

# 日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後評価報告書

## I 基本情報

研究開発課題名：高精度三次元オルガノイド工学と空間的トランスクリプトーム解析とを統合した、肺異常リモデリング向け次世代創薬プラットフォームの開発

Integration of high-resolution 3D organoid engineering and spatial transcriptomics as a next-generation drug discovery platform for abnormal lung remodeling

研究開発実施期間：令和5年4月15日～令和8年3月31日

研究開発代表者 氏名：鈴木 敏夫  
Toshio Suzuki

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
HiLung 株式会社 Translational Science 部門 取締役/Head of Translational Science  
HiLung Inc, Department of Translational Science, Director / Head of Translational Science

## II 研究開発の概要

本研究開発は、未だ根本的治療法が十分に確立されていない難治性呼吸器疾患、とりわけ肺における組織異常リモデリングを対象として、ヒト病態を高精度に再現可能な次世代創薬評価基盤を構築することを目的として実施した。肺線維症をはじめとする慢性呼吸器疾患では、上皮細胞傷害、異常修復、線維芽細胞の持続的活性化、免疫細胞を介した炎症・線維化応答が複雑に連鎖し、病態が不可逆的に進行する。しかし、従来の動物モデルや二次元培養系では、ヒト肺に特有の細胞構成、組織構造、空間的な細胞間相互作用を十分に再現することが困難であり、創薬候補物質の有効性や作用機序を臨床に外挿する上で大きな課題が存在していた。

本研究では、この課題を克服するため、ヒト iPS 細胞由来の肺胞上皮細胞を基盤とした三次元肺オルガノイド技術と、単一細胞解析および空間オミクス解析を統合した新たな評価プラットフォームを開発した。本プラットフォームでは、肺胞上皮細胞、線維芽細胞、さらに必要に応じて免疫関連細胞を組み合わせることで、ヒト肺組織における傷害応答、修復不全、線維化進展、薬剤応答を多層的に解析することが可能である。特に、単なる細胞生存率や単一マーカーの変化ではなく、三次元構造の変化、上皮細胞状態の遷移、線維芽細胞ニッチの再構築、細胞間相互作用、分泌因子、空間的な病態分布を統合的に評価できる点に本研究の独自性がある。

研究開発の第一段階では、ヒト iPS 細胞由来肺オルガノイドに対して疾患関連刺激を付与し、急性期から慢性期に至る組織異常リモデリング過程を再現するモデルを構築した。これらのモデルに対して、単一細胞レベルの遺伝子発現解析、空間トランスクリプトーム解析、高次元イメージング解析を組み合わせることで、病態進展に伴う細胞状態変化を詳細に評価した。その結果、本オルガノイドモデルにおいて、ヒト肺疾患で報告されている主要な上皮細胞および間質細胞の状態変化が再現されることを確認した。さらに、ヒト肺に特徴的な末梢気道から肺泡領域にかけての細胞状態変化を空間的に描出することに成功し、従来モデルでは捉えにくかったヒト特異的な病態形成過程を解析可能であることを示した。

第二段階では、空間オミクス解析から得られた知見をもとに、疾患病態をより精密に再現するためのオルガノ

イド最適化を行った。肺線維症を含む組織異常リモデリングでは、上皮細胞単独の異常ではなく、周囲の線維芽細胞や免疫細胞を含むニッチ環境が病態維持に重要な役割を果たす。本研究では、複数の線維芽細胞条件を検討し、疾患組織に近い線維芽細胞ニッチを再構成することで、よりヒト病変に近い細胞状態を誘導できることを見出した。また、免疫関連細胞を組み込んだ共培養モデルの検証も進め、炎症・線維化応答が増強される条件や、薬剤応答性が変化する条件を確認した。これにより、単純化された細胞培養系ではなく、疾患の複雑性を反映した創薬評価系としての有用性が高まった。

第三段階では、構築したオルガノイドモデルを活用し、病態維持に関与する新規治療介入点の探索を行った。具体的な標的分子名については知的財産保護の観点から本概要では開示しないが、上皮細胞と線維芽細胞の相互作用、疾患関連細胞集団の空間的近接性、病態進展に伴う分子ネットワーク変化に着目し、複数の有望な候補経路を抽出した。これらの候補の一部は、既存薬の主作用点とは異なる病態維持機構に関与する可能性が示されており、従来の抗線維化アプローチでは十分に制御できなかった領域に対する新たな治療戦略につながることを期待される。

第四段階では、確立したオルガノイドモデルを用いて、既存薬および開発中薬剤を含む複数の被験物質の薬効評価を実施した。被験物質名、作用標的、詳細な濃度条件は公表資料では開示しないが、三次元構造の収縮・回復、線維化関連応答、上皮細胞機能、細胞間相互作用、単一細胞レベルでの薬剤応答を指標として、薬剤ごとの作用特性を比較した。その結果、臨床で一定の有効性が認められている薬剤群では、本モデル上でも病態改善効果が確認される一方、過去の臨床試験で十分な有効性を示さなかった薬剤では明確な改善効果が限定的であることが示された。これにより、本オルガノイドモデルがヒト臨床への外挿性を有する薬効評価基盤となり得ることが示唆された。

さらに、本研究では、薬剤ごとの作用点が細胞種や病態エンドタイプによって異なることを、単一細胞解析および空間解析を通じて可視化した。ある薬剤は主に線維芽細胞側の病態応答を制御し、別の薬剤は上皮細胞の修復能や組織構造維持に関与する可能性が示されるなど、従来の一括した「抗線維化作用」という評価では捉えきれない薬剤特性を明らかにした。この成果は、疾患エンドタイプに応じた薬剤選択や、患者層別化に基づく precision medicine への展開に直結する重要な知見である。

第五段階では、オルガノイド解析データとヒト疾患データを統合し、層別化バイオマーカー候補の探索を行った。肺線維症をはじめとする難治性呼吸器疾患では、同じ診断名であっても病態進行速度、治療反応性、病変分布、細胞状態が患者ごとに大きく異なる。そのため、創薬研究においては、単に薬効の有無を評価するだけでなく、どのような病態背景を有する患者群に有効であるかを予測するバイオマーカーの開発が重要である。本研究では、上皮細胞および線維芽細胞の状態変化、空間的な病変構造、薬剤応答性を統合的に解析することで、疾患進展や治療反応性を反映し得る複数の候補マーカーを抽出した。これらは今後、臨床検体を用いた検証や、企業連携研究における薬効評価指標として活用されることが期待される。

本研究開発の重要な成果は、ヒト iPS 細胞由来肺オルガノイドと空間オミクス解析を統合することにより、ヒト病態に即した創薬評価の新たな枠組みを提示した点にある。従来の動物実験では、種差によりヒト特有の末梢気道・肺野領域の病態や、ヒト疾患で重要となる細胞間相互作用を十分に再現できない場合があった。一方、本研究で構築したプラットフォームは、ヒト由来細胞を用い、三次元組織構造と空間的病態情報を保持したまま薬効評価を行えるため、創薬候補物質の選別、作用機序解析、毒性評価、バイオマーカー探索を一体的に実施できる。

加えて、本研究開発により、ヒト肺疾患における病態進行を時間軸に沿って評価するための基盤が整備された。肺の異常リモデリングは、初期傷害、異常修復、線維芽細胞ニッチの形成、慢性炎症、組織構造の不可逆的変化という複数の段階を経て進行すると考えられる。本プラットフォームでは、これらの過程を三次元構造、細胞状態、空間的細胞間相互作用、分子応答の観点から連続的に解析することが可能であり、病態が不可逆化する前の介入可能な時期や、既存薬では十分に制御できない病態維持機構を探索する上で有用である。したがって、本成

果は、従来の病態再現モデルにとどまらず、治療標的探索、薬効予測、患者層別化、早期介入戦略の創出を一体的に推進する基盤技術として位置づけられる。

また、本研究成果は、肺線維症領域にとどまらず、薬剤性肺障害、慢性閉塞性肺疾患、環境因子による肺傷害、肺がん微小環境解析など、幅広い呼吸器疾患領域への応用が期待される。特に、上皮細胞傷害と異常修復、線維芽細胞活性化、免疫細胞応答、慢性炎症という共通病態軸は、多くの難治性呼吸器疾患に関与している。本プラットフォームは、これらの病態をヒト細胞ベースで解析可能にするものであり、New Approach Methodologies、すなわち動物実験を補完・代替し得る次世代評価技術としても大きな意義を有する。

研究期間中には、本研究成果を国内外の学会やシンポジウムで発表し、呼吸器疾患研究、創薬、毒性評価、オルガノイド工学、空間オミクス解析の各分野において高い関心を得た。また、研究開発期間中から複数の企業との共同研究や応用展開が進みつつあり、本研究で構築した技術が学術的成果にとどまらず、実際の創薬プロセスに接続可能な段階へ進展していることも大きな特徴である。特に、ヒト病態を反映した薬効評価、薬剤ごとの作用点解析、疾患エンドタイプ別の治療反応性評価は、製薬企業における前臨床研究や候補物質選定において高い実用性を有すると考えられる。

以上より、本研究開発では、ヒト iPS 細胞由来肺オルガノイドと空間オミクス解析を中核とする、ヒト疾患外挿性の高い次世代創薬評価プラットフォームを確立した。本成果は、難治性呼吸器疾患の病態解明、新規治療介入点の探索、層別化バイオマーカー開発、薬効・毒性評価の高度化に資するものであり、今後の呼吸器創薬研究を大きく前進させる基盤技術となることが期待される。今後は、知的財産の保護に十分配慮しつつ、臨床検体を用いた検証、企業連携による応用研究、多疾患領域への展開を進めることで、本研究成果を社会実装へとつなげていく。

This research project aimed to establish a next-generation, human-relevant drug discovery platform for intractable respiratory diseases, with a particular focus on pathological lung remodeling. Chronic respiratory diseases, including pulmonary fibrosis, involve complex interactions among epithelial injury, aberrant repair, fibroblast activation, immune-mediated inflammation, and progressive disruption of tissue architecture. However, conventional animal models and two-dimensional culture systems have limited ability to reproduce human-specific lung biology, cellular diversity, and spatial cell–cell interactions. This gap has hindered the accurate prediction of therapeutic efficacy and mechanisms of action in humans.

To overcome this challenge, we developed an integrated platform combining human induced pluripotent stem cell-derived lung organoids with single-cell and spatial omics technologies. This platform enables multidimensional assessment of disease-associated changes, including three-dimensional structural remodeling, epithelial cell-state transitions, fibroblast niche reorganization, inflammatory and fibrotic responses, and spatially defined cellular interactions. Unlike conventional assays that rely mainly on cell viability or selected molecular markers, this approach allows pathological remodeling and drug response to be evaluated at the level of human-like tissue dynamics.

In this project, disease-associated stimuli were applied to human iPSC-derived lung organoids to model pathological remodeling from early injury to chronic fibrotic-like states. Integrated single-cell transcriptomic, spatial transcriptomic, and imaging analyses demonstrated that the organoid model recapitulated key epithelial and stromal cell-state changes observed in human lung disease. Importantly, the system enabled spatial visualization of disease-relevant transitions occurring in the distal airway–alveolar region, capturing human-specific pathological processes that are difficult to evaluate using animal models.

Insights obtained from these analyses were then used to optimize the organoid system by reconstructing disease-relevant cellular niches, including epithelial, stromal, and immune-related components. This optimization improved the ability of the model to reproduce complex human disease-like responses and revealed that inflammatory and fibrotic activity, as well as drug responsiveness, can vary depending on the cellular context. These findings highlight the importance of evaluating respiratory disease using models that reflect tissue-level complexity rather than simplified cell culture systems.

The optimized platform was further applied to explore therapeutic intervention points involved in the maintenance of pathological remodeling. For intellectual property reasons, specific molecular targets, compounds, and detailed experimental conditions are not disclosed in this public summary. Nevertheless, by integrating spatial proximity analysis, epithelial–stromal interaction mapping, and disease-associated molecular network analysis, multiple promising candidate pathways were identified. Some of these candidates may represent mechanisms not sufficiently addressed by current therapeutic strategies.

The platform was also used to evaluate approved and investigational agents. Drug responses were assessed using integrated endpoints, including organoid structural changes, fibrotic and inflammatory responses, epithelial functional status, cell–cell interactions, and single-cell-level molecular responses. Agents with established or emerging clinical relevance showed disease-modifying effects in this system, whereas agents with limited clinical efficacy showed less pronounced activity. These results support the potential of this platform as a clinically translatable preclinical evaluation system.

A major strength of this research is its ability to resolve drug responses by cell type, disease state, and pathological endotype. Rather than evaluating anti-remodeling activity as a single uniform outcome, the platform can distinguish whether an intervention primarily affects stromal activation, epithelial repair, tissue integrity, or disease-state normalization. This capability may contribute to mechanism-informed drug selection, patient stratification, and precision medicine.

Overall, this project established a human disease-relevant, spatial omics-enabled lung organoid platform for next-generation respiratory drug discovery. The outcomes provide a foundation for disease mechanism discovery, therapeutic target exploration, pharmacological evaluation, toxicity assessment, and biomarker development. In the future, this platform is expected to support broader applications in pulmonary fibrosis, drug-induced lung injury, chronic obstructive pulmonary disease, environmental lung injury, and lung cancer microenvironment research, while maintaining appropriate protection of intellectual property and proprietary know-how.