

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 9 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H05084

研究課題名(和文) 肺泡オルガノイド移植による組織再生治療に向けた安全性評価システムの確立

研究課題名(英文) Generation of the methods of safety evaluation for alveolar organoid transplantation

研究代表者

後藤 慎平 (Gotoh, Shimpei)

京都大学・医学研究科・特定准教授

研究者番号：50747219

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトiPS細胞やES細胞から肺泡上皮細胞を効率よく分化して、長期培養することも可能となった。1細胞レベルでの遺伝子発現解析から、肺泡を構成するII型肺泡上皮細胞だけでなく、I型肺泡上皮細胞への分化も証明し、それを制御できるシグナル経路を同定した。ヒトiPS細胞から分化誘導したII型肺泡上皮細胞は肺サーファクタントを貯留するラメラ体を持ち、刺激により分泌できた。ゲノム編集技術を積極的に活用することで、希少な遺伝性疾患の疾患モデルの確立にも役立った他、オルガノイドの状態で免疫不全マウスに経気管的に移植する方法を開発し、特に腫瘍性変化などの異常を伴うことなく、肺泡に定着させることにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト由来肺泡上皮細胞は長年、研究利用の難しい細胞だったが、多能性幹細胞を用いることで、必要時に必要な数のヒト肺泡上皮細胞を分化誘導して研究利用が可能になった。さらに遺伝子改変も行えるようになったことで、疾患研究への波及効果も見出せるようになった。さらにヒトiPS細胞由来の肺泡上皮細胞をマウスに定着させることもでき、特に腫瘍性変化を伴うことはなかった。これらの成果により呼吸器における再生医療や創薬に向けてさらなる研究の発展を期待できるようになった。

研究成果の概要(英文)：Through this project, the methods of generating human induced pluripotent stem (iPS) cell-derived alveolar epithelial cells and their long-term culture have been established. The differentiation process from the lung progenitor cells to alveolar epithelial cells was delineated at the single-cell level. Not only human iPS cell-derived alveolar type II (iAT2) cells but also alveolar type I (iAT1) cells were identified. Each transcriptome was compared and thereby the method of directing differentiation from iAT2 to iAT1 cells was established. On the other hand, iAT2 cells can possess and secrete lamellar bodies, organelles to restore pulmonary surfactant. Gene editing technology has made it possible to establish disease modeling of rare hereditary diseases in a dish. And a method of safe transfer of alveolar organoids intratracheally to mouse was developed and the iPSC-derived cells were successfully engrafted on the living mouse lung without generating tumor-like lesion.

研究分野：幹細胞生物学、呼吸器内科学

キーワード：肺 ヒトiPS細胞 移植 オルガノイド 肺泡

1. 研究開始当初の背景

ヒト II 型肺胞上皮細胞は呼吸器上皮細胞全体の 6~7 割を占め、サーファクタントを分泌して肺の虚脱を防ぎ、自己複製能と I 型肺胞上皮細胞に分化能をもつ肺胞領域の組織幹細胞の役割を担う。II 型肺胞上皮細胞は生体内でも特に数の多い組織幹細胞であり、がん化リスクの高い細胞と考えられてきた。また、II 型肺胞上皮細胞に異常を来すと、肺気腫(1)、肺線維症(2)、肺腺がん(3)などの重篤な呼吸器疾患を発症することがマウスモデルなどから示されてきた。しかしながら、マウスとヒトでは遺伝子背景や薬剤感受が異なるため、ヒト由来の正常な機能をもった細胞を長期間培養できる方法を確立し、疾患病態を再現することが理想的である。近年の幹細胞生物学の発展は目覚しく、腎臓や消化器では正常機能を反映する組織様構造、すなわちオルガノイドが三次元培養によって人工的に作られ、疾患モデリングのツールとして期待されている(4, 5)。呼吸器領域においては従来からヒトの初代細胞を用いた研究が行なわれてきたが、特に肺胞上皮細胞については臨床検体の入手の制限、細胞の単離の煩雑さ、安定した培養の難しさから、世界中で開発が遅れてきた。研究代表者は、線維芽細胞と共培養しながら三次元培養を行なってオルガノイドを形成することで、ヒト iPS 細胞から正常な気道や肺胞上皮細胞を効率よく分化できることを発見し、培養条件を検討することにより、II 型肺胞上皮細胞の分化マーカーである SFTPC 陽性細胞の誘導効率を 50%程度にまで改善することができた。さらにオルガノイド形成を繰り返すことで継代が可能となり、形態や遺伝子発現を維持したまま 3 か月以上にわたって長期培養できる技術を開発した。さらに、GFP レポーター細胞を用いてヒト iPS 細胞から分化させた SFTPC 陽性細胞を単離して網羅的遺伝子発現解析を行ない、成人肺から単離した II 型肺胞上皮細胞と似た遺伝子発現パターンを示すことを確認した。さらに詳しく解析してみると線維芽細胞と共培養しながら得られたヒト iPS 細胞由来の SFTPC 陽性細胞は、マウス胎児肺の報告(6)に合致して、II 型肺胞上皮細胞でありながら I 型肺胞上皮細胞のマーカーを発現する細胞が多く存在することに気づいた。また、iPS 細胞由来の II 型肺胞上皮細胞が形態学的に複数種類の細胞に分類されることを発見し、これまで均一な細胞集団と考えていた II 型肺胞上皮細胞が、複数種類の細胞で構成されることを見出した。

2. 研究の目的

従来、成人肺において従来ひとくくりに II 型肺胞上皮細胞と定義されてきた細胞は複数種類の細胞で構成されることが分かってきたので、研究代表者は II 型肺胞上皮細胞の異常が関与する疾患病態の理解を進めるために、以下の新しい疑問を解決したいと考えた。

(1) II 型肺胞上皮細胞のサブタイプの違いは何か？

(2) 組織幹細胞としての II 型肺胞上皮細胞を保持するための微小環境 (niche) の条件は何か？

この疑問点に答えるため 1 細胞レベルでの遺伝子発現解析技術が必要となり、移植後の細胞の安全性評価に役立つ知見を得たいと考えた。肺組織から単離した II 型肺胞上皮細胞の細胞移植治療は、肺線維症の治療法として動物レベルでの有効性が報告されている(7)。研究代表者は、ヒト iPS 細胞由来の肺胞上皮細胞がマウスの肺組織に定着させられる技術を開発することで、将来的な細胞移植治療の可能性を探索したいと考えた。そのためには特にヒト iPS 細胞から分化させた細胞移植に伴うがん化や病的な異常分化細胞による線維化などのリスクがないか安全性評価は避けられないステップでもあり、本研究計画は II 型肺胞上皮細胞の安全性を確認するための基礎的な情報をバイオフィーマティクスも活用して明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

ヒト iPS 細胞から分化させた II 型肺胞上皮細胞のサブタイプの詳細を解明する。

1 細胞レベルでの遺伝子発現について、qRT-PCR および RNA-seq を行い、サブタイプを特徴付ける遺伝子群を同定する。遺伝子発現や転写因子の発現制御などを調べることで II 型肺胞上皮細胞やそのサブタイプがどのように制御されているかを検討する。

ヒト iPS 細胞由来の II 型肺胞上皮細胞の niche の役割を担うシグナルを同定する。

これまでは胎児肺線維芽細胞との三次元共培養でなければ長期培養が難しく、II 型肺胞上皮細胞のマーカーである SFTPC 陽性細胞がほぼ 0%になってしまう問題があった。胎児肺線維芽細胞がなくても、SFTPC 陽性細胞を分化誘導して発現を維持できる方法を開発し、まだ不十分なため、エピゲノムの解析や 1 細胞レベルの遺伝子発現解析により niche の役割を担うシグナルを網羅的に同定し、フィーダー細胞フリーな長期培養法を確立する。

ヒト iPS 細胞由来の多分化能をもつ肺前駆細胞からなる肺胞オルガノイドを用いて免疫不全マウス肺に細胞が定着するための niche 再構築に必要な条件を決定する。

ヒト iPS 細胞由来呼吸器細胞をマウスに定着させる検討では、細胞を肺に注入しただけでは細胞は定着しなかった。また、未分化すぎる細胞を移植すると腫瘍を形成するリスクもあり、移植する細胞側とマウス側の肺の前処理について条件検討を進める。

iPS 細胞由来の肺胞オルガノイドや成人肺組織からヒト II 型肺胞上皮細胞を単離する新しい方法を開発する。

呼吸器外科の協力のもと倫理委員会承認を受けた範囲内で、II 型肺胞上皮細胞を単離す

る。単離方法は既報(8)を参考にして、iPS 細胞由来の肺泡オルガノイドからの II 型肺泡上皮細胞を単離できる方法がなかったため、表面抗原を用いて単離できる方法を開発する。長期培養やマウス肺への移植後の II 型肺泡上皮細胞の変化について、組織、細胞レベルでの評価、1 細胞レベルでの解析も試みる。

ヒト iPS 細胞から分化誘導した II 型肺泡上皮細胞は、成人肺から単離した II 型肺泡上皮細胞と遺伝子発現全体としては類似する部分は多いものの、違いもあり、ヒト iPS 細胞由来の II 型肺泡上皮細胞は成人肺のものに比べて幼若な可能性がある。それぞれに対して長期培養やマウス肺への移植によって期待される分化促進・成熟化の有無を明らかにする。安全性評価のためヒト iPS 細胞由来の肺細胞を移植後のがん化や病的とされる異常分化細胞を評価できる手法を確立する。

ヒト iPS 細胞を用いてがん化や病的とされる異常な分化細胞に至るプロセスの再現をまずは *in vitro* で試み、マウス肺に移植後、定着した細胞を単離して、1 細胞レベルでも詳細に評価できる手法を確立する。

ヒト iPS 細胞由来の肺細胞がマウス肺の肺泡に置換できるかどうかを調べ、この手法を用いて分化状態や安全性を評価する。

ヒト由来の肺泡オルガノイドをマウス肺に移植するモデルを確立して、細胞移植治療の観点で安全性評価の手法を確立する。肺障害を起こした免疫不全マウスへの細胞移植実験から、肺泡の再生可能性を検討し、この手法で導き出された手法でヒト II 型肺泡上皮細胞の安全性についても評価する。

4. 研究成果

II 型肺泡上皮細胞は肺泡における組織幹細胞としての役割を持ち、自己複製能だけでなく、ガス交換の役割を果たす扁平な形状をした I 型肺泡上皮細胞への分化能を持つ。Surfactant protein C(SFTPC)は II 型肺泡上皮細胞に特異的な分化マーカーとして知られているが、ヒト iPS 細胞から分化誘導した SFTPC 陽性細胞は、継代を繰り返すことにより、自己複製能と分化能を維持したまま、少なくとも 1 年にわたって長期培養が可能となった。iPS 細胞から分化誘導した SFTPC 陽性細胞を胎児肺由来の線維芽細胞と共培養した肺泡オルガノイドから GFP レポーター細胞を用いて単離して、1 細胞レベルでの遺伝子発現解析を実施したところ、SFTPC 陽性細胞には他にも知られている II 型肺泡上皮細胞の分化マーカーの多くが発現していることが分かり、II 型肺泡上皮細胞に相違ない遺伝子発現パターンを示していた。一方で I 型肺泡上皮細胞の分化マーカーについて調べてみると、強発現から低発現している細胞まであり(図 1)、

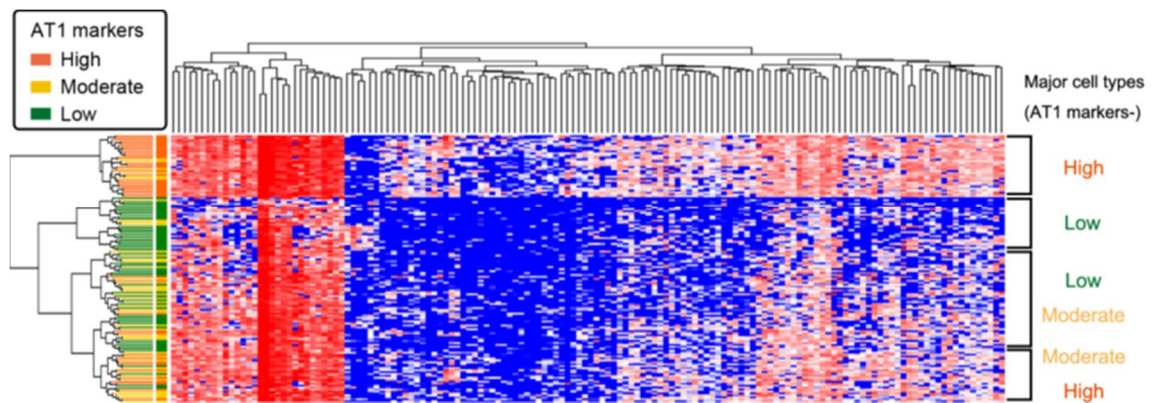


図 1. 遺伝子発現パターンによって iPS 由来 II 型肺泡上皮細胞をグループ化した図。縦軸が 1 個ずつの細胞、横軸が遺伝子。赤～青の表示は、遺伝子発現量の多さを示す(赤：多い)。

マウスの SFTPC 陽性細胞の遺伝子発現パターンと比較したところ、胎児期に見られる SFTPC 陽性細胞の不均一性と類似していることを明らかにした(9)。さらに SFTPC 陰性細胞も含めた 1 細胞レベルの遺伝子発現解析では、SFTPC 陰性もしくは低発現で I 型肺泡上皮細胞の分化マーカーが複数陽性になるクラスターを同定することができ(図 2)、免疫染色においても SFTPC 陰性かつ I 型肺泡上皮細胞の分化マーカーとして代表的な HTI-56 が染色される扁平な細胞が存在することを明らかにした(10)。

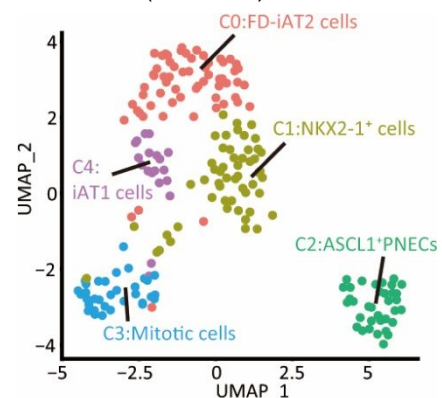


図 2. 1 細胞遺伝子発現解析でヒト iPS 細胞由来の I 型肺泡上皮細胞のクラスターを同定(C4: iAT1 cells)。

ヒト iPS 細胞由来の II 型肺胞上皮細胞の niche の役割を明らかにするため、線維芽細胞との共培養を行わずに SFTPC 陽性細胞を分化誘導できる方法を探索し、ROCK 阻害剤に加え、TGF β シグナル経路を抑制する SB431542 と古典的 Wnt シグナル経路を増強する CHIR99021 の併用が II 型肺胞上皮細胞の分化誘導や維持に有用なことを発見した(9)。さらに線維芽細胞を含む肺胞オルガノイドについても 1 細胞遺伝子発現解析を実施したところ、II 型肺胞上皮細胞の維持に必要とされている PDGFRA 陽性細胞が多く含まれ、その半数近くが WNT5A も共発現しており、肺胞オルガノイド培養において、線維芽細胞側が niche となって、II 型肺胞上皮細胞を維持していることが強く示唆された(10)。特に線維芽細胞との共培養を行わない SFTPC 陽性細胞の分化誘導とその維持においては I 型肺胞上皮細胞への分化能が著しく低下していることも分かり、線維芽細胞の存在が I 型肺胞上皮細胞への分化制御に関与していることが強く示唆された。さらにこれらの知見をもとにこれらの条件を反映できる間葉細胞をヒト iPS 細胞から分化誘導することにも取り組み、同一ドナー由来で胎児肺由来の線維芽細胞を代替するための iPS 細胞由来の間葉細胞の分化誘導法の開発も進めた。

肺胞オルガノイドを移植するための免疫不全マウス(NOG マウス)を用いた条件検討を進めたが、細胞の肺への到達は容易ではなく、当初は経静脈投与を検討したが、大部分の細胞が肝臓に向かうため、経気道投与を検討を進めることとした。経気道投与の方法としては、最終的にマウス用の気管支鏡を活用して確実に細胞を注入する方法で、移植した細胞が肺胞に到達できることを確認した。次に細胞側とマウス側の条件検討を行ったところ、マウスに対してプレオマイシンやナフタレンによる肺障害をあらかじめ単剤で起こしておくだけでは、ヒト iPS 細胞由来の細胞が気道の一部にごく少数定着するのみだったため、放射線照射も併用した前処置をした後の細胞投与を試みたところ肺胞領域への細胞の定着を認めるようになり、この方法で解析を進めることにした。

GFP レポーター細胞を用いた SFTPC 陽性細胞の単離は他の iPS 細胞株を用いる時の汎用性に欠くという問題があったため、細胞移植への応用を想定して、表面抗原を用いて肺胞上皮細胞を単離できる方法の開発にも取り組んだ。一般的に利用されている II 型肺胞上皮細胞の表面抗原として HTII-280 という抗原が知られているが、ヒト iPS 細胞由来の肺胞オルガノイドでは SFTPC 陽性細胞に特異的な発現パターンではなく単離に使うことは困難と考え、過去の文献を探索し、SLC34A2(NaPi2b)に対するモノクローナル抗体(MX35)に着目した。NaPi2b は II 型肺胞上皮細胞に特異的に発現する表面抗原として報告されていたため、海外より取り寄せて II 型肺胞上皮細胞の単離に使えるかどうかを調べたところ、成人肺由来の II 型肺胞上皮細胞の単離だけでなく、ヒト多能性幹細胞由来の II 型肺胞上皮細胞にも発現し(図 3)単離に有用と分かり、論文報告した(11)。

NaPi2b SFTPC Nuclei

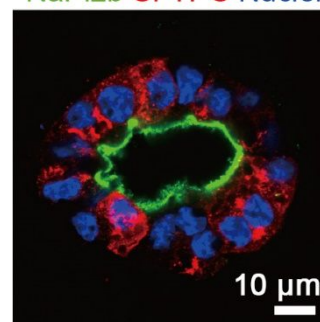


図 3. ヒト ES 細胞(H9)から分化誘導した肺胞オルガノイドの免疫染色図 (赤：SFTPC、緑：NaPi2b)。

マウス肺に移植して生着した細胞を同定して回収を容易にするため、SFTPC-GFP レポーター細胞を用いて mCherry を恒常的に発現できる iPS 細胞を作成し、移植してマウス体内に生着した後の細胞を単離して回収できるようにした。そして、ヒト iPS 細胞由来の気道や肺胞に分化する前段階の CPM 陽性細胞を集塊状にして、マウスの肺胞領域への細胞定着を試みた。ナフタレン肺障害後、放射線照射した上で(12)、マウス肺に経気管的に移植したところ、移植して 8 週間後のマウスの肺にクラスター上に定着していることが、mCherry の蛍光によっても確認できるようになったので、FACS を用いて単離を試みたところ、移植したマウス肺の上皮細胞成分の 1%程度はヒト iPS 細胞由来に置き換わっていることが推定され、マウス肺に生着後の細胞を単離することもできた(13)。

単離した mCherry 陽性細胞を用いて、網羅的な RNA-seq 解析を試みたところ、移植段階では気道にも肺胞にもまだ分化していない状態だった CPM 陽性肺前駆細胞が、マウス肺において分化が進み、気道だけでなく肺胞上皮細胞にも分化していることが分かり、肺胞領域に定着した細胞では特に I・II 型肺胞上皮細胞のいずれにも分化したことを免疫染色でも確認した(13)ので、さらに 1 細胞レベルでの網羅的解析に進むことにした。

ヒト iPS 細胞由来の肺細胞の安全性評価について、in vitro でのがん化モデルの構築を試み、ドライバーがん遺伝子である EML4-ALK の発現を強制発現できるレポーター細胞の樹立を行なおうと試行錯誤したが、残念ながらベクターが期待通りに機能しなかったと考えられ、がん化を再現するには至らなかった。その一方で、ヒト iPS 細胞由来の肺胞上皮細胞の異常分化については in vitro での培養条件の検討から、肺線維症で注目されている異常分化した肺胞上皮細胞を部分的に再現することができた。すなわち、ヒト iPS 細胞由来の II 型肺胞上皮細胞は適切な線維芽細胞と共培養しているときには異常な分化細胞が現れないが、線維芽細胞のいない平面上で培養すると、I 型肺胞上皮細胞への分化プログラムが働く一方で異常な分化プログラムも作動することが分かり、KRT17 や SFN といった異常分化した肺胞上皮細胞に特徴的な遺伝子が発現することが分かった(10)。このことから移植した肺胞上皮細胞が正常に分化した状態を保つためには肺胞領域の宿主側の niche も重要な役割を果たすと考え

られる。がん化リスクについては、マウス肺に生着した肺胞上皮細胞を評価したところでは、明らかな腫瘍形成は認められず、HE染色による形態学的な観察と蛍光免疫染色(図4)では、生着細胞はマウスの肺胞上皮細胞と置き換わっていると考えられ、調べる限りにおいては明らかな安全性の懸念は認めなかった(13)。今後、マウス肺に生着したヒト由来細胞を用いて1細胞レベルでの解析結果も踏まえつつ、引き続き安全性に懸念材料がないかの検討を進めていきたい。

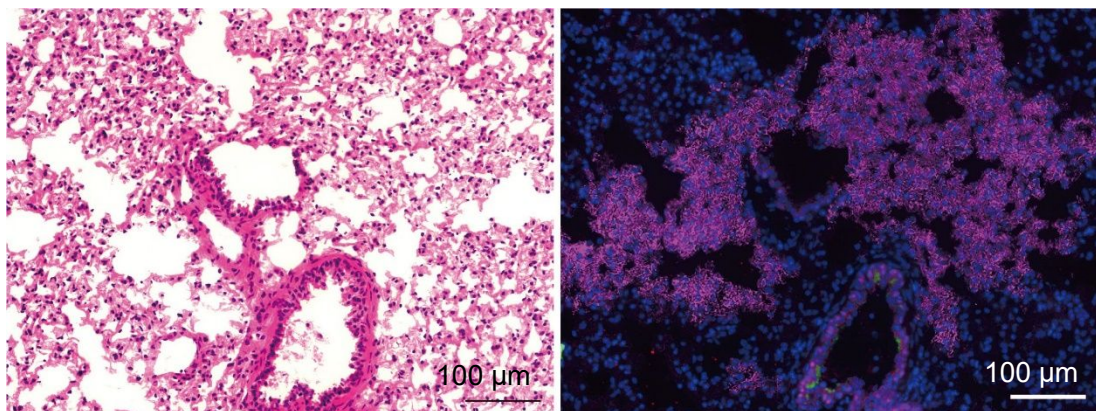


図4．ヒトiPS細胞由来肺細胞のマウス肺への生着像(左：HE染色、右：蛍光免疫染色。ヒトサイトケラチンに特異的な抗体で染色・核はヘキスト染色)(13)

<引用文献>

1. Tsuji T, et al. Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 174(8):886-893, 2006.
2. Bueno M, et al. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis. *J Clin Invest*, 125(2):521-538, 2015.
3. Desai TJ, et al. Alveolar progenitor and stem cells in lung development, renewal and cancer. *Nature*, 507(7491):190-194, 2014.
4. Taguchi A, et al. Higher-order kidney organogenesis from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*, 21(6):730-746, 2014.
5. Matano M, et al. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nat Med*, 21(3):256-262, 2015.
6. Treutlein B, et al. Reconstructing lineage hierarchies of the distal lung epithelium using single-cell RNA-seq. *Nature*, 509(7500):371-375, 2014.
7. Serrano-Mollar A, et al. Intratracheal transplantation of Alveolar type II cells reverses bleomycin-induced lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 176(12):1261-1268, 2007.
8. Fujino N, et al. A novel method for isolating individual cellular components from the adult human distal lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 46(4):422-430, 2012.
9. Yamamoto Y, Gotoh S (corresponding author), et al. Long-term expansion of alveolar stem cells derived from human iPS cells in organoids. *Nat Methods*, 14(11):1097-1106, 2017.
10. Kanagaki S, Gotoh S (corresponding author), et al. Directed induction of alveolar type I cells derived from pluripotent stem cells via Wnt signaling inhibition. *Stem Cells*, 39(2):156-169, 2021.
11. Korogi Y, Gotoh S (corresponding author), et al. In vitro disease modeling of Hermansky-Pudlak Syndrome type 2 using human induced pluripotent stem cell-derived alveolar organoids. *Stem Cell Reports*, 12(3):431-440, 2019.
12. Rosen C, et al. Preconditioning allows engraftment of mouse and human embryonic lung cells, enabling lung repair in mice. *Nat Med*, 21(8):869-879, 2015.
13. Ikeo S, Gotoh S (corresponding author), et al. Core-shell hydrogel microfiber-expanded pluripotent stem cell-derived lung progenitors applicable to lung reconstruction in vivo. *Biomaterials*, 276:121031.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kanagaki Shuhei, Ikeo Satoshi, Suezawa Takahiro, Yamamoto Yuki, Seki Masahide, Hirai Toyohiro, Hagiwara Masatoshi, Suzuki Yutaka, Gotoh Shimpei	4. 巻 39
2. 論文標題 Directed induction of alveolar type I cells derived from pluripotent stem cells via Wnt signaling inhibition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cells	6. 最初と最後の頁 156 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.3302	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 Yamamoto Yuki, Korogi Yohei, Hirai Toyohiro, Gotoh Shimpei	4. 巻 6
2. 論文標題 A method of generating alveolar organoids using human pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Methods in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 115 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.mcb.2020.02.004	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 Korogi Yohei, Gotoh Shimpei, Ikeo Satoshi, Yamamoto Yuki, Sone Naoyuki, Tamai Koji, Konishi Satoshi, Nagasaki Tadao, Matsumoto Hisako, Ito Isao, Chen-Yoshikawa Toyofumi F., Date Hiroshi, Hagiwara Masatoshi, Asaka Isao, Hotta Akitsu, Mishima Michiaki, Hirai Toyohiro	4. 巻 12
2. 論文標題 In vitro disease modeling of Hermansky-Pudlak Syndrome Type 2 using human induced pluripotent stem cell-derived alveolar organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 431 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.01.014	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 Yamamoto Yuki, Gotoh Shimpei, Korogi Yohei, Seki Masahide, Konishi Satoshi, Ikeo Satoshi, Sone Naoyuki, Nagasaki Tadao, Matsumoto Hisako, Muro Shigeo, Ito Isao, Hirai Toyohiro, Kohno Takashi, Suzuki Yutaka, Mishima Michiaki	4. 巻 14
2. 論文標題 Long-term expansion of alveolar stem cells derived from human iPS cells in organoids	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Methods	6. 最初と最後の頁 1097 ~ 1106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nmeth.4448	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 Sone Naoyuki, Konishi Satoshi, Igura Koichi, Tamai Koji, Ikeo Satoshi, Korogi Yohei, Kanagaki Shuhei, Namba Toshinori, Yamamoto Yuki, Xu Yifei, Takeuchi Kazuhiko, Adachi Yuichi, Chen-Yoshikawa Toyofumi F., Date Hiroshi, Hagiwara Masatoshi, Tsukita Sachiko, Hirai Toyohiro, Torisawa Yu-suke, Gotoh Shimpei	4. 巻 13
2. 論文標題 Multicellular modeling of ciliopathy by combining iPS cells and microfluidic airway-on-a-chip technology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 eabb1298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scitranslmed.abb1298	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 Ikeo Satoshi, Yamamoto Yuki, Ikeda Kazuhiro, Sone Naoyuki, Korogi Yohei, Tomiyama Lucia, Matsumoto Hisako, Hirai Toyohiro, Hagiwara Masatoshi, Gotoh Shimpei	4. 巻 276
2. 論文標題 Core-shell hydrogel microfiber-expanded pluripotent stem cell-derived lung progenitors applicable to lung reconstruction in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 121031 ~ 121031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2021.121031	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 -

〔学会発表〕 計28件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 後藤慎平
2. 発表標題 呼吸器におけるiPS細胞研究
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤慎平
2. 発表標題 Recapitulating functional lung cells by using human iPS cells
3. 学会等名 第59回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimpei Gotoh
2. 発表標題 Applications of functional lung epithelial cells derived from human pluripotent stem cells.
3. 学会等名 American Thoracic Society Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤慎平
2. 発表標題 iPS細胞を用いた肺オルガノイドからの呼吸器疾患モデリング
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナーN2 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤慎平
2. 発表標題 iPS細胞の呼吸器分野への応用
3. 学会等名 第72回日本胸部外科学会 定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Ikeo, Shimpei Gotoh, Yohei Korogi, Naoyuki Sone, Koji Tamai, Satoshi Konishi, Yuki Yamamoto, Toyohiro Hirai
2. 発表標題 Assessment of bipotency of expanded human induced pluripotent stem cell-derived NKX2.1+ lung progenitor cells to be differentiate into both airway and alveolar epithelial cells.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research 16th Annual Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤 慎平
2. 発表標題 Applications of human pluripotent stem cells for lung research.
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤 慎平
2. 発表標題 COPD治療を目指したヒトiPS細胞の技術
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Yamamoto, Shimpei Gotoh, Yohei Korogi, Masahide Seki, Satoshi Konishi, Satoshi Ikeo, Naoyuki Sone, Tadao Nagasaki, Hisako Matsumoto, Shigeo Muro, Isao Ito, Toyohiro Hirai, Takashi Kohno, Yutaka Suzuki, Michiaki Mishima
2. 発表標題 A model of human developing alveoli involving expandable alveolar epithelial type II cells derived from iPS cells.
3. 学会等名 第58回日本呼吸器学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoyuki Sone, Shimpei Gotoh, Satoshi Konishi, Koji Tamai, Satoshi Ikeo, Yohei Korogi, Koichi Igura, Toyohiro Hirai.
2. 発表標題 Disease modeling of primary ciliary dyskinesia using human induced pluripotent stem cells.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research Annual Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Yamamoto, Shimpei Gotoh, Satoshi Ikeo, Yohei Korogi, Naoyuki Sone, Koji Tamai, Satoshi Konishi, Toyohiro Hirai.
2. 発表標題 Transplantation study of human alveolar stem cells derived from iPS cells.
3. 学会等名 TERMIS World Congress
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤 慎平
2. 発表標題 Application of human iPS cell technologies for lung research.
3. 学会等名 第54回日本肺サーファクタント・界面医学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yohei Korogi, Shimpei Gotoh, Satoshi Ikeo, Yuki Yamamoto, Naoyuki Sone, Koji Tamai, Isao Asaka, Akitsu Hotta, Toyohiro Hirai
2. 発表標題 Recapitulating alveolar epithelial type 2 cell dysfunction in Hermansky-Pudlak Syndrome type 2 patient-derived induced pluripotent stem cells
3. 学会等名 第54回日本肺サーファクタント・界面医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimpei Gotoh
2. 発表標題 Generation and applications of human iPS cell-derived lung epithelial cells.
3. 学会等名 23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoyuki Sone, Shimpei Gotoh, Satoshi Konishi, Koji Tamai, Satoshi Ikeo, Yohei Korogi, Koichi Igura, Toyohiro Hirai.
2. 発表標題 Application of human induced pluripotent stem cells to disease modelling of primary ciliary dyskinesia.
3. 学会等名 Gordon Research Conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yohei Korogi, Shimpei Gotoh, Satoshi Ikeo, Yuki Yamamoto, Naoyuki Sone, Koji Tamai, Satoshi Konishi, Tadao Nagasaki, Isao Asaka, Akitsu Hotta, Toyohiro Hirai.
2. 発表標題 Characterization of human alveolar cells derived from HPS2 patient-derived iPS cells.
3. 学会等名 Epithelial Mesenchymal Interactions in Lung Development and Fibrosis Conference (Fusion Conferences)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤 慎平
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた呼吸器疾患の病態解明
3. 学会等名 第139回 日本薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 興柏陽平、後藤慎平、池尾聡、山本佑樹、曾根尚之、玉井浩二、小西聡史、長崎忠雄、浅香勲、堀田秋津、平井豊博
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来肺泡オルガノイドによるHermansky-Pudlak症候群2型のモデリング
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤 慎平
2. 発表標題 シングルセル解析で見えてきたin vitro 分化の不均一性と整合性
3. 学会等名 第17回再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤 慎平
2. 発表標題 Induction of functional lung epithelial cells from human pluripotent stem cells
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤 慎平
2. 発表標題 ヒト多能性幹細胞由来の呼吸器上皮細胞の有用性
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yohei Korogi, Shimpei Gotoh, Yuki Yamamoto, Satoshi Konishi, Tadao Nagasaki, Naoyuki Sone, Satoshi Ikeo, Hisako Matsumoto, Shigeo Muro, Isao Ito, Isao Asaka, Akitsu Hotta, Toyohiro Hirai
2. 発表標題 In vitro disease modeling of alveolar phenotype caused by AP3B1 deficiency using human induced pluripotent stem cells
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research (ISSCR) 2017 Annual Meeting
4. 発表年 2017年

1. 発表者名	Yuki Yamamoto, Shimpei Gotoh, Yohei Korogi, Masahide Seki, Satoshi Konishi, Satoshi Ikeo, Naoyuki Sone, Tadao Nagasaki, Hisako Matsumoto, Shigeo Muro, Isao Ito, Toyohiro Hirai, Takashi Kohno, Yutaka Suzuki, Michiaki Mishima.
2. 発表標題	Long-term expansion of alveolar stem cells derived from human iPS cells by forming organoids
3. 学会等名	CiRA 2017 International Symposium
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	興相陽平、後藤慎平、山本佑樹、池尾 聡、曾根尚之、小西聡史、玉井浩二、平井豊博
2. 発表標題	ヒトiPS細胞由来肺泡オルガノイドによるHermansky-Pudlak症候群2型のモデリング
3. 学会等名	第53回日本肺サーファクタント関連（界面）医学会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	興相陽平、後藤慎平、山本佑樹、小西聡史、長崎忠雄、曾根尚之、池尾聡、松本久子、室繁郎、伊藤功朗、浅香勲、堀田秋津、平井豊博
2. 発表標題	iPS細胞由来肺泡オルガノイドによるHermansky-Pudlak症候群2型のモデリング
3. 学会等名	第57回 日本呼吸器学会学術講演会 細胞・分子生物学学術部会（CMB）サテライトミーティング 呼吸器基礎研究を加速するための若手研究会議
4. 発表年	2017年

1. 発表者名	山本佑樹、後藤慎平、興相陽平、小西聡史、池尾聡、曾根尚之、玉井浩二、平井豊博
2. 発表標題	ヒトiPS細胞を用いた 型肺泡上皮細胞の量産化を目指して
3. 学会等名	第53回日本肺サーファクタント関連医学会
4. 発表年	2017年

1. 発表者名 山本佑樹、後藤慎平、興柁陽平、関真秀、小西聡史、池尾聡、曾根尚之、長崎忠雄、松本久子、室繁郎、伊藤功朗、平井豊博、河野隆志、鈴木穰、三嶋理晃
2. 発表標題 オルガノイド形成下におけるヒトiPS細胞由来肺胞幹細胞の長期培養とその細胞不均一性
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本 佑樹, 後藤 慎平, 興柁 陽平, 関 真秀, 小西 聡史, 池尾 聡, 曾根 尚之, 長崎 忠雄, 松本 久子, 室 繁郎, 伊藤 功朗, 平井 豊博, 河野 隆志, 鈴木 穰, 三嶋 理晃
2. 発表標題 iPS細胞を用いた肺胞オルガノイド長期培養系の確立とその応用
3. 学会等名 第17回再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

〔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

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