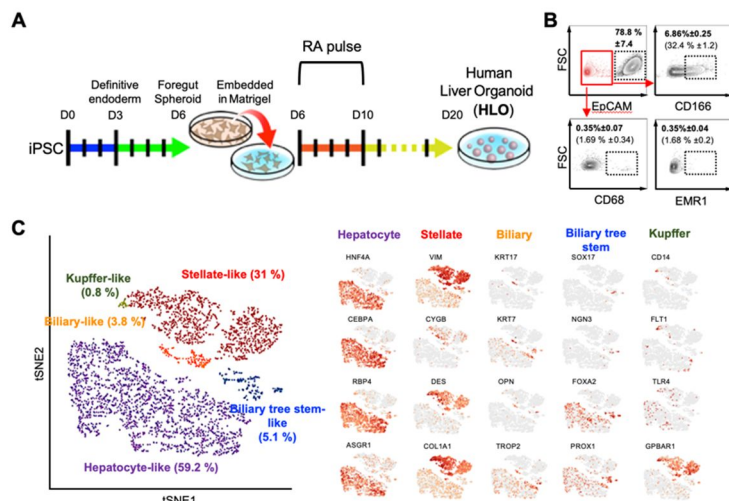


図 1: RA パルスによる多細胞肝オルガノイドの創出 (A) 本研究において開発した多細胞肝オルガノイド作成法 (B)Flow cytometry による CD166 および CD68・EMR1 二重陽性細胞の検出 (C)肝オルガノイドにおける scRNAseq 解析 掲載雑誌から許可を得て転載。

を用いることにより多細胞性肝オルガノイドを創出することが可能であることが明らかとなった。

## (2) オレイン酸添加による脂肪性肝炎オルガノイドの創出

続いて、多細胞性肝細胞オルガノイドを用いて、脂肪性肝炎オルガノイドの創出を行なった。肝臓を構成する細胞における脂質の異常な蓄積が脂肪性肝炎の引き金となることから、遊離脂肪酸を培地中に添加することでその病態再現が可能であると仮説を立て、さまざまな種類の脂肪酸(パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸)の添加による脂肪蓄積を解析した。その結果、オレイン酸(OA)添加は効率よく、且つ濃度依存的にオルガノイド中の脂肪蓄積を惹起することを見出した(図 2A)。また、高濃度(800 $\mu$ M)の OA 処理においては、脂肪性肝炎の特徴である脂肪滴の肥大に伴う肝細胞のバルーニングが観察された。加えて、OA 処理を行なった肝オルガノイドにおいては、炎症性サイトカインの発現、分泌が促進されており、それらは主にクッパー様細胞から分泌されていることが明らかとなった(図 2B)。驚くべきことに、OA 処理は炎症のみならず、線維化タンパク質である P3NP の培地中への放出

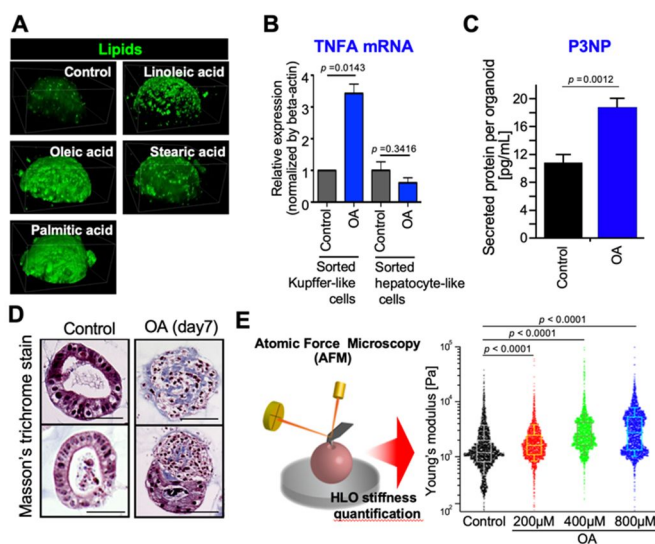


図 2: 脂肪性肝炎オルガノイドの創出 (A)各種脂肪酸添加による脂質蓄積の比較 (B)オレイン酸(OA, 800  $\mu$ M)を添加した脂肪性肝炎オルガノイドからソーティングした肝細胞様及びクッパー様細胞における TNFA 遺伝子発現 (C)オルガノイドあたりの P3NP 分泌量 (D)マッソントリクローム染色(青色染色部分)の結果 (E)原子間力顕微鏡(AFM)によるオルガノイド表面の硬さの定量 掲載雑誌から許可を得て転載。

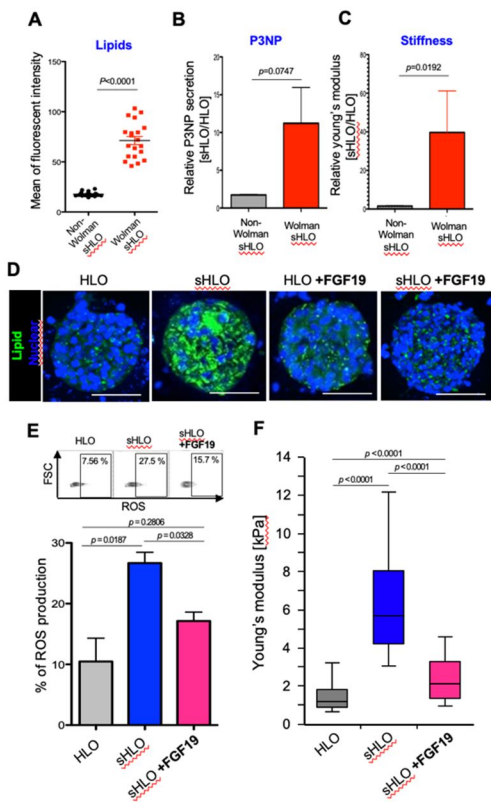
を促進しており(図 2C)、肝オルガノイドにおける線維化を誘導することが示唆された。さらに脂肪性肝炎オルガノイドの免疫染色から、肝線維化においてみられる肝星細胞の活性化マーカーである SMA および Vimentin 陽性細胞が出現することが明らかとなり、オルガノイド切片を用いたマッソントリクローム染色の結果からも線維化の表現型が認められた(図 2D)。肝組織における柔軟性の低下は、線維化の重症度と創刊することが知られている。そこで、OA 処理により創出した脂肪性肝炎オルガノイドにおいても組織の硬化が見られるかどうかを、AFM を用いて解析した。AFM 解析の結果、オルガノイド表面の硬さは添加する OA の濃度依存的に上昇した(図 2E)。これらの結果は、多細胞肝オルガノイドを用いた脂肪酸添加培養系を用いることで、免疫応答を介した脂肪性肝炎の試験管内病態再現系の確立に成功したことを示している。

## (3) Wolman 病を対象としたヒト脂肪性肝炎オルガノイドと臨床病態の相関解析

Wolman 病は、リソソームにおける中性脂質の分解を担う LAL の機能欠失型突然変異により引き起こされる単因子遺伝性疾患である(Reinar et al., *Atherosclerosis*, 2014)。Wolman 病患者は全身の組織においてトリグリセリドやコレステロールエステルのリソソーム中の蓄積が起こり、肝臓においてはマクロファージや肝実質細胞への脂質の過剰な蓄積から脂肪性肝炎をきたす。そこで、本研究において確立した脂肪性肝炎オルガノイドと臨床病態の相関性を解析するために、3名の Wolman 病患者由来の iPS 細胞をそれぞれ樹立し、それらの細胞を用いて脂肪性肝炎オルガノイドを創出した。Wolman 病患者由来および LAL に変異を持たないコントロールの iPS 細胞由来の肝オルガノイドを用いて OA 処理による脂質の蓄積を比較検討した結果、Wolman 病患者由来の肝オルガノイドにおいて優位に多い脂質が蓄積されることが明らかとなった。また、Wolman 病患者由来の肝オルガノイドは、脂質蓄積に加えて P3NP の分泌やオルガノイド表面の硬さがコントロールにくらべて優位に増加していた(図 3A-C)。これらの結果から、多細胞肝オルガノイドを用いた OA 添加による脂肪性肝炎オルガノイドモデルは、Wolman 病患者において見られる脂肪性肝炎の病態を反映することが示された。

Wolman 病の治療には、リコンビナントの LAL を用いた酵素補充療法が用いられている。そこで、Wolman 病患者由来の脂肪性肝炎オルガノイドに対するリコンビナントの LAL の効果を検証した。リコンビナントの LAL を OA と同時に添加することにより、肝オルガノイドへの脂肪蓄積は完全に抑制された。この結果は、本研究において確立された脂肪性肝炎オルガノイドが Wolman 病の病態再現にとどまらず、その治療効果の検証などにも有用であることを示唆するものである。そこで、肝オルガノイドが脂肪性肝炎に対する創薬スクリーニングに利用可能であるかを評価することとした。本研究においては、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)フェーズ 3 治験薬で中性脂肪蓄積抑制効果が示唆されている薬剤であるオベチコール酸 (OCA)の効果を検証することとした。OCA の中性脂肪抑制効果における作用機序は完全には理解されていないが、少なくとも





その効果の一部は腸管上皮においてOCAがFXRのアゴニストとして働き、代謝調節ホルモンであるFGF19の発現・分泌を増加させることによるものであると考えられている。また、FGF19のアナログ自身もNASHにおける第2相試験において脂肪肝抑制効果を示すことが報告されている。そこで、本研究では脂肪性肝炎オルガノイドに対するFGF19の効果を検証した。FGF19の添加は肝オルガノイド中の脂肪蓄積を抑制しただけでなく、活性酸素種(ROS)の産生やオルガノイド表面の硬化に対しても抑制効果を示した。

以上の結果は、臨床外挿性を有する多細胞肝オルガノイドの創出に世界で初めて成功したことを示している。本研究により確立された脂肪性肝炎オルガノイドモデルは、Wolman病に限らずいまだに有効な治療法の見つかっていないNASHに対する、治療標的やその分子機構の同定などに今後大きく寄与すると考えられる。

図3: Wolman病患者iPS細胞由来の脂肪性肝炎オルガノイド(sHLO)を用いた臨床病態との相関解析 (A-C) WolmanおよびコントロールsHLOにおける脂質蓄積(A)、P3NP分泌(B)、オルガノイド表面の硬さ(C)の比較 (D-F)sHLOにおける脂肪蓄積におけるFGF19の脂肪蓄積(D)、ROS産生(E)、オルガノイド表面の硬化(F)に対する抑制効果  
掲載雑誌から許可を得て転載。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 12件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Sakabe Kokoro, Takebe Takanori, Asai Akihiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Organoid Medicine in Hepatology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Liver Disease	6. 最初と最後の頁 3~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/clid.855	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Liu Tianyi, Zhou Linli, Yang Kun, Iwasawa Kentaro, Kadekaro Ana Luisa, Takebe Takanori, Andl Thomas, Zhang Yuhang	4. 巻 4
2. 論文標題 The -catenin/YAP signaling axis is a key regulator of melanoma-associated fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Signal Transduction and Targeted Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41392-019-0100-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Fang Hongbao, Yao Shankun, Chen Qixin, Liu Chunyan, Cai Yuqi, Geng Shanshan, Bai Yang, Tian Zhiqi, Zacharias Amanda L., Takebe Takanori, Chen Yuncong, Guo Zijian, He Weijiang, Diao Jiajie	4. 巻 13
2. 論文標題 De Novo-Designed Near-Infrared Nanoaggregates for Super-Resolution Monitoring of Lysosomes in Cells, in Whole Organoids, and in Vivo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 14426 ~ 14436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.9b08011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Koike Hiroyuki, Iwasawa Kentaro, Ouchi Rie, Maezawa Mari, Giesbrecht Kirsten, Saiki Norikazu, Ferguson Autumn, Kimura Masaki, Thompson Wendy L., Wells James M., Zorn Aaron M., Takebe Takanori	4. 巻 574
2. 論文標題 Modelling human hepato-biliary-pancreatic organogenesis from the foregut?midgut boundary	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 112 ~ 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1598-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takebe Takanori	4. 巻 25
2. 論文標題 Creativity for a cure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 868 ~ 868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-019-0471-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takebe Takanori, Wells James M.	4. 巻 364
2. 論文標題 Organoids by design	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 956 ~ 959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aaw7567	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ouchi Rie, Togo Shodai, Kimura Masaki, Shinozawa Tadahiro, Koido Masaru, Koike Hiroyuki, Thompson Wendy, Karns Rebekah A., Mayhew Christopher N., McGrath Patrick S., McCauley Heather A., Zhang Ran-Ran, Lewis Kyle, Hakozaiki Shoyo, Ferguson Autumn, Saiki Norikazu, Yoneyama Yosuke, Takebe Takanori, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 Modeling Steatohepatitis in Humans with Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 374 ~ 384.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2019.05.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Lewis Kyle, Takebe Takanori	4. 巻 68
2. 論文標題 Tumoroid a la carte: Path for personalization	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1189 ~ 1191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.29846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi Yoshinobu, Sekine Keisuke, Kin Tatsuya, Takebe Takanori, Taniguchi Hideki	4. 巻 23
2. 論文標題 Self-Condensation Culture Enables Vascularization of Tissue Fragments for Efficient Therapeutic Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1620 ~ 1629
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.03.123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Rao Mahendra S., Pei Ying, Garcia Thelma Y., Chew Shereen, Kasai Toshiharu, Hisai Tomoko, Taniguchi Hideki, Takebe Takanori, Lamba Deepak A., Zeng Xianmin	4. 巻 20
2. 論文標題 Illustrating the potency of current Good Manufacturing Practice-compliant induced pluripotent stem cell lines as a source of multiple cell lineages using standardized protocols	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cytotherapy	6. 最初と最後の頁 861 ~ 872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcyt.2018.03.037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takebe Takanori, Wells James M., Helmrath Michael A., Zorn Aaron M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Organoid Center Strategies for Accelerating Clinical Translation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 806 ~ 809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.05.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ayabe Hiroaki, Anada Takahisa, Kamoya Takuo, Sato Tomoya, Kimura Masaki, Yoshizawa Emi, Kikuchi Shunyu, Ueno Yasuharu, Sekine Keisuke, Camp J. Gray, Treutlein Barbara, Ferguson Autumn, Suzuki Osamu, Takebe Takanori, Taniguchi Hideki	4. 巻 11
2. 論文標題 Optimal Hypoxia Regulates Human iPSC-Derived Liver Bud Differentiation through Intercellular TGF $\beta$ Signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 306 ~ 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.06.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi Yoshinobu, Takebe Takanori, Taniguchi Hideki	4. 巻 45
2. 論文標題 Methods for Generating Vascularized Islet-Like Organoids Via Self-Condensation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Protocols in Stem Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e49 ~ e49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpsc.49	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nie Yun-Zhong, Zheng Yun-Wen, Miyakawa Kei, Murata Soichiro, Zhang Ran-Ran, Sekine Keisuke, Ueno Yasuharu, Takebe Takanori, Wakita Takaji, Ryo Akihida, Taniguchi Hideki	4. 巻 35
2. 論文標題 Recapitulation of hepatitis B virus-host interactions in liver organoids from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 114 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2018.08.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki Takahisa, Matsumoto Shinya, Kasai Toshiharu, Yoshizawa Emi, Okamoto Satoshi, Yoshikawa Hiroshi Y., Taniguchi Hideki, Takebe Takanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Defining Lineage-Specific Membrane Fluidity Signatures that Regulate Adhesion Kinetics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 852 ~ 860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.08.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Masaki, Azuma Momoko, Zhang Ran-Ran, Thompson Wendy, Mayhew Christopher N., Takebe Takanori	4. 巻 4
2. 論文標題 Digitalized Human Organoid for Wireless Phenotyping	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 294 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.05.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する



[学会発表] 計33件(うち招待講演 33件/うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Modeling hepato-biliary-pancreatic organogenesis from pluripotency
3. 学会等名 NYSCF Innovators Retreat (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Modeling hepato-biliary-pancreatic organogenesis in a dish
3. 学会等名 Nature Research Round Table (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Modeling hepatobiliary diseases in a dish
3. 学会等名 International Alagille meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 The forefront of Organoid Medicine
3. 学会等名 ISSCR 2019 Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Organoid by design
3. 学会等名 ISSCR 2019 Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Organoid Medicine For Liver Disorders
3. 学会等名 ISSCR/KSSCR International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 The promise of organoid, medicine -from screen to therapeutics-
3. 学会等名 2019 Taiwan-TMDU Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Organoid by Design: Modeling hepato-pancreato-biliary organogenesis
3. 学会等名 ITALY Nature Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Directing Complex Organogenesis from Human iPSC towards Therapy
3. 学会等名 The CiRA 2019 International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 The Era of Organoid Medicine
3. 学会等名 Japanese Society for Quality and Safety in Healthcare (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Designer ' s Organoids by Narrative Engineering
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Augmented Cell Engineering
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Next-gen drug development with human organoid technology
3. 学会等名 The Japanese Society for the Study of Xenobiotics (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Modeling Hepato-Biliary-Pancreatic Organogenesis towards Therapy
3. 学会等名 Tissue Organoids and Disease Keystone Symposia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 A forefront of human organoid medicine
3. 学会等名 Japan Society of Experimental Diabetes and Obesity (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Potential of human organoid medicine
3. 学会等名 AMED Symposium (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Promise and impact of human organoid transplantation
3. 学会等名 19th liver transplantation medical forum (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 臓器創生への展望—Future of Healthcare—
3. 学会等名 東京医科歯科大学創生医学コンソーシアムキックオフシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 The Era of Organoid Medicine
3. 学会等名 Korea Organoid Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 次世代オルガノイド研究の展望
3. 学会等名 ImPACT Serendipity Seminar Series (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 次世代オルガノイド医療の展望
3. 学会等名 高速分子細胞生物学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 臓器再生から創生へーオルガノイド移植の展望
3. 学会等名 第17回組織移植学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 The Era of Organoid Medicine
3. 学会等名 5th TERMIS World Congress Luncheon Seminars (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Modeling Early Hepatogenesis Using Human iPSC Toward Organoid Medicine
3. 学会等名 Cincinnati CuSTOM Industrial Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Promise of future health impact of liver organoids
3. 学会等名 NASPGHAN Balistreri Lecture (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 The Era of Organoid Medicine-from screen to therapeutics-
3. 学会等名 Korean organoid symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 発生オーガノロジー
3. 学会等名 分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 未来医療を変えるクリエイティブ研究-Future of Healthcare-
3. 学会等名 大阪薬科大学FD研究業務研修会2018 第2回薬学トップランナー研究講演会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 次世代オルガノイド医療の展望—The Era of Organoid Medicine—
3. 学会等名 第9回大阪骨関節コロキウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takanori Takebe
2. 発表標題 Next-Gen Organoids from Pluripotency
3. 学会等名 Keystone Symposia（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 ヒューマン・オルガノイドを用いた次世代医療—The Era of Organoid Medicine—
3. 学会等名 第11回消化器疾患プロジェクト会議（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 Top Story of Regenerative Medicine and Stem Cell Research
3. 学会等名 第18回再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武部貴則
2. 発表標題 肝臓の再生医療の現状と展望
3. 学会等名 第18回再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 大堀桃子，仁尾泰徳，川上絵理，武部貴則	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 141
3. 書名 実験医学2020年1月号iPS細胞のいま オルガノイド医療の可能性と課題	

1. 著者名 米山鷹介、武部貴則	4. 発行年 2019年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 150
3. 書名 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 オルガノイドを活用した医科学研究	

1. 著者名 佐藤 俊朗、武部 貴則、永樂 元次	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 372
3. 書名 決定版 オルガノイド実験スタンダード	

1. 著者名 武部貴則	4. 発行年 2018年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 3
3. 書名 月刊「細胞」2019 4月号	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------