

Title	オルガノドライブラリーの構築による消化器疾患形質の統合的理解
Sub Title	Integrative understanding of gastrointestinal disease phenotypes using organoid library
Author	佐藤, 俊朗(Sato, Toshiro)
Publisher	
Publication year	2022
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2021. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>消化器組織は、腫瘍などの様々な疾患を発症する。しかし、解析プラットフォームの欠如のため、ヒト消化器組織の病態の理解は立ち遅れている。我々は、消化器疾患組織を体外で培養できる、オルガノイド技術を駆使し、疾患の発症メカニズムの理解と新しい治療法の開発に取り組んだ。潰瘍性大腸炎、胃がん、大腸がん、膵がん、内分泌細胞がんなど、様々な消化器疾患組織からオルガノイドを樹立し、国内外の研究者が研究できるバイオバンクを構築した。また、消化器疾患組織オルガノイドの分子プロファイル解析を行い、疾患の生物学的な特徴との関連性を解析した。さらに、ゲノム編集技術や動物モデルを用い、新しい消化器疾患の理解を深めた。</p> <p>Digestive tissues are subject to a variety of diseases, including tumors. However, due to the lack of analytical platforms, our understanding of the pathogenesis of human gastrointestinal tissues has lagged behind. We have been working to understand the pathogenesis of diseases and to develop new therapies using organoid technology, which enables in vitro cultivation of tissues with gastrointestinal diseases. We have established organoids from various gastrointestinal disease tissues, including ulcerative colitis, gastric cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, and endocrine cell carcinoma, and constructed a biobank such that researchers can utilize them. In addition, molecular profiling of disease organoids elucidated the biological mechanism underlying the diseases. We also employed genome editing technology and animal models to gain a better understanding of new gastrointestinal diseases.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (S) 研究期間：2017～2021 課題番号：17H06176 研究分野：消化器内科学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H06176seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H06176seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06176

研究課題名(和文)オルガノイドライブラリーの構築による消化器疾患形質の統合的理解

研究課題名(英文) Integrative understanding of gastrointestinal disease phenotypes using organoid library

研究代表者

佐藤 俊朗 (SATO, Toshiro)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：70365245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 164,000,000円

研究成果の概要(和文)：消化器組織は、腫瘍などの様々な疾患を発症する。しかし、解析プラットフォームの欠如のため、ヒト消化器組織の病態の理解は立ち遅れている。我々は、消化器疾患組織を体外で培養できる、オルガノイド技術を駆使し、疾患の発症メカニズムの理解と新しい治療法の開発に取り組んだ。潰瘍性大腸炎、胃癌、大腸がん、膵がん、内分泌細胞がんなど、様々な消化器疾患組織からオルガノイドを樹立し、国内外の研究者が研究できるバイオバンクを構築した。また、消化器疾患組織オルガノイドの分子プロファイル解析を行い、疾患の生物学的な特徴との関連性を解析した。さらに、ゲノム編集技術や動物モデルを用い、新しい消化器疾患の理解を深めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

消化器疾患は、近年増加の一途にある潰瘍性大腸炎や本邦のがん死亡原因の大部分を占めており、病態の理解と治療法開発が急務である。本研究成果は、ヒト疾患組織を直接的に研究するアプローチをとっており、従来の動物モデル研究とは一線を画す研究を展開した。研究代表者らは、疾患組織の生物学的な形質に着目し、その遺伝子変異や遺伝子発現ネットワークレベルでの理解を深めた。研究成果はNature, Cellなどの一流誌に掲載され、国内外での高い評価を受けた。さらに、培養技術や治療方法などの知財を取得し、今後の本邦の研究開発に資するという観点から社会的なインパクトも大きい。

研究成果の概要(英文)：Digestive tissues are subject to a variety of diseases, including tumors. However, due to the lack of analytical platforms, our understanding of the pathogenesis of human gastrointestinal tissues has lagged behind. We have been working to understand the pathogenesis of diseases and to develop new therapies using organoid technology, which enables in vitro cultivation of tissues with gastrointestinal diseases. We have established organoids from various gastrointestinal disease tissues, including ulcerative colitis, gastric cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, and endocrine cell carcinoma, and constructed a biobank such that researchers can utilize them. In addition, molecular profiling of disease organoids elucidated the biological mechanism underlying the diseases. We also employed genome editing technology and animal models to gain a better understanding of new gastrointestinal diseases.

研究分野：消化器内科学

キーワード：大腸がん 膵がん 胃がん オルガノイド Wntシグナル 幹細胞

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

消化器疾患の多くは遺伝学的な変化とその環境に対する応答によって生じる形質(Phenotype)と解釈することができる。遺伝子—外的環境の相互作用は組織形態異常を誘導し、個体レベルの症候を投影する。システム医学の進歩は、細胞内の遺伝子ネットワークの摂動を定量化することにより、細胞レベルでの疾患形質の理解と治療標的の推定を可能にした。つまり、遺伝学的変化 (Genotype) とそれに付随するエピゲノム、トランスクリプトームなどから構成される多階層データを統合的理解することにより、分子レベルでの疾患細分類と正確な治療反応予測に基づく Precision Medicine が現実化してきた。しかしながら、TCGA などの Genotype 研究は飽和しつつあり、臨床的視点をもったヒト疾患の Phenotype、つまり臨床形質を連関させた新しい Genotype-Phenotype 研究基盤の整備が急務である。

### 2. 研究の目的

近年の次世代シーケンサーの出現により、データ駆動型研究が主体となりつつある。しかし、得られた成果の機能的実証方法は未だ整備されていない。我々は、オルガノイド技術を様々な消化器疾患上皮に応用することにより、疾患オルガノイドライブラリーを作製する。ライブラリーと分子遺伝学的解析・化合物の高処理スクリーニングデータのシステム解析を統合的に行うことにより、Pharmacogenomics による Precision Medicine の先駆的開発を目指す。さらに、ゲノム編集技術を駆使することにより、ヒト疾患の Genotype-Phenotype 研究を推進し、疾患原理の新しい理解と洞察を目指す。

### 3. 研究の方法

平成29(2017)年度

#### (1) 消化器疾患オルガノイドライブラリーの構築

バイオバンク整備：バイオバンクとして国内の研究リソースとなるよう新たに倫理申請を行い、バイオバンクの臨床情報管理、個人情報管理、液体窒素保存管理に関するインフラストラクチャーを本研究費にて整備する。

培養プラットフォーム整備：我々は、オルガノイド培養技術の確立からヒト疾患組織への応用を一貫して行ってきた。我々のこれまでのプロトコール作成の経験を活かし、精緻かつ簡易な培養プラットフォーム化を行う。具体的には、通常培地+1種類の培養サプリメントによるオルガノイド培養の画一化、マトリジェルの代替合成基質への置換、サンプル輸送・凍結保存・解凍の安定化によるバイオバンク機能強化を行い、細胞株レベルの簡便な培養方法への最適化を行う。

疾患由来オルガノイドライブラリーの確立：既に承認されている倫理研究計画に基づき、消化器疾患オルガノイドの樹立を行う。遺伝性疾患や希少疾患からの樹立を優先的に行う。また、樹立したオルガノイドはオミックスデータ取得のため、次世代シーケンサーを用いた Whole Exome Sequencing、RNA-seq、CGH-microarray、メチル化マイクロアレイを行う。得られたデータはインハウスで解析サーバーを用いたパイプライン解析を行う。

#### (2) ゲノムエンジニアリングによる Genotype-Phenotype 解析系の確立

遺伝子改変オルガノイドの樹立：既に報告したオルガノイドに対する CRISPR-Cas9 を用いたゲノム編集技術を行い、(1)で得られた遺伝子変異の人為的な導入を行う。sg-RNA/Cas-9 発現ベクターと遺伝子相同アームを含む薬剤耐性遺伝子ベクターを co-electroporation し、薬剤選択後に薬剤耐性カセットを Cre-loxP システムにより除去することにより効率的な遺伝子ノックインオルガノイド樹立技術を開発した。本技術により LGR5 遺伝子座への可視化蛍光タンパクの遺伝子ノックインがん幹細胞の可視化が可能となった。本研究では浸潤・転移に関わる機能的な遺伝子発現動態を可視化する。可視化蛍光タンパクの挙動は Light Sheet 顕微鏡と Multi-Photon 顕微鏡により3次元画像にタイムラプスを加えた4次元解析を行う。

遺伝子改変オルガノイドの形質解析系の確立：東京医科歯科大学消化器内科で開発されたマウスオルガノイド腸管粘膜移植技術をヒト正常大腸上皮オルガノイドに応用し、異種同所移植による疾患の再現に成功した。本技術は正常大腸上皮オルガノイドでの解析が可能であることから、遺伝子改変オルガノイドの組織学的形質の解析系として最適化と実装を行う。

#### (3) 薬剤感受性形質の多次元的理解と予測アルゴリズムの構築

ハイスループットスクリーニングによる薬剤感受性解析：既に確立した、High Throughput Screening (HTS) を用い、樹立オルガノイドの既存薬を含めた化合物ライブラリーの感受性テストを行う。オルガノイドをシングルセル化し、Flow Cytometry により 384 well plate に細胞播種し、高密度培養を行う。得られたオルガノイドは High Contents Analyzer を用い、定量データを取得する。化合物によっては、得られた定量データから IC50 値が得られない場合があるが、マルコフ連鎖モンテカルロ法 (MCMC 法) により、IC50 値の最尤推定を行うことにより、データ取得が可能である。我々は、既にオルガノイド HTS 定量データからの MCMC 法を R プログラムによる実装を行っている。本研究ではさらに、時間軸を加え、薬剤反応動態をも考慮した新しい HTS 技術を確立する。異種移植技術による疾患オルガノイドの in vivo 解析：樹立したオルガノイドは超免疫不全マウスである NOG マウスへの異種移植を行い、in vivo での薬剤応答性の解析を行う。申請者は、NOG マウスの腎被膜下移植を中心に異種移植モデルを構築してきたが、薬剤応答性のばらつきを考慮し、ヌードマウス皮下移植モデルと、IVIS による腫瘍サイズの新侵襲的定量法を確立しつつある。さらに、MP 顕微鏡を用いた in vivo イメージングシステムによ

り、腫瘍の増殖動態や浸潤・転移動態の直接的な可視化に取り組む。

平成30(2018)年度以降

(1) 消化器疾患オルガノイドライブラリーの構築

培養プラットフォームの最適化と画一化を行い、培養技術の自動化を行う。特に、希少疾患上皮組織の取得には研究計画年度を通して、樹立を行っていく。得られたオミックスデータは逐次統合的解析を行い、データ取得の精度の確認を行う。予定通りに検体収集が進まない場合、他の医療施設との倫理研究基盤を整備した上で、希少疾患の網羅を徹底する。

(2) ゲノム編集システムによる Genotype-Phenotype 解析系

ゲノム編集技術と染色体工学を融合させた染色体編集システムの確立を行う。正常腸管上皮細胞の染色体操作は前例がなく、ゲノム編集技術と組み合わせることにより、自在ながんゲノム異常の再構築が達成できると考える。

(3) 薬剤感受性形質の多次元的理解と予測アルゴリズムの構築

単一遺伝子発現ではなく、先行研究で構築した100検体以上の腫瘍オルガノイド遺伝子発現解析より遺伝子ネットワーク分析を行い、消化器腫瘍の遺伝子発現を100ネットワークに分類する。これらの遺伝子ネットワークを活用することにより、高分解能の Genotype-Phenotype 解析を可能とする。さらに、オルガノイドドナー患者の臨床薬剤反応性データを取得し、in vitro、in vivo、in patient データの整合性確認を行う。

#### 4. 研究成果

本研究では、消化器疾患組織由来オルガノイドを樹立し、バイオバンクとして国内外の研究者と共有することによって、研究代表者だけではなく、医学生物学研究的の向上に貢献した。本研究で構築されたオルガノイドバイオバンクは膵臓がん (Seino et al Cell Stem Cell 2018)、胃がん (Nanki et al Cell 2018)、内分泌細胞がん (Kawasaki et al Cell 2020)、いずれも国内外に学術的に高く評価された。

患者由来がんオルガノイドは既に疾患となった結果の状態しか評価できない。しかし、実際はヒト組織内の疾患形成動態を理解するのは技術的に極めて困難である。本研究ではこのようなボトルネックを克服するため、正常組織オルガノイドからゲノム編集技術によって人工的な疾患再現を試みた。正常組織オルガノイドのゲノム編集は効率が悪かったが、最適化した培地を開発することにより、飛躍的な効率改善につながった (Fujii Cell Stem Cell 2018)。新しいオルガノイドゲノム編集プロトコルを用い、胃がん (Nanki et al Cell 2018)、内分泌細胞がん (Kawasaki et al Cell 2020) など、いずれも前例のないヒト疾患再構築の成功となった。さらに、ヒト正常体組織細胞の染色体のエンジニアに世界で初めて成功し、Traditional Serrated Adenoma 大腸腫瘍の人工腫瘍モデルを確立した (Kawasaki et al Gastroenterology 2020)。このように、研究代表者は臨床患者組織由来オルガノイドと正常組織からのゲノム編集による疾患再現系を併用することによって、消化器疾患の理解を深め、総説としてまとめた (Fujii et al Gastroenterology, 2019, Fujii et al Nature Materials 2021)。

上述のがん研究に限らず、潰瘍性大腸炎および原発性胆管硬化症などの非腫瘍性消化器疾患の研究も行った。腸内細菌と大腸上皮オルガノイドの共培養系を確立し (Sasaki et al Gastroenterology 2020)、原発性胆管硬化症の腸内細菌に上皮傷害活性があることを見出した (Nakamoto et al Nature Microbiology 2019)。また、潰瘍性大腸炎の非腫瘍性上皮からクローン化したオルガノイドの遺伝子変異解析を行うことにより、非腫瘍性の体性遺伝子変異が集積することを発見した (Nanki et al Nature 2020)。さらに、ヒトオルガノイドの腸管同所移植技術を開発した (Sugimoto et al Cell Stem Cell 2018)。同技術を利用し、短腸症候群モデルラットの大腸を小腸に臓器置換する技術を開発し、再生医療モデルとして発表した (Sugimoto et al Nature 2021)。

5年間の本基盤研究の成果として、Nature2 報、Cell2 報を含む、高プロファイルジャーナルに責任著者として13報の論文を発表した。これらの研究は、さらなる研究の足掛かりとなり、国内外のヒト疾患研究を牽引しうる成果といえる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Toshimitsu Kohta, Takano Ai, Fujii Masayuki, Togasaki Kazuhiro, Matano Mami, Takahashi Sirirat, Kanai Takanori, Sato Toshiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Organoid screening reveals epigenetic vulnerabilities in human colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 605 ~ 614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-022-00984-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Chen Bob, McKinley Eliot T., Simmons Alan J., Ramirez-Solano Marisol A., Zhu Xiangzhu, Markham Nicholas O., Heiser Cody N., Vega Paige N., Rolong Andrea, Kim Hyeyon, Sheng Quanhu, Drewes Julia L., Zhou Yuan, Southard-Smith Austin N., Xu Yanwen, Niitsu Hiroaki, Kawasaki Kenta, Sato Toshiro, 他34名	4. 巻 184
2. 論文標題 Differential pre-malignant programs and microenvironment chart distinct paths to malignancy in human colorectal polyps	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 6262 ~ 6280.e26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2021.11.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Yachida Shinichi, Totoki Yasushi, Noe Michael, Nakatani Yoichiro, Horie Masafumi, Kawasaki Kenta, Nakamura Hiromi, Saito-Adachi Mihoko, Suzuki Masami, Takai Erina, Hama Natsuko, Higuchi Ryota, Hirono Seiko, Shiba Satoshi, Sato Toshiro, Kiyono Tohru, Shibata Tatsuhiro, 他25名	4. 巻 12
2. 論文標題 Comprehensive Genomic Profiling of Neuroendocrine Carcinomas of the Gastrointestinal System	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 692 ~ 711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2159-8290.CD-21-0669	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sugimoto Shinya, Kobayashi Eiji, Fujii Masayuki, Ohta Yuki, Arai Kazuya, Matano Mami, Ishikawa Keiko, Miyamoto Kentaro, Toshimitsu Kohta, Takahashi Sirirat, Nanki Kosaku, Hakamata Yoji, Kanai Takanori, Sato Toshiro	4. 巻 592
2. 論文標題 An organoid-based organ-repurposing approach to treat short bowel syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 99-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-03247-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Togasaki Kazuhiro, Sugimoto Shinya, Ohta Yuki, Nanki Kosaku, Matano Mami, Takahashi Sirirat, Fujii Masayuki, Kanai Takanori, Sato Toshiro	4. 巻 160
2. 論文標題 Wnt Signaling Shapes the Histologic Variation in Diffuse Gastric Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 823 ~ 830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2020.10.047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki Kenta, Toshimitsu Kohta, Matano Mami, Fujita Masashi, Fujii Masayuki, Togasaki Kazuhiro, Ebisudani Toshiki, Shimokawa Mariko, Takano Ai, Takahashi Sirirat, Ohta Yuki, Nanki Kosaku, Igarashi Ryo, Sugimoto Shinya, Kitagawa Yuko, Kanai Takanori, Nakagawa Hidewaki, Sato Toshiro 他18名	4. 巻 183
2. 論文標題 An Organoid Biobank of Neuroendocrine Neoplasms Enables Genotype-Phenotype Mapping	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1420 ~ 1435.e21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2020.10.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Masayuki, Sato Toshiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Somatic cell-derived organoids as prototypes of human epithelial tissues and diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Materials	6. 最初と最後の頁 156 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41563-020-0754-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Taku, Ishikawa Shun, Asano Jumpei, Yamamoto Hirona, Fujii Masayuki, Sato Toshiro, Yamamoto Kouhei, Kitagaki Keisuke, Akashi Takumi, Okamoto Ryuichi, Ohteki Toshiaki	4. 巻 22
2. 論文標題 Regulated IFN signalling preserves the stemness of intestinal stem cells by restricting differentiation into secretory-cell lineages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 919 ~ 926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-020-0545-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Nobuo, Miyamoto Kentaro, Maslowski Kendle M., Ohno Hiroshi, Kanai Takanori, Sato Toshiro	4. 巻 159
2. 論文標題 Development of a Scalable Coculture System for Gut Anaerobes and Human Colon Epithelium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 388 ~ 390.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2020.03.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki Kenta, Fujii Masayuki, Sugimoto Shinya, Ishikawa Keiko, Matano Mami, Ohta Yuki, Toshimitsu Kohta, Takahashi Sirirat, Hosoe Naoki, Sekine Shigeki, Kanai Takanori, Sato Toshiro	4. 巻 158
2. 論文標題 Chromosome Engineering of Human Colon-Derived Organoids to Develop a Model of Traditional Serrated Adenoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 638-651.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2019.10.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nanki Kosaku, Fujii Masayuki, Shimokawa Mariko, Matano Mami, Nishikori Shingo, Date Shoichi, Takano Ai, Toshimitsu Kohta, Ohta Yuki, Takahashi Sirirat, Sugimoto Shinya, Ishimaru Kazuhiro, Kawasaki Kenta, Sasaki Nobuo, Hibi Toshifumi, Kanai Takanori, Sato Toshiro 他4名	4. 巻 577
2. 論文標題 Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 254 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1844-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Masayuki, Clevers Hans, Sato Toshiro	4. 巻 156
2. 論文標題 Modeling Human Digestive Diseases With CRISPR-Cas9 Modified Organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 562 ~ 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2018.11.048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki Daisuke, Hasegawa Ayaka, Funato Yosuke, Tran Ha Nam, Mori Masayuki X., Mori Yasuo, Sato Toshiro, Miki Hiroaki	4. 巻 38
2. 論文標題 Cnnm4 deficiency suppresses Ca2+ signaling and promotes cell proliferation in the colon epithelia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3962 ~ 3969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0682-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamoto Nobuhiro, Sasaki Nobuo, Chu Po-Sung, Yoshimura Akihiko, Honda Kenya, Sato Toshiro, Kanai Takanori 他15名	4. 巻 4
2. 論文標題 Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Microbiology	6. 最初と最後の頁 492 ~ 503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41564-018-0333-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Shimokawa M, Ohta Y, Matano M, Seino T, Nishikori S, Ishikawa K, Kawasaki K, Togasaki K, Takahashi S, Sukawa Y, Ishida H, Sugimoto S, Kawakubo H, Kim J, Kitagawa Y, Sekine S, Koo BK, Kanai T, Sato T*	4. 巻 174
2. 論文標題 Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 856 ~ 869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2018.07.027	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujii Masayuki, Clevers Hans, Sato Toshiro	4. 巻 156
2. 論文標題 Modeling Human Digestive Diseases With CRISPR-Cas9-Modified Organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 562 ~ 576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.gastro.2018.11.048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujii Masayuki, Matano Mami, Toshimitsu Kohta, Takano Ai, Mikami Yohei, Nishikori Shingo, Sugimoto Shinya, Sato Toshiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Human Intestinal Organoids Maintain Self-Renewal Capacity and Cellular Diversity in Niche-Inspired Culture Condition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 787 ~ 793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.11.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 戸ヶ崎 和博, 佐藤 俊朗	4. 巻 36
2. 論文標題 【がんの幹細胞性の病理】 がん幹細胞の特性 がん幹細胞の可塑性 分化がん細胞からのリパータント	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 病理と臨床	6. 最初と最後の頁 1182-1187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 利光 孝太, 佐藤 俊朗	4. 巻 36
2. 論文標題 【動き始めたがんゲノム医療 深化と普及のための基礎研究課題】 (第4章)技術革新・創薬開発 リアルワールドとin vitroをつなぐモデル系 患者由来がんオルガノイドによる表現型駆動のがんゲノム研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2672-2675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 佐藤俊朗, 下川 真理子, 太田 悠木	4. 巻 35巻16号
2. 論文標題 【オルガノイド4.0時代 小さな臓器が拓く次世代研究のデザイン】 がんオルガノイド×Human Cancer Biology オルガノイドが切り拓く新しい大腸がん生物学	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1291-1296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 戸ヶ崎 和博, 佐藤 俊朗	4. 巻 264巻8号
2. 論文標題 【オルガノイド再生医学-ミニ臓器を作る挑戦と応用の可能性】 オルガノイド技術を活用した大腸癌研究のブレイクスルー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 674-678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Shinya, Sato Toshiro	4. 巻 1612
2. 論文標題 Establishment of 3D Intestinal Organoid Cultures from Intestinal Stem Cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 97-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-7021-6_7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Masayuki, Sato Toshiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Defining the role of Lgr5+ stem cells in colorectal cancer: from basic research to clinical applications	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genome Medicine	6. 最初と最後の頁 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13073-017-0460-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi Atsushi, Mikami Yohei, Miyamoto Kentaro, Kamada Nobuhiko, Sato Toshiro, Mizuno Shinta, Naganuma Makoto, Teratani Toshiaki, Aoki Ryo, Fukuda Shinji, Suda Wataru, Hattori Masahira, Amagai Masayuki, Ohyama Manabu, Kanai Takanori	4. 巻 20
2. 論文標題 Intestinal Dysbiosis and Biotin Deprivation Induce Alopecia through Overgrowth of Lactobacillus murinus in Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1513-1524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.07.057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mito Akiko, Nakano Yukiko, Saitoh Takako, Gouraud Sabine S S, Yamaguchi Yoshiki, Sato Toshiro, Sasaki Nobuo, Kojima-Aikawa Kyoko	4. 巻 28
2. 論文標題 Lectin ZG16p inhibits proliferation of human colorectal cancer cells via its carbohydrate-binding sites	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 21-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwx088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Tetsuya, Sato Toshiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Advancing Intestinal Organoid Technology Toward Regenerative Medicine	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 51-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2017.10.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Seino Takashi, Kawasaki Shintaro, Shimokawa Mariko, Tamagawa Hiroki, Toshimitsu Kohta, Fujii Masayuki, Ohta Yuki, Matano Mami, Nanki Kosaku, Kawasaki Kenta, Takahashi Sirirat, Sugimoto Shinya, Iwasaki Eisuke, Takagi Junichi, Itoi Takao, Kitago Minoru, Kitagawa Yuko, Kanai Takanori, Sato Toshiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell Niche Factor Dependence during Disease Progression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 454-467.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2017.12.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanaya Takashi, Sakakibara Sayuri, Jinnohara Toshi, Hachisuka Masami, Tachibana Naoko, Hidano Shinya, Kobayashi Takashi, Kimura Shunsuke, Iwanaga Toshihiko, Nakagawa Tomoo, Katsuno Tatsuro, Kato Naoya, Akiyama Taishin, Sato Toshiro, Williams Ifor R., Ohno Hiroshi	4. 巻 215
2. 論文標題 Development of intestinal M cells and follicle-associated epithelium is regulated by TRAF6-mediated NF- B signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 501-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20160659	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Yoshimasa, Nakaoka Toshiaki, Muramatsu Toshihide, Ojima Hidenori, Sukeda Aoi, Sugiyama Yuku, Uchida Ryohei, Furukawa Ryo, Kitahara Aya, Sato Toshiro, Kanai Yae, Saito Hidetsugu	4. 巻 8
2. 論文標題 Induction of differentiation of intrahepatic cholangiocarcinoma cells to functional hepatocytes using an organoid culture system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-21121-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Loomans CJ.M., Williams Giuliani N, Balak J, Ringnalda F, van Gurp L, Huch M, Boj SF., Sato Toshiro, Kester L, de Sousa Lopes SMC, Roost MS., Bonner-Weir S, Engelse MA, Rabelink TJ, Heimberg H, Vries RGJ, van Oudenaarden A, Carlotti F, Clevers H, de Koning EJP.	4. 巻 10
2. 論文標題 Expansion of Adult Human Pancreatic Tissue Yields Organoids Harboring Progenitor Cells with Endocrine Differentiation Potential	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 712-724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2018.02.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計22件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 Defining tumor histological evolution using organoid technology
3. 学会等名 The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 Modeling human colon cancer stem cells using organoid technology
3. 学会等名 IRB Barcelona BioMed Conference Stem Cells and Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 Modeling human gastrointestinal diseases using organoid technology
3. 学会等名 ASHBi Symposium 2021 “Human Development, Genetics and Evolution” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 Multimodal analysis of regeneration process in intestinal tissues
3. 学会等名 The 50th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 Deepening the understanding of gastrointestinal diseases using organoid technology
3. 学会等名 EMBO EMBL Symposium 2020 Organoids; Modelling Organ Development and Disease in 3D Culture (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤俊朗
2. 発表標題 Application of organoid technology to human gastrointestinal diseases
3. 学会等名 Cell Symposia : Engineering Organoids and Organs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤俊朗
2. 発表標題 4D-imaging of human colorectal cancer stem cells using organoid technology.
3. 学会等名 "The Origin of Cancer", 16th KEY SYMPOSIUM (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤俊朗
2. 発表標題 Modeling of gastrointestinal disease using organoids.
3. 学会等名 "Intestinal organoids", 17th Copenhagen Bioscience Conferences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤俊朗
2. 発表標題 オルガノイドによる消化器がんの生物学的な理解
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 Evolving roles of organoids in human disease biology.
3. 学会等名 Avison Biomedical Symposium 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 MODELING COLORECTAL CANCER USING CRISPR-CAS9-MEDIATED ENGINEERING OF HUMAN INTESTINAL ORGANIDS.
3. 学会等名 DDW2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 DISEASE MODELING OF GASTROINTESTINAL CANCERS USING ORGANIDS.
3. 学会等名 ISSCR2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤俊朗
2. 発表標題 モーニングレクチャー「がんのオルガノイド研究」
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤俊朗
2. 発表標題 コアシンポジウム「治療標的としてのがん幹細胞の位置付け」
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤俊朗
2. 発表標題 オルガノイドが切り拓く新しいヒトがん生物学
3. 学会等名 第11回つくばがん研究会つくばキャンサーリサーチアリーナ（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 Understanding cancer stem cells and their niche environments using organoid.
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 The application of organoids to cancer research.
3. 学会等名 第76回日本癌学会総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 Lineage Tracing of Human Colon Organoids Visualizes Self-Renewal of LGR5+ Stem Cells in Tissue Environments.
3. 学会等名 16th Surugadai International Symposium & Joint Usage/Research Program of Medical Research Institute International Symposium （招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤俊朗
2. 発表標題 オルガノイドが切り拓く再生医学
3. 学会等名 再生医療産業化フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 Modeling Normal and Cancer Stem Cells using Organoids.
3. 学会等名 The 2nd JSPS-NUS Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤俊朗
2. 発表標題 オルガノイドを用いた細胞系譜解析によるヒト正常大腸幹細胞挙動の可視化
3. 学会等名 第17回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiro Sato
2. 発表標題 The evolving roles of organoids in disease biology.
3. 学会等名 CDB Symposium 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Vanderbilt University Medical Center			
デンマーク	University of Copenhagen			