

多能性幹細胞のヒト呼吸器発生・疾患モデルへの応用

後藤 慎平

京都大学 iPS 細胞研究所

高齢化を迎えた現代社会において呼吸器は、COVID-19 やインフルエンザウイルスをはじめとする感染症、がん、間質性肺炎（肺線維症）、慢性閉塞性肺疾患、喘息など比較的身近な疾患の責任臓器だが、希少疾患も含めると治療手段に限界のある難治性呼吸器疾患はまだ多く、医療の需要と供給の釣り合わない分野として重要性が高まっている。この問題解決には基礎的な研究の進展が欠かせなく、近年シングルセルレベルでの遺伝子発現解析で明らかになったマウスとヒトの末梢気道における細胞構成の違いや、従来の疾患モデルの限界、肺胞上皮をはじめとする特にヒト由来呼吸器細胞の培養の難しさを新しい技術で克服する必要がある。私たちはヒト由来呼吸器細胞の入手や培養や疾患モデルへの応用の難しさに着目し、多能性幹細胞を用いたインフラ技術とその応用研究に取り組んできた。その例として肺胞上皮は長年、培養の難しい細胞として知られてきたが、近年はヒト多能性幹細胞から分化誘導することで細胞供給面の課題を解決しつつある。多能性幹細胞はゲノム編集とクローニングによって遺伝子改変技術が確立していること、特に多能性幹細胞のなかでも iPS 細胞ではドナーを選択できる余地もあることが大きな利点である。希少疾患や重症呼吸不全患者の場合、肺組織の入手は診断や治療で医療上必要不可欠な場合の残余検体に限られるため研究利用までは難しいことも多いが、iPS 細胞は末梢血から樹立できるため、患者由来の呼吸器細胞を用いて病態メカニズムや薬剤応答を調べる研究が可能である。呼吸器細胞の分化誘導法には複数の方法が報告され、目的に応じて分化誘導法や分化後の培養法を選択する必要がある。こうした背景で、私たちはこれまでに疾患モデルや再生医療に向けた分化誘導や長期培養の方法の開発に取り組んできた。疾患モデルでは肺胞上皮と線維芽細胞を共培養するオルガノイドを用いて上皮-間葉相互作用を再現できる肺線維症モデルの開発や、スクリーニングに応用するために肺胞上皮スフェロイドを細胞外マトリクスの基質上に培養する on gel 培養法や、SARS-CoV-2 感染モデルに利用できる微細加工されたプレート上にアピカルアウト型の肺胞や気道オルガノイドを並べたマイクロパターン培養法など、最近の取り組みも含めて話題を提供する。