

異分野融合による新型コロナウイルスをはじめとした感染症との共生に資する技術基盤の創生

2020年度採択研究代表者

2020年度 年次報告書

野田 岳志

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所
教授

オルガノイドを用いた呼吸器チップの開発とウイルス病態解析への応用

§ 1. 研究成果の概要

本年度はヒト呼吸器における SARS-CoV-2 の増殖機構を解析するために、ヒト ES 細胞あるいはヒト iPS 細胞から分化誘導した鼻腔オルガノイド、気道オルガノイド、肺胞オルガノイドにおける適切な感染条件をそれぞれ設定した。特に鼻腔オルガノイドを用いて SARS-CoV-2 の増殖機構の解析を詳細に進め、SARS-CoV-2 は初めに鼻腔上皮に感染し増殖すること、ヒト鼻腔における感染は ACE2 依存的であり ACE2 ノックアウト鼻腔オルガノイドでは SARS-CoV-2 が増殖しないことを示した。また、鼻腔オルガノイド内に存在する中枢神経系ニューロンにも感染したことから、SARS-CoV-2 が神経向性を有することを明らかにした。

呼吸器チップの開発に関しては、ヒト iPS 細胞由来から分化誘導した気道および肺胞上皮細胞を肺チップ上に安定生着させるための培養条件について予備的検討を進め、チップ上での気道上皮細胞および肺胞上皮細胞の基本的な培養法をプロトコル化した。また、チップアレイに適した嗅上皮組織の誘導法を検討すると同時に、チップ内に鼻腔オルガノイドを保持するためのバイオマテリアルの開発、即ち、マイクロパターン化したヒト ES 細胞の平面コロニーから嗅上皮組織を誘導する手法を新たに開発した。また、ハイドロゲル内で鼻腔オルガノイドを培養し、細胞生存性、分化状態への影響を検討した。

マイクロ流体デバイスの開発に関しては、現有の上皮-内皮チップを用いて、肺胞上皮細胞 A549 および血管内皮細胞 HUVEC を用いた共培養系を検討した。また、定常的に細胞実験を実施できるよう、学生や技術補佐員へのデバイス加工技術の移管を実施して 1 週間に 20 個程度のチップを準備できる態勢を整えた。さらに iPS 細胞から分化誘導された気道上皮細胞を用いて、気道および肺胞チップを作製するための体制を整備した。

§ 2. 研究実施体制

(1) 野田グループ

- ① 研究代表者:野田 岳志 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授)
- ② 研究項目
 - ・オルガノイドにおける SARS-CoV-2 感染動態の解析

(2) 永樂グループ

- ① 主たる共同研究者:永樂 元次 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授)
- ② 研究項目
 - ・嗅オルガノイドにおける SARS-CoV-2 感染動態の解析
 - ・チップに最適化した嗅オルガノイド培養法の探索

(3) 後藤グループ

- ① 主たる共同研究者:後藤 慎平 (京都大学 医学研究科 特定准教授)

② 研究項目

- ・気道オルガノイド/肺胞オルガノイドの供給システムの構築
- ・チップに適した気道/肺胞上皮細胞の最適化

(4)横川グループ

① 主たる共同研究者:横川 隆司 (京都大学 工学研究科 教授)

② 研究項目

- ・呼吸器チップの開発