

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

2022 年度  
年次報告書

2020 年度採択研究代表者

野田 岳志

京都大学 医生物学研究所  
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

主たる共同研究者:

永樂 元次 (京都大学 医生物学研究所 教授)

後藤 慎平 (京都大学 iPS 細胞研究所 教授)

横川 隆司 (京都大学 大学院工学研究科 教授)

## 研究成果の概要

ヒト呼吸器における SARS-CoV-2 の増殖機構を明らかにするため、鼻腔、気道、肺胞オルガノイドを用いた。鼻腔オルガノイドを用いた研究では、嗅上皮の嗅神経前駆細胞への感染が長期的な嗅覚障害の原因となることが示唆された。肺胞オルガノイドを用いた研究では、オミクロン (BA.5 および BQ.1.1) の増殖能が高温 (40°C) で大きく減弱することを明らかにした (1)。このことから、オミクロン感染に対する発熱応答が生体防御に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また、従来株と比較してオミクロンが低い病原性を示す要因の 1 つと考えられた。

呼吸器チップ用の平面オルガノイドの開発に関しては、気道および肺胞オルガノイドに分化誘導可能な肺原芽細胞の凍結ストックを作製し、品質管理することで分化誘導ごとにばらつく実験間格差を最小限に抑えられるようになった。鼻腔オルガノイドに関しては、ES 細胞からの平面培養が可能になり、風邪コロナウイルスやインフルエンザウイルスなどの増殖を確認した。今後の解析に向け、現在はさまざまな遺伝子をノックアウトした ES 細胞を樹立中である。

マイクロ流体デバイスの開発に関しては、iPS 細胞から分化誘導した肺前駆細胞をチップに導入し、気道上皮細胞に分化するまでオンチップで気液界面培養を行った後、血管内皮細胞と共培養した。本条件下で、気道上皮において繊毛細胞や分泌細胞の誘導や偽重層上皮の形成が認められた。肺胞チップに関しても同様に、肺前駆細胞のオンチップ培養により肺胞上皮に分化させ、血管内皮細胞と共培養することでチップを作製した。これらのデバイスを用いて、SARS-CoV-2 やインフルエンザウイルスを用いた感染実験を行い、ウイルス増殖や宿主応答を解析した。その結果、新型コロナウイルス感染に対して、気道上皮と肺胞上皮で異なる自然宿主応答を示すことを確認した。

### 【代表的な原著論文情報】

1) Muramoto Y, Takahashi S, Halfmann PJ, Gotoh S, Noda T\*, Kawaoka Y\*. Replicative capacity of SARS-CoV-2 omicron variants BA.5 and BQ.1.1 at elevated temperatures. *Lancet Microbe* S2666-5247(23)00100-3. (2023)