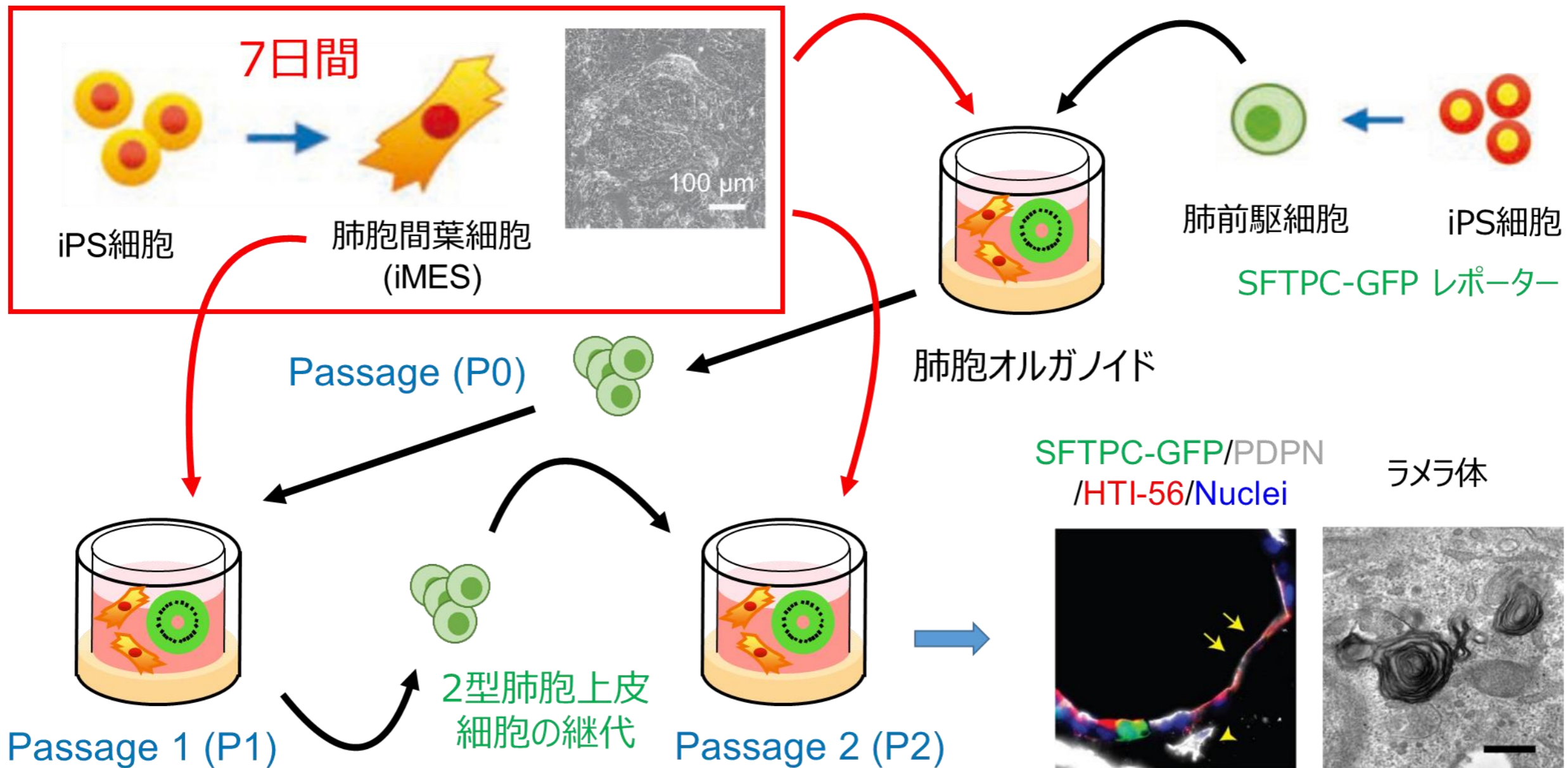


ヒトiPS細胞を用いた呼吸器疾患モデル

京都大学 iPS細胞研究所
教授 後藤 慎平

2026年2月5日

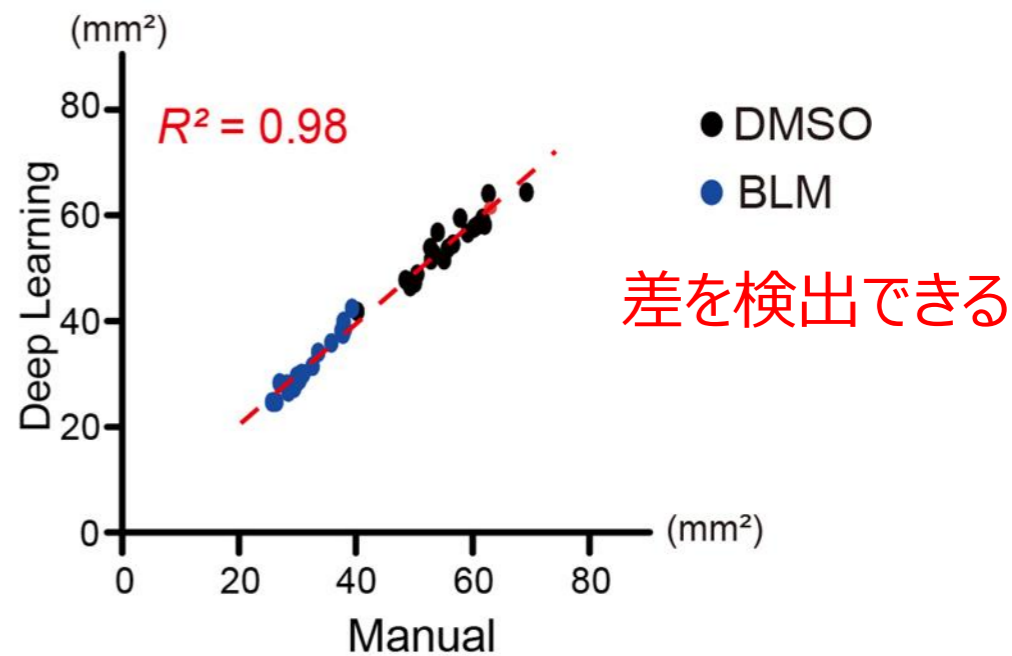
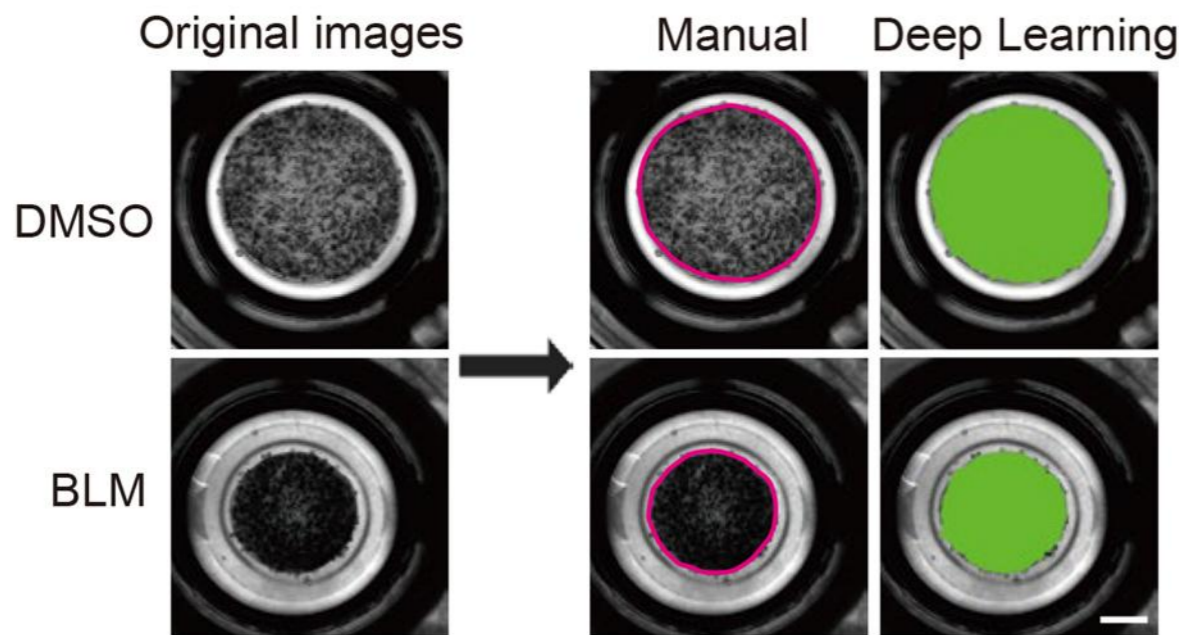
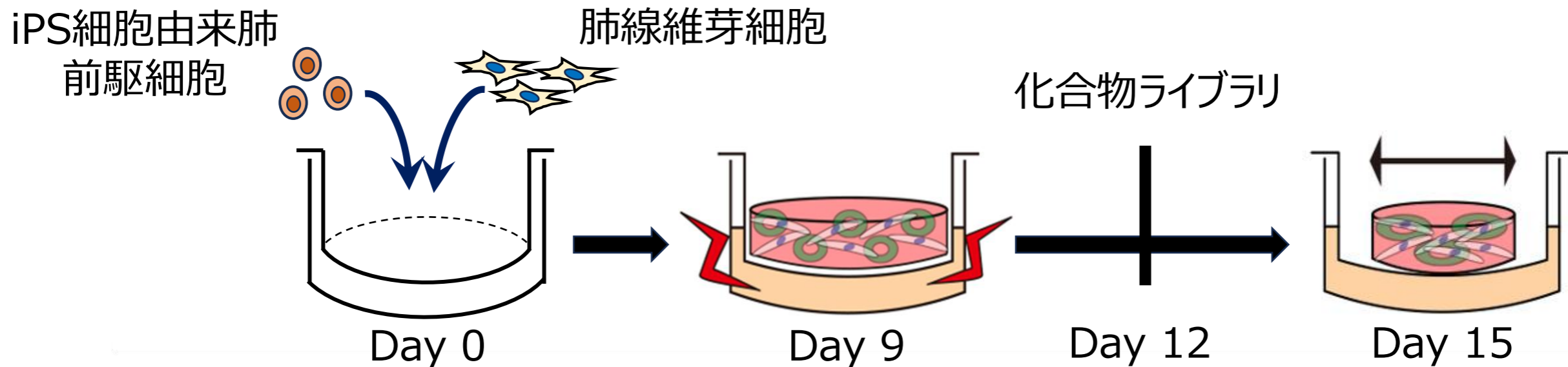
肺胞上皮だけでなく間葉細胞もヒト多能性幹細胞からの分化誘導が可能に



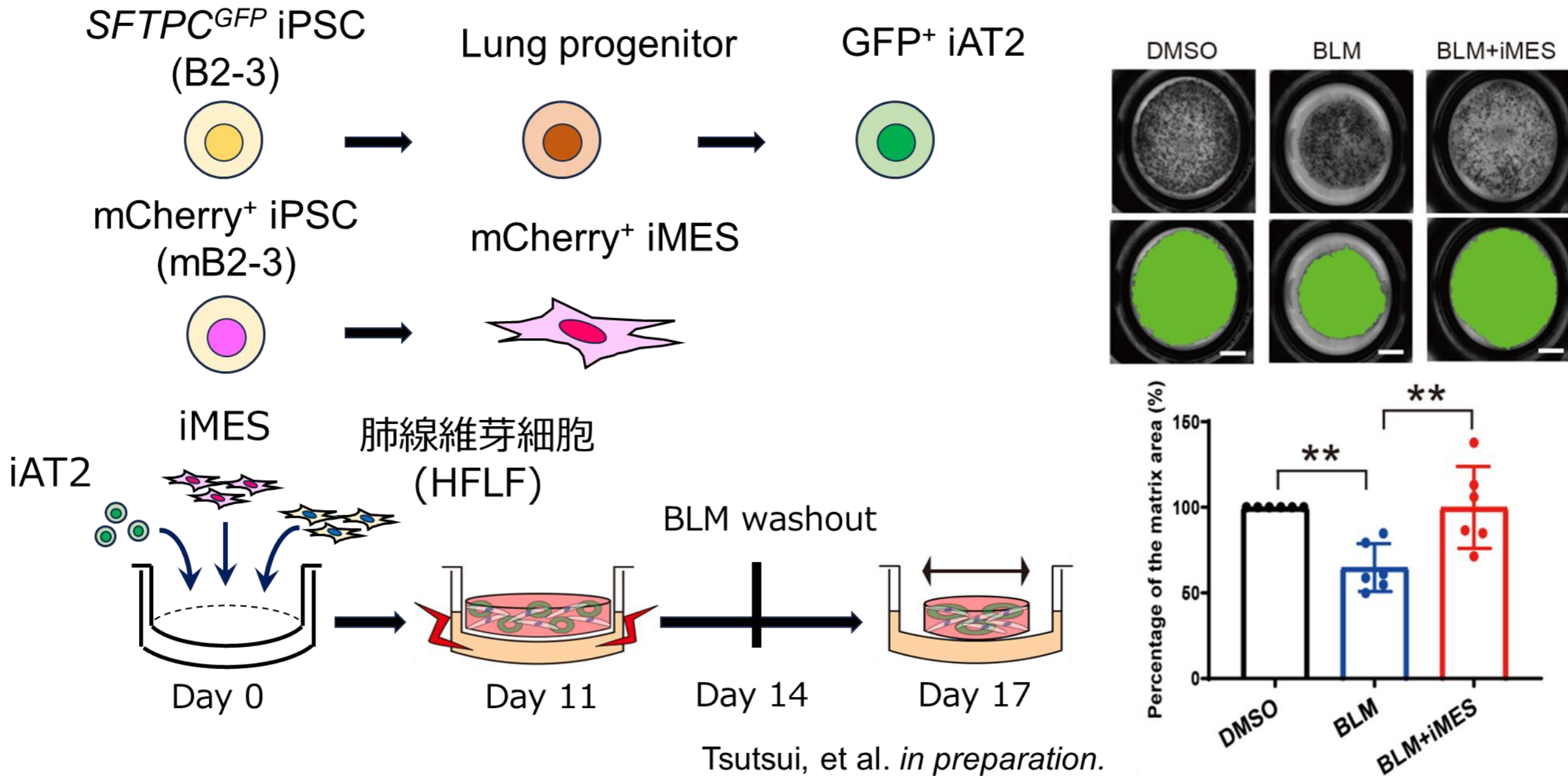
Tamai, et al. *Cell Rep Methods*, 2022.

I型とII型肺胞上皮細胞

iPS細胞由来肺胞オルガノイドのゲル収縮効果を機械学習で定量化可能に

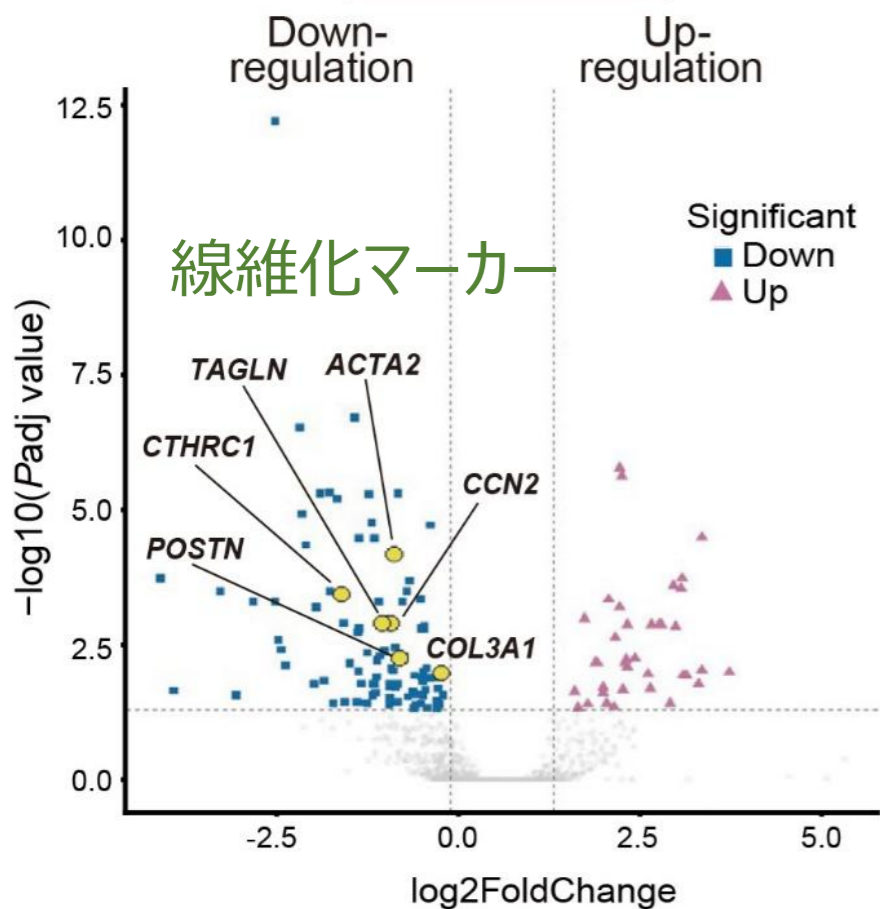


iPS細胞由来肺胞間葉細胞(iMES)は肺胞オルガノイドによる肺線維症モデルにおいてゲル収縮抑制効果を示した



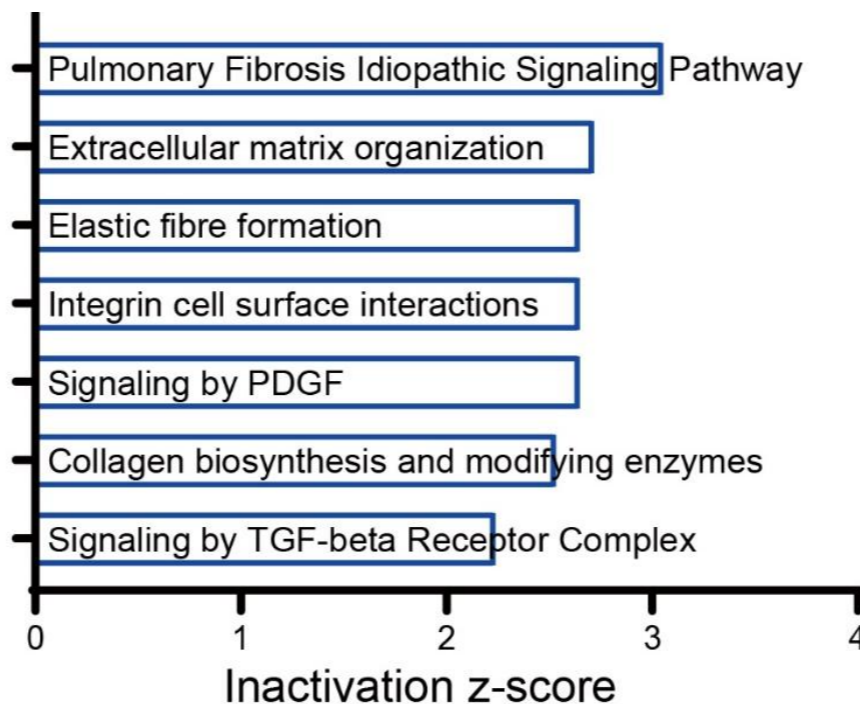
iPS細胞由来肺胞間葉細胞(iMES)は肺胞オルガノイドによる肺線維症モデルで 線維化マーカーを抑制し、肺胞上皮の分化状態維持に効果を認めた

iMES導入後の肺胞オルガノイド内
肺線維芽細胞の遺伝子発現変動

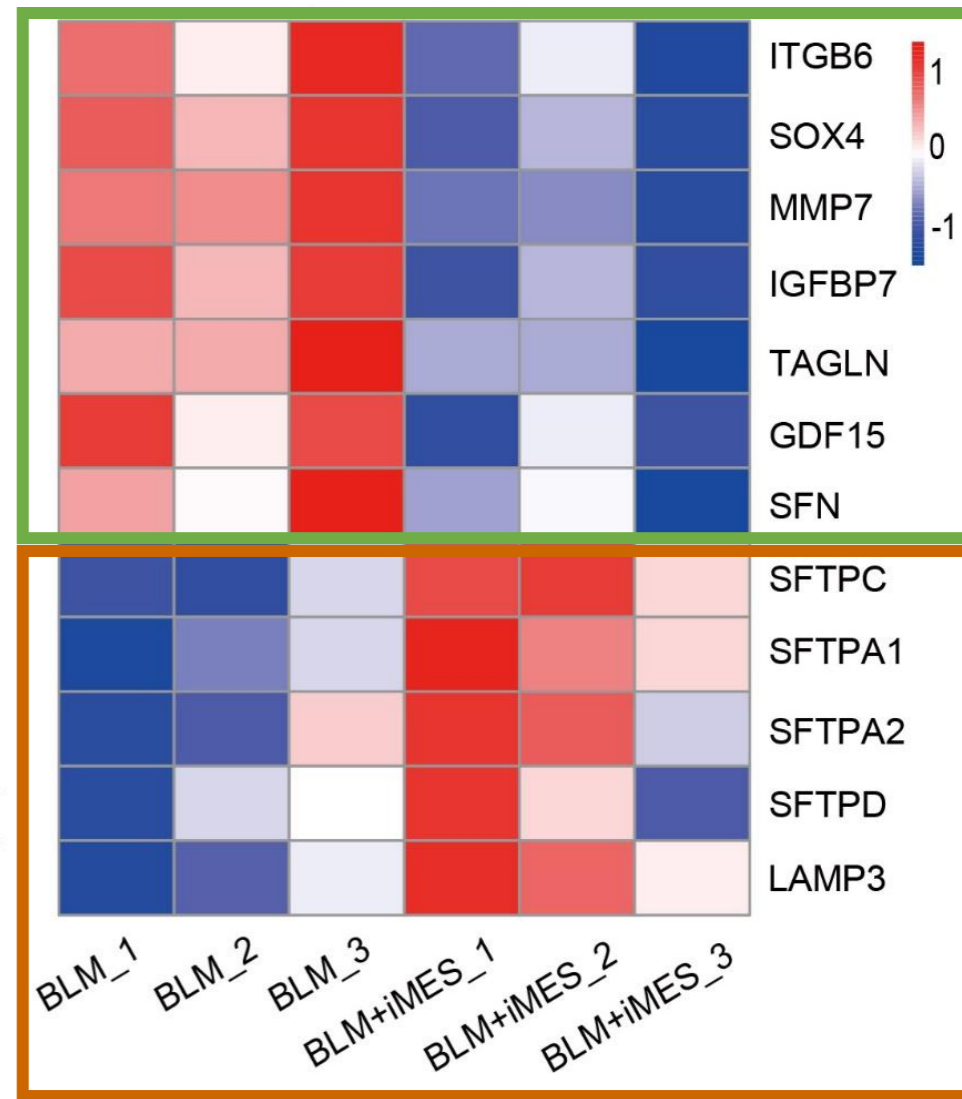


線維化マーカー 上皮細胞の遺伝子発現変動

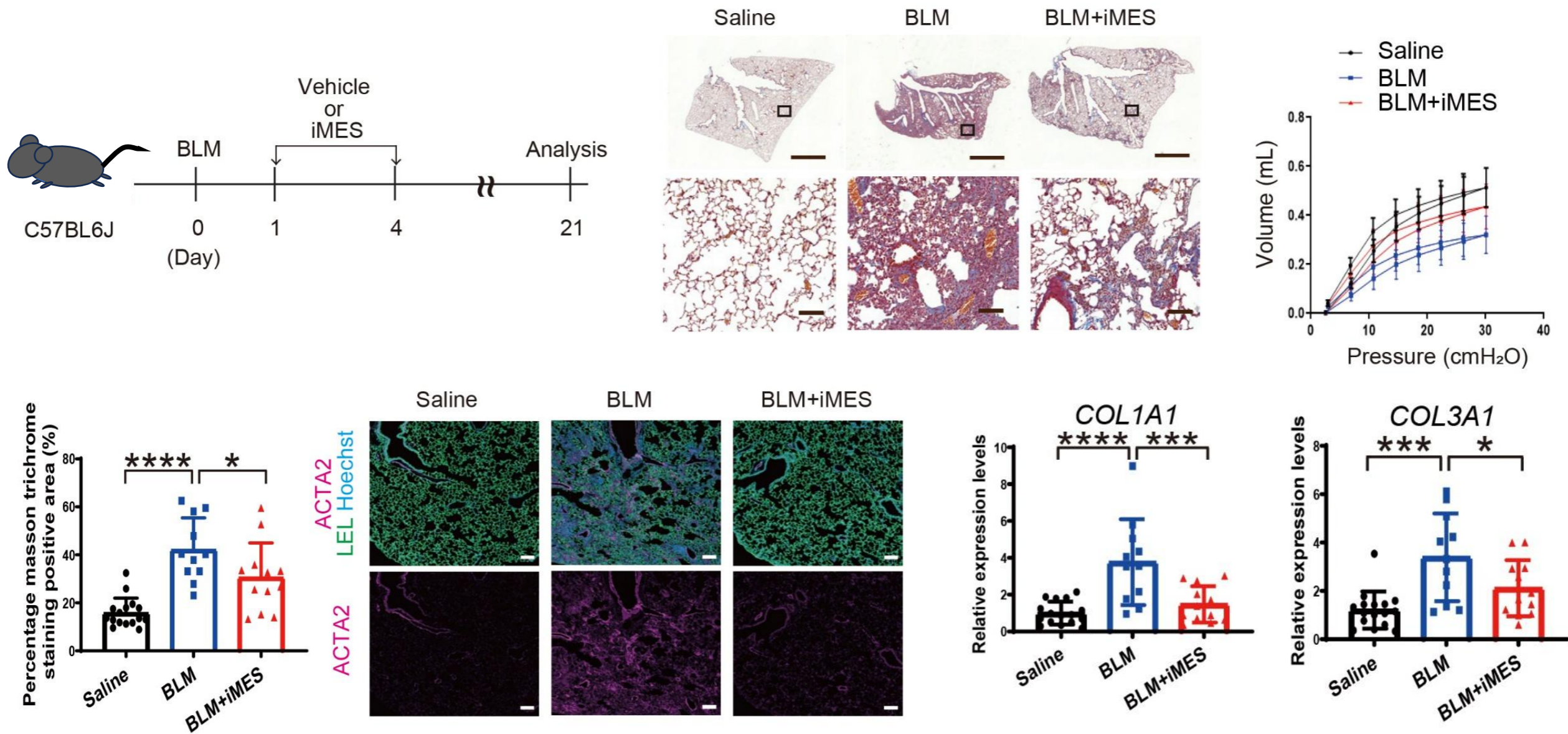
iMESによって肺線維芽細胞で
抑制される経路



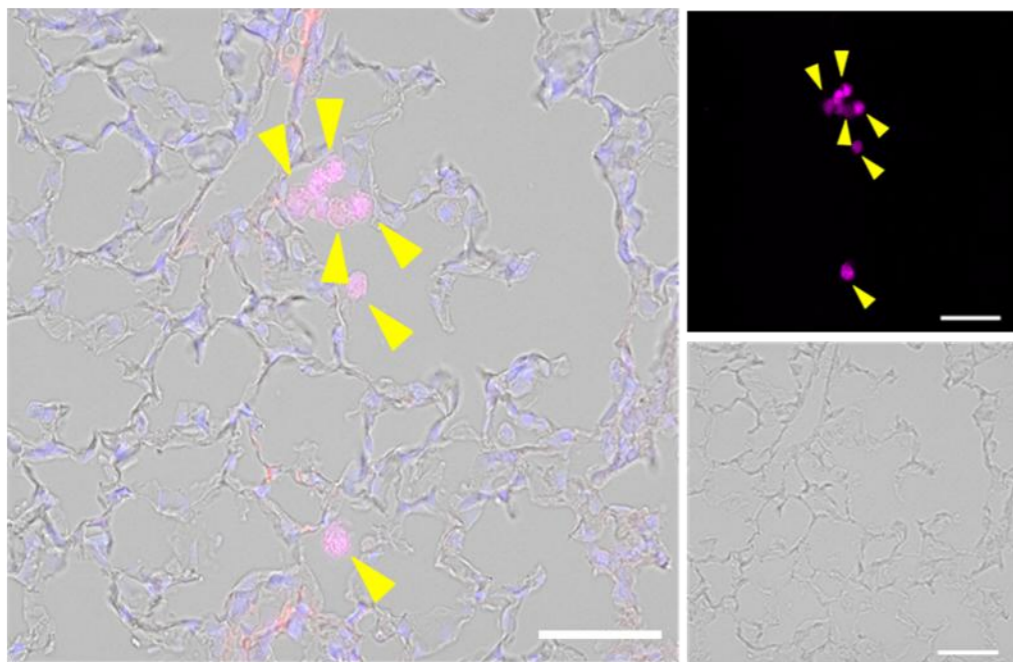
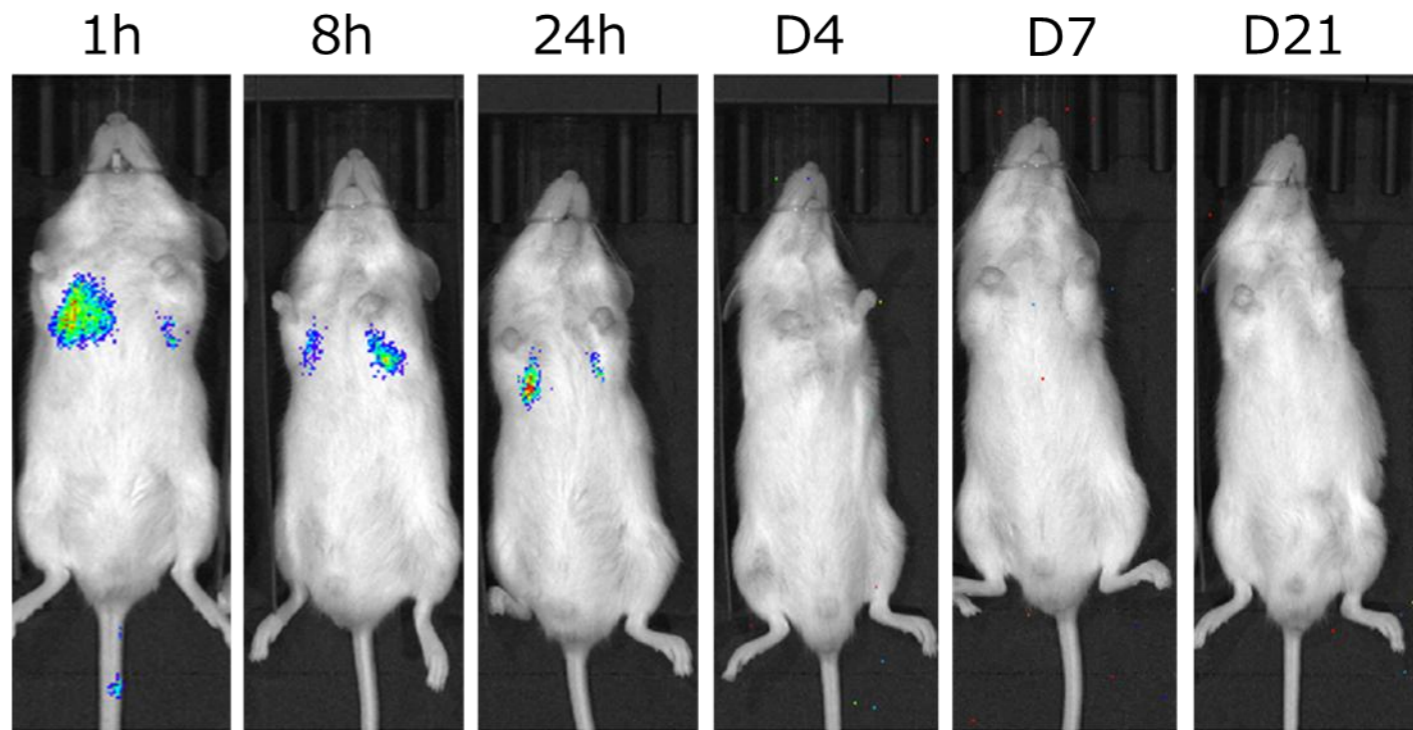
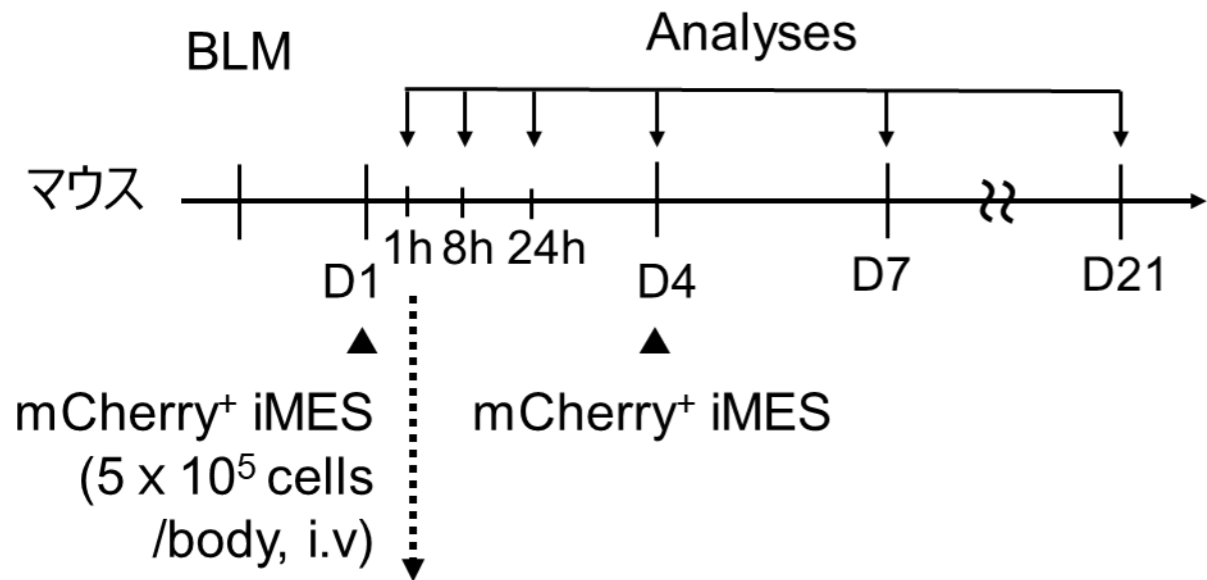
肺胞上皮
マーカー



野生型マウスの肺線維症モデルに対しても線維化抑制効果を確認した

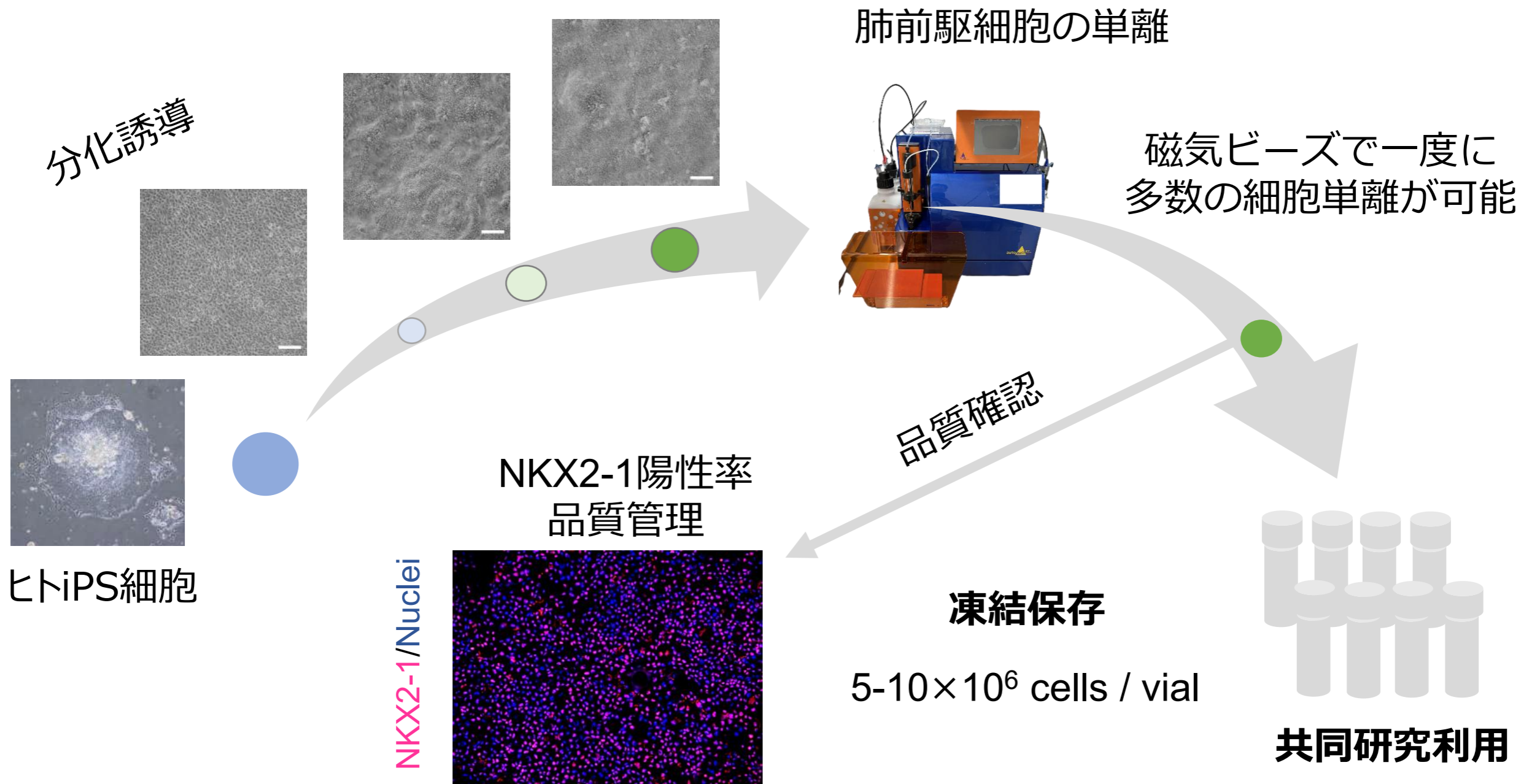


経静脈投与したiPS細胞由来肺胞間葉細胞は肺に集積し、肺胞腔にも到達

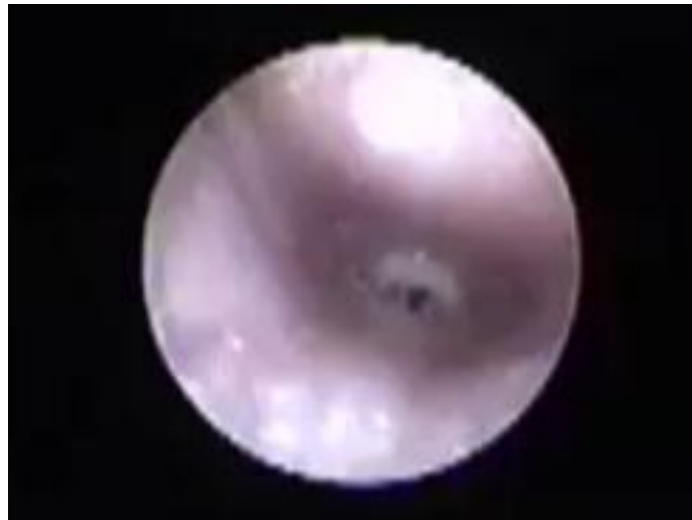


一方、iPS細胞由来CPM陽性肺前駆細胞を
経静脈投与しても肺には集積しなかった

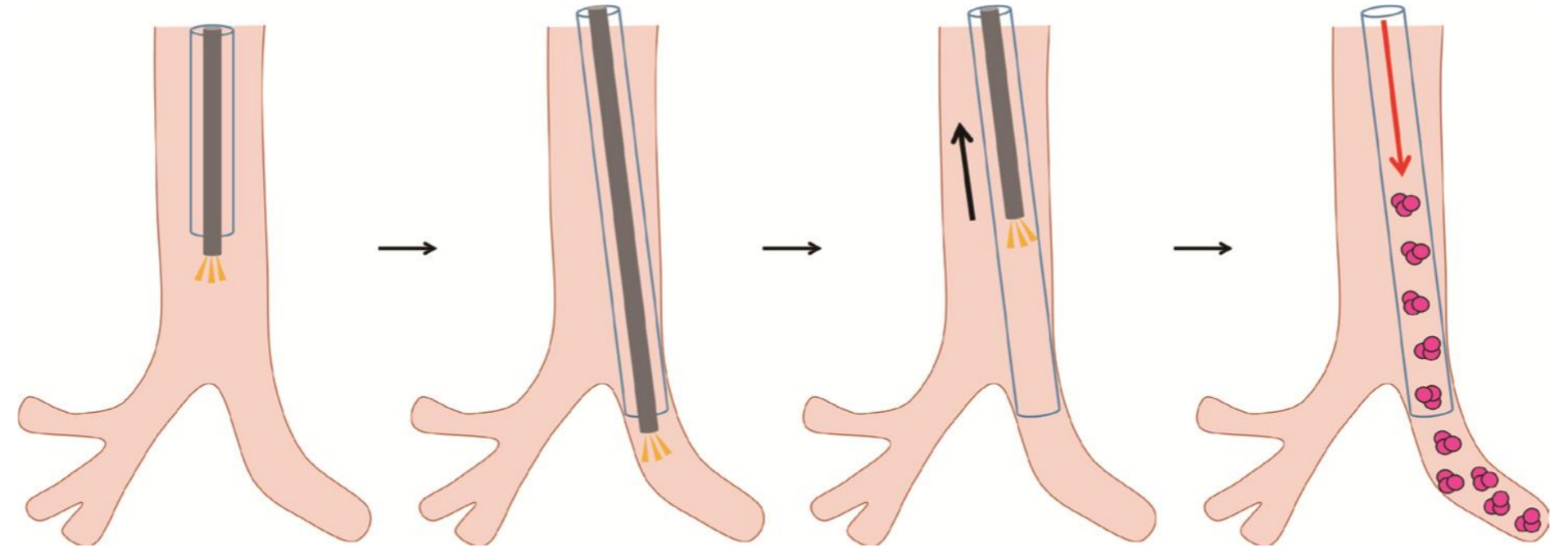
ヒト由来肺前駆細胞を量産化できる体制により共同研究を効率化



ミニ気管支鏡を用いたヒトiPS細胞由来肺前駆細胞の経気管的移植方法



マウス気管支の内腔



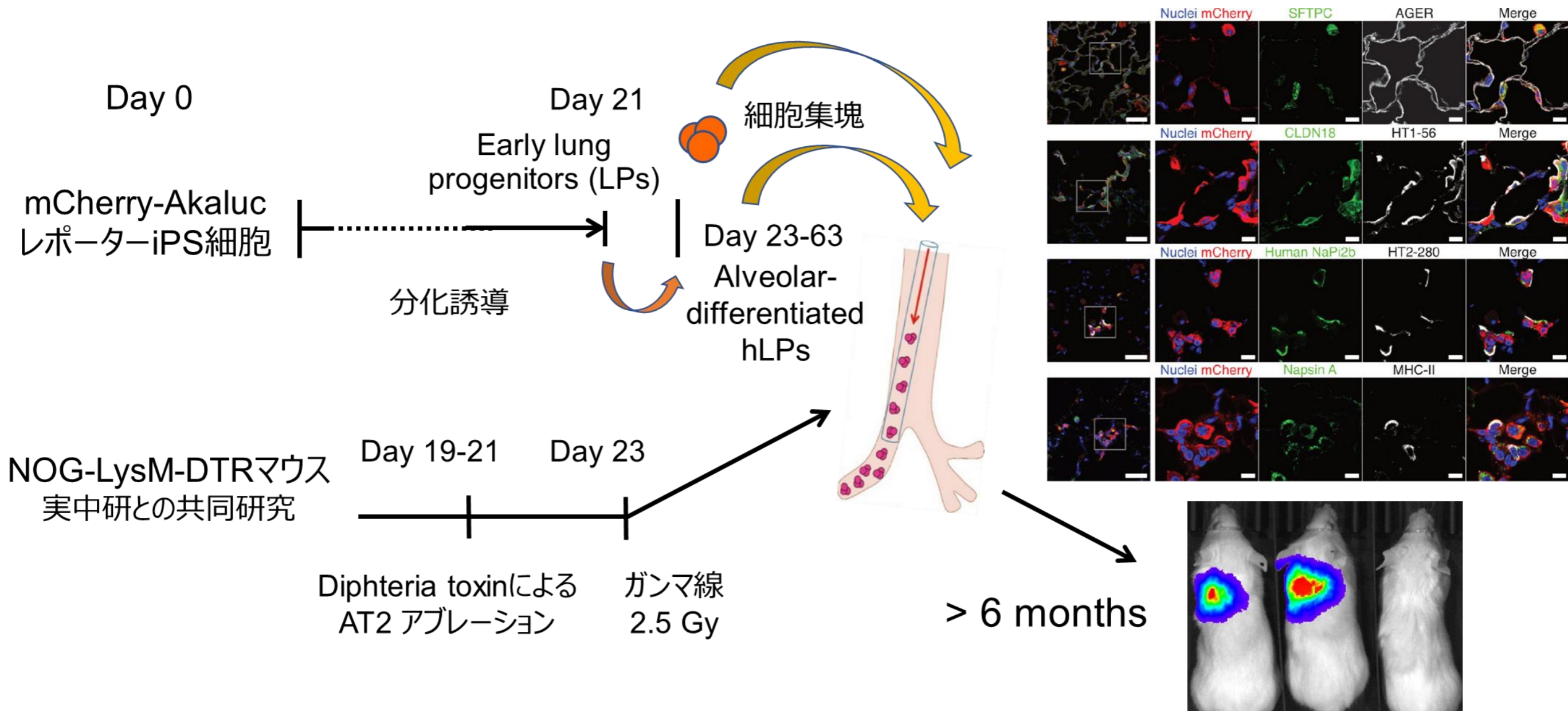
1. ミニ気管支鏡を
シースと一緒にマウス
気管支内を進める

2. 左気管支に
気管支鏡を進める

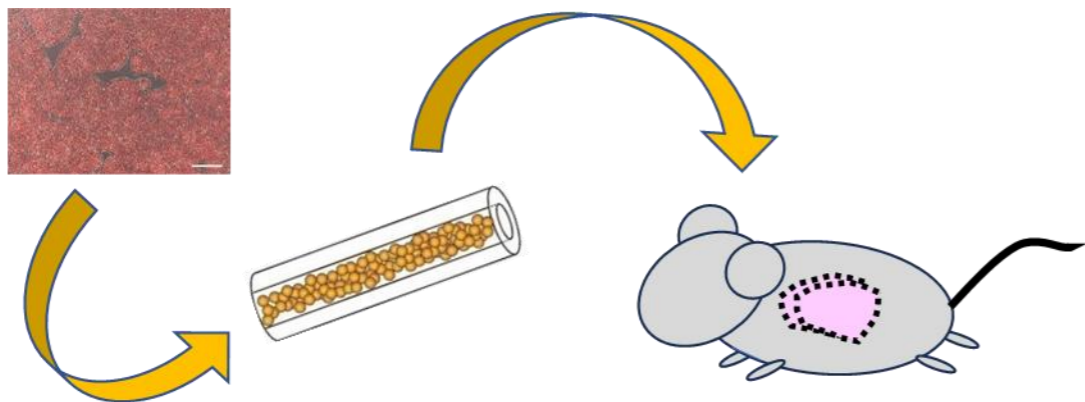
3. 気管支鏡を引き
抜いてシースを気管
支内に留置

4. シースから左
気管支選択的に
細胞を移植

ヒトiPS細胞由来呼吸器細胞のマウス肺への生着を高める工夫

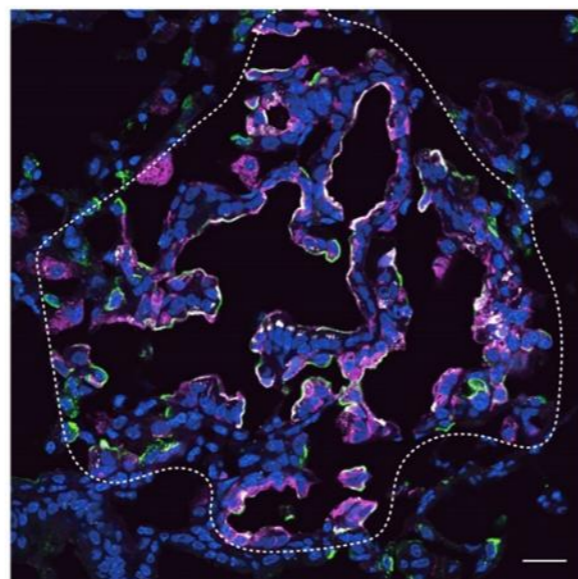
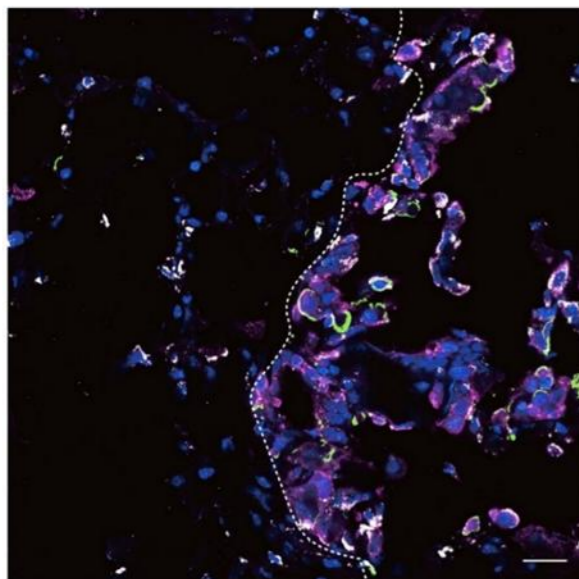


ヒトiPS細胞由来呼吸器細胞がマウス肺に生着：細胞数・成熟度が課題だった



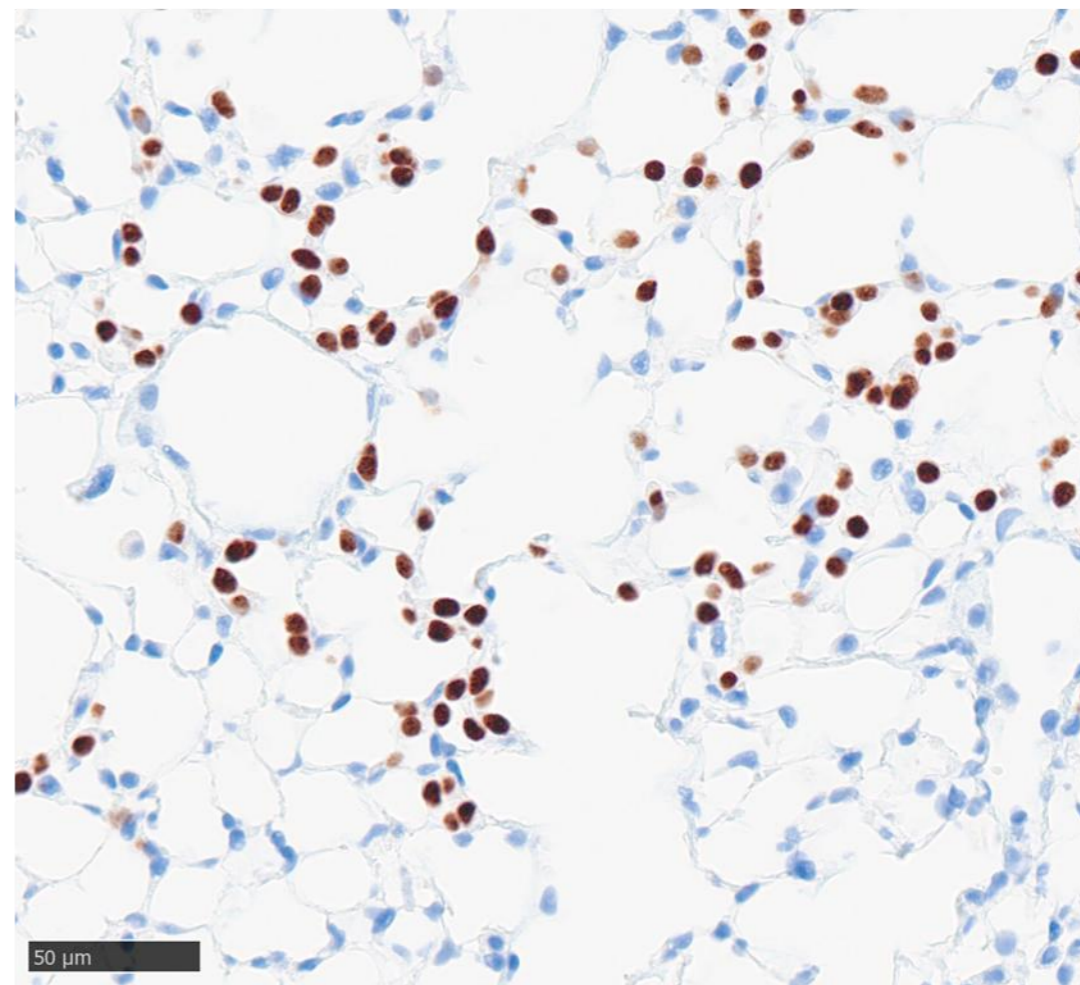
ヒト由来細胞 (マゼンタ),
SFTPC (白),
NaPi2b (緑), 核 (青)

ヒト由来細胞 (マゼンタ),
PDPN (白),
NaPi2b (緑), 核 (青)



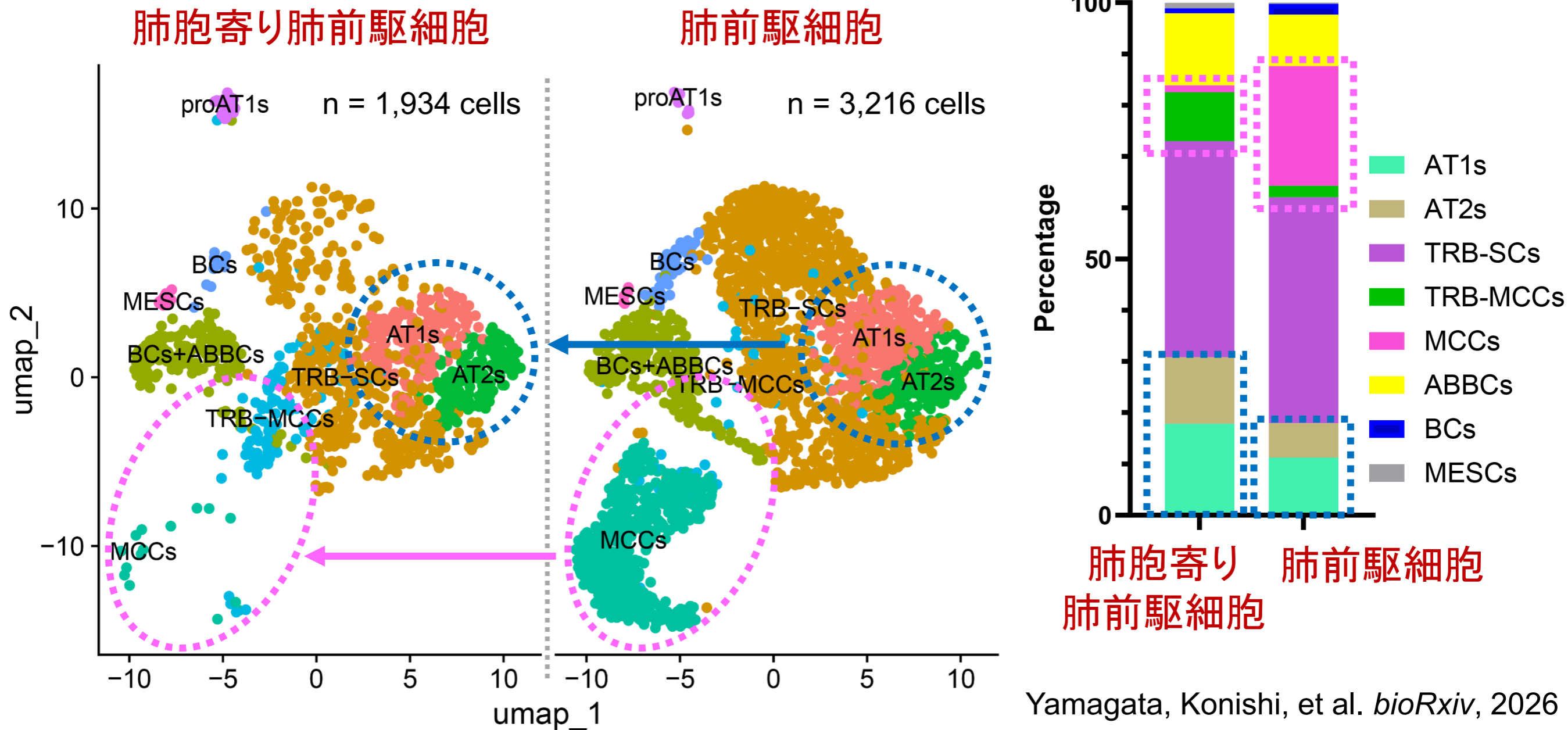
Ikeo, et al. *Biomaterials*, 2021.

ヒト特異的抗核抗体で染色

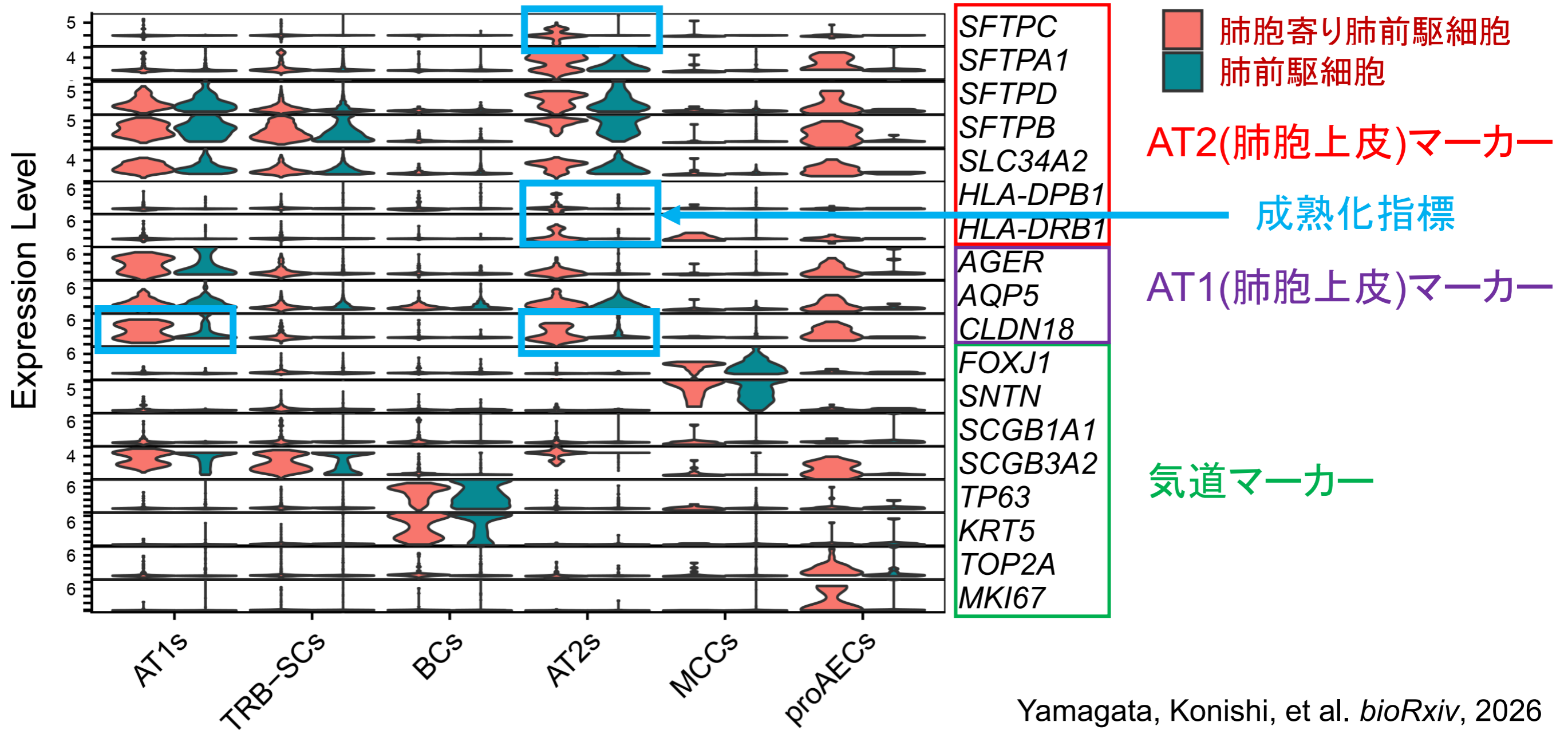


Yamagata, et al. *bioRxiv*, 2026

肺胞寄りに分化した肺前駆細胞を移植すると肺胞上皮として生着する割合が多くなった



肺胞寄りに分化した肺前駆細胞は長期生着によって成熟化した



従来技術とその問題点

- ① 呼吸器以外の体細胞を用いた間葉系間質細胞の移植は治験まで進んでいるが、肺胞の維持に寄与することが証明された細胞はなかった。
- ② 肺胞上皮の大部分を占めるII型肺胞上皮細胞は組織幹細胞でもあるため、再生医療への応用が期待されてきたが、長期生着の実績がなかった。

新技術の特徴・従来技術との比較

① 肺胞間葉細胞：

- 肺胞上皮への保護的効果を期待できる世界初のiPS細胞由来肺胞間葉細胞の分化誘導法を確立。
- マウスとヒトオルガノイドを用いた肺線維症モデルで改善効果。

② 肺ヒト化マウス：

- 従来はマウス肺に8週までしか長期生着を確認できず、マウス肺上皮細胞の1-3%程度の置換率だったが、6か月以上生着し、80%以上の置換率も可能。
- 疾患モデル応用も可能。

想定される用途

① 肺胞間葉細胞：

- 肺に特異的な病態への改善効果。
- 疾患モデルなどへの応用可能性。
- iPS細胞を由来とするため、デザイナー細胞などの機能付加や有効成分を産生させるツールとしての利用可能性。

② 肺ヒト化マウス：

- ヒトiPS細胞を用いた*in vivo*疾患モデル・創薬への応用。
- 肺の再生医療のモデル。

実用化に向けた課題

① 肺胞間葉細胞：

- 臨床応用に向けた製造方法の改良や更なる量産化。
- 細胞製造のための品質条件の設定。

② 肺ヒト化マウス：

- 臨床応用に向けた肺胞上皮細胞の分化誘導法の開発や更なる量産化。
- 生着した肺胞上皮細胞の疾患モデルへの応用実績を増やす。

社会実装への道筋

時期	今後取り組みたい課題	社会実装へ取り組み
基礎研究	<p>肺胞間葉細胞： 分化誘導法のプロトタイプが完成</p> <p>肺ヒト化マウス： iPS細胞由来の肺胞上皮細胞が長期生着したマウスを開発</p>	
現在	<p>肺胞間葉細胞： 疾患モデルでの評価方法が確立</p> <p>肺ヒト化マウス： 疾患モデルへの応用と肺再生への寄与を調査</p>	新技術説明会
2年後	<p>肺胞間葉細胞： 臨床用に細胞を製造できる技術基盤を確立</p> <p>肺ヒト化マウス： 疾患モデルの追加と移植用細胞の量産化、多臓器キメラマウスの開発</p>	AMEDの非臨床PoC課題等に応募し研究開発のための資金獲得、肺ヒト化マウスの供給、多臓器キメラ開発のための共同研究者確保
5年後	<p>肺胞間葉細胞： 高機能化したデザイナー細胞の開発、臨床用細胞製造の開始</p> <p>肺ヒト化マウス： 多臓器キメラマウスによる高度な疾患モデルの実現</p>	治験準備、およびデザイナー細胞を開発するための研究資金獲得、共同研究機関・企業の確保
7年後	<p>肺胞間葉細胞： 非臨床試験をクリアして、治験計画の作成</p> <p>肺ヒト化マウス： 治療候補薬の薬効評価系への応用、肺胞上皮細胞移植のための非臨床試験</p>	治験準備(肺胞間葉細胞)、非臨床試験(肺胞上皮細胞)のための資金獲得、共同研究企業確保

企業への期待

- 呼吸器疾患の治療法開発への関心
- スクリーニング系の開発に協力いただける企業
- 新規疾患モデルと一緒に開発できる企業
- 臨床用の上皮細胞の除去技術（肺胞間葉細胞用）を提供いただける企業
- 臨床用細胞製剤の培地開発・販売と一緒に開発できる企業
- 臨床用細胞製剤の量産化装置をご協力いただける企業

企業への貢献、PRポイント

- 疾患モデルの利用だけでなく、再生医療への応用可能性
- 遺伝子改変することで、デザイナー細胞としての開発余地
- 本格導入に向けての技術指導等

本技術に関する知的財産権

(1) 発明の名称：肺間葉細胞の製造方法および肺間葉細胞

出願番号：特願2022-014212

出願人：国立大学法人京都大学

発明者：後藤慎平、玉井浩二

(2) 発明の名称：肺ヒト化非ヒト動物及びその作出方法

出願番号：特願2025-123181

出願人：国立大学法人京都大学、公益財団法人実中研

発明者：後藤慎平、山形昂、高橋武司、鈴木菜央

産学連携の経歴

- 2017年-2024年 杏林製薬株式会社と共同研究実施（産学共同講座）
- 2019年-2021年 JST-START事業に採択
- 2020年- 大学発ベンチャーHiLung社設立
- 2015年以来 HiLung社他、複数企業と共同研究の実績あり

お問い合わせ先

京都大学

iPS細胞研究所 医療応用推進室

TEL : 075-366-7006

e-mail : cira-chizai@cira.kyoto-u.ac.jp