



# ヒトiPS細胞由来肝オルガノイドを用いた 医薬品開発プラットフォーム

薬学研究科 分子生物学分野

教授 水口 裕之

Researchmap <https://researchmap.jp/read0165079>

## 研究の概要

肝臓は、薬物の代謝、取り込み、排泄において中心的な役割を担っています。そのため、機能的なヒト肝細胞を用いた評価は、in vivo (生体内) での薬物の代謝や毒性を正確に予測するために重要です。近年、これらの試験にヒトiPS細胞から作製したヒトiPS細胞由来肝細胞を利用することが試みられてきましたが、薬物代謝能力を含む肝機能が低く、作製に一カ月程度要するなど、安定的かつ効率的な創薬研究を実施するには課題がありました。

本研究では、ヒトiPS細胞から肝オルガノイド (iHOs) を樹立することで増殖と維持培養を可能にしました。また、このiHOsを、二次元培養下にて肝細胞様細胞 (iHO-Heps) へと成熟化する技術を開発し、薬物代謝試験や肝毒性試験へ応用可能か検討しました (図1)。その結果、iHO-Hepsは汎用されているヒト初代培養肝細胞や従来のヒトiPS細胞由来肝細胞と同等以上の機能を有しており、薬物動態評価試験や肝毒性評価が可能であることを実証しました。

## 研究の背景と結果

ヒト肝細胞を用いた評価は、in vivo での薬物の代謝や毒性を正確に予測するために重要です。しかし、現在利用されているヒト初代培養肝細胞はロット間差や培養に伴う肝機能低下などの課題がありました。そこで、ヒトiPS細胞から作製したヒトiPS細胞由来肝細胞が開発されましたが、薬物代謝能を含む肝機能が低く、作製に一カ月程度要するなど、安定的かつ効率的な創薬研究を実施するには課題がありました。

近年、オルガノイド培養技術により、分化細胞がその機能を維持しながら長期間 in vitro (試験管内) で増殖することが可能となってきました。ヒトiPS細胞由来肝オルガノイドに関しても、複数の研究グルー

プによって報告されていますが、細胞の増殖と機能の成熟化を両立することは依然として困難でした。

本研究では、ヒトiPS細胞から10継代以上維持培養可能なヒトiPS細胞由来肝オルガノイド (iHOs) を樹立し、独自開発の二次元培養プロトコルで成熟化することで高い肝機能を有した肝細胞様細胞 (iHO-Heps) を作製しました。iHOs (図2A) は、3継代で約10万倍に増殖し (図2B)、10継代以上維持培養が可能であり、樹立元のヒトiPS細胞由来肝細胞よりも肝細胞マーカー遺伝子を高いレベルで発現していました (図2C)。このiHOsを二次元培養プロトコルで成熟化させたiHO-Hepsは肝細胞特有の数石上の細胞形態を示し (図2D)、アルブミンや尿素分泌、毛細胆管形成、グリコーゲン貯蔵などの主要な肝機能のほとんどを有していました。また、iHO-Hepsはヒト初代培養肝細胞と同等以上の薬物代謝酵素活性を示し (図2E)、肝毒性が報告されている薬剤 (トログリタゾン) に対する感受性もヒト初代培養肝細胞に近いレベルでした (図2F)。

これらの結果から、今回開発したiHO-Hepsは創薬研究において従来の系と同じ評価系を利用できる汎用性を兼ね備えているだけでなく、ヒト初代培養肝細胞と同等以上の肝機能を有し、高い細胞増殖性を有したiHOsから調製可能であることから、大規模な創薬試験にも適用可能であると考えられます。

## 研究の意義と将来展望

開発したiHO-Hepsは、従来の創薬研究で用いられていた肝細胞モデルよりも有用であることを実証しており、より効率的な医薬品開発に資するだけでなく、再生医療を含めた様々な分野の研究を加速することが期待されます。

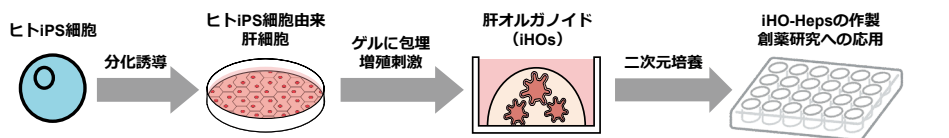


図1: 本研究の概要

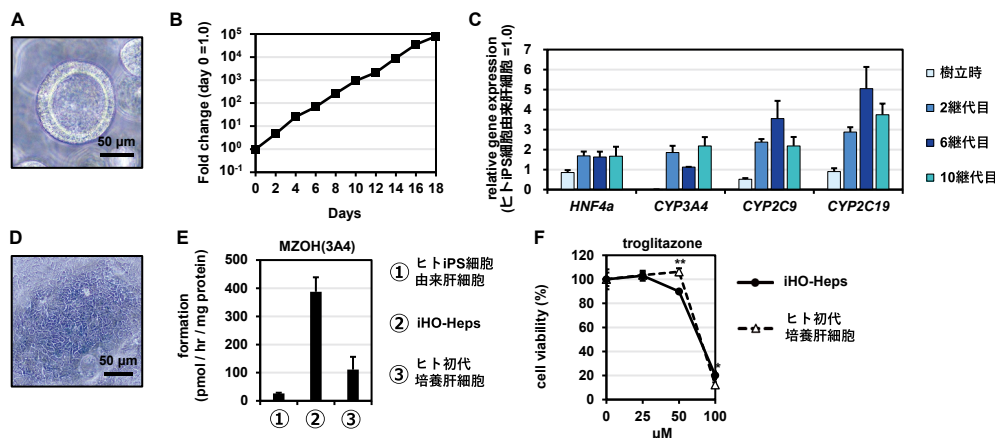


図2: 本研究で得られた結果

特許 PCT/JP2023/006121、特願2024-503155号

論文 Inui, Jumpei; Mizuguchi, Hiroyuki et al. Two-dimensionally cultured functional hepatocytes generated from human induced pluripotent stem cell-derived hepatic organoids for pharmaceutical research. *Biomaterials*. 2025, 318, 123148. doi: 10.1016/j.biomaterials.2025.123148参考URL [https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2025/20250204\\_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2025/20250204_2)

キーワード 肝臓、iPS細胞、薬物動態、オルガノイド