

—特集 [生命の階層を可視化・操作する最先端技術：神経科学が切り拓くバイオイメージングと疾患研究の新展開 (7)]—



発生から疾患までを再現する

ヒトオルガノイドモデル

佐藤 卓

日本医科大学大学院医学研究科代謝・栄養学分野

はじめに

オルガノイド培養技術は、近年の生命科学・再生医療・創薬研究における重要な技術的進展の一つであり、ヒトの発生機構の解明や疾患モデリング、個別化医療への応用に大きなインパクトを与えている。オルガノイドは、胚性幹細胞 (ESC) や誘導多能性幹細胞 (iPSC)、成体組織由来の幹/前駆細胞、さらには患者腫瘍細胞から、培養下で自己組織化的に形成される臓器様三次元構造体であり、組織特異的な細胞多様性、空間的配列、そして一定程度の機能性 (代謝活性、分泌、電気的応答など) を *in vitro* で再現する特徴を持つ。従来の二次元培養系や動物モデルでは再現が困難であったヒト特有の発生現象や病態、たとえばヒト大脳皮質に特有の細胞系列、肝臓の機能的層構造、腫瘍のクローン多様性と薬剤反応性の個人差などは、オルガノイドを用いることによりヒト細胞レベルで直接解析できるようになった。筆者も研究に用いている患者由来腫瘍オルガノイド (patient-derived tumor organoid; PDO) は、原発腫瘍のゲノム変異や組織学的性状を高精度で保持し、薬剤応答性の予測に資する前臨床モデルとして注目されている。また、ヒトPSC由来脳オルガノイドは、脳の発生過程を模倣することで神経科学研究に新たな実験系を提供し、遺伝的背景に基づく神経発達の個人差や神経毒性因子に対する感受性評価への応用可能性が示されている。

本総説ではまず、オルガノイド技術の歴史的展開を概説し、次に主要臓器 (本稿では脳・肝・腎・心) を対象とした発生再現モデルの進展について紹介する。さらに、疾患モデル (特にがん、遺伝病、感染症) としての実用性と限界を論じ、最後に臨床応用に向けた展望と研究上の課題を総括する。

1. オルガノイドモデル確立の歴史

オルガノイド研究の転換点は、2009年にSatoらがマウス腸管上皮幹細胞をマトリゲルに包埋し、EGF、

Noggin, R-spondin (ENR) を含む培地で三次元培養することで、腸のクリプトー絨毛様構造を再現する腸オルガノイドを確立したことにある¹。これに先立つ2007年の報告では、同グループが小腸および大腸上皮組織の幹細胞マーカーとしてLGR5を同定しており²、2009年の成果は、単一のLGR5幹細胞から腸管上皮組織全体の三次元構造が自己組織化的に形成され得ることを初めて実証した点で画期的であった。

この概念的ブレイクスルーを基盤に、マウスおよびヒトの多様な上皮組織からオルガノイドモデルが次々と樹立され、オルガノイド培養技術が特定臓器に限定されない、臓器横断的かつ種横断的な三次元培養プラットフォームであることが示された²。さらに2011年には、Satoらがこの技術を患者腫瘍組織に応用し、PDOを確立した³。以降、前立腺がん⁴、膵臓がん⁵、肝臓がん⁶、乳がん⁷、直腸がん⁸など、さまざまながん種でPDOが作製され、原発腫瘍の遺伝学的特徴、組織学的性質、薬剤応答性を高精度で保持することが示された。これにより、従来の二次元培養系では解析が困難であった腫瘍内のクローン多様性を *in vitro* で解析可能となり、創薬研究や個別化医療への応用が大きく前進した。

一方、ヒト多能性幹細胞 (ESC および iPSC) 由来の自己組織化系は、成体幹細胞由来オルガノイドとは異なり、胚発生過程そのものを *in vitro* で再構築するアプローチとして発展した。特に、脳や心臓のように発生過程が複雑で高次構造を有する臓器において、ヒトPSC由来オルガノイドは発生過程の再現・追跡を可能にする強力なモデルとなっている。

このように、2009年のSatoらの研究に端を発したオルガノイド研究は、培養技術の進歩とシングルセルRNAシーケンスや空間オミクス解析などの新たな解析技術の進展と相まって、ヒト組織の発生や疾患形成機構を解明するための基盤技術へと発展してきた。もはやオルガノイドは単なる培養モデルにとどまらず、

発生生物学, 疾患研究, 創薬研究を横断的に接続する実験系として位置づけられつつある。

2. 発生を再現するモデルとしてのオルガノイド

2-1) 脳オルガノイド

ヒト脳オルガノイド研究の端緒となったのは, Lancasterらによる2013年の報告である⁹。彼らはヒト多能性幹細胞を低濃度bFGF存在下で三次元凝集させ, その後, 神経誘導培地へ移行させることで, 自己組織化により多領域を含む大脳様組織を形成させた。SMAD阻害剤を用いない自発的分化法を採用し, スピニングバイオリクターを導入することで栄養供給を改善し, 発達した神経上皮様構造を長期間維持できる培養系を確立した点が特徴である。形成されたオルガノイドには, 脳室様腔を囲む極性を持つ放射状グリア様細胞層が出現し, ヒト特異的な外側脳室下帯(oSVZ)様領域およびouter radial glia(oRG)の存在も確認された。さらに, 小頭症患者由来iPS細胞を用いて神経上皮幹細胞の減少と早期分化を再現し, ヒト疾患モデルとしての有用性を示した。一方で, 領域形成はランダムで層構造も未成熟であるなど, 組織再現性と成熟度に課題が残された。

これらの課題に対し, Quadratoら¹⁰およびBireyら¹¹は, オルガノイド内にどのような細胞型が存在し, 機能的神経回路が形成されるのかを詳細に解析した。Quadratoらが改良した自己組織化プロトコルでは, 長期培養が可能となり, 8万細胞以上のシングルセルRNAシーケンズ解析から多様な脳領域由来細胞の存在を同定した。電子顕微鏡解析ではヒト胎児皮質に匹敵するシナプス密度が確認され, 協調的発火活動や光応答性も観察されるなど, 機能的ネットワーク形成が示唆された。一方でバッチ間差が大きいことも明らかとなった。これに対しBireyらは, 腹側および背側前脳スフェロイドを作製し融合させることで, 介在ニューロンの移動と回路統合を再現し, Timothy症候群iPS細胞を用いた疾患モデルにも応用可能であることを示した。

オルガノイド間で観察される細胞組成や分化状態のばらつきという課題に対し, Velascoら¹²は背側前脳特異的分化プロトコルを最適化した。16万細胞を超えるシングルセルRNAシーケンズ解析の結果, 21個体由来オルガノイドの95%において, ほぼ同一の細胞型構成と分化進行パターン(trajecory解析による)が再現されることが示された。さらに, 異なる幹細胞株間でも一貫した結果が得られ, 観察されるバリエーションはヒト胎児脳サンプル間にみられる生理的差異

と同程度であった。これらの成果は, ヒト皮質の複雑な細胞多様性が安定的に再現可能であることを示し, 疾患研究や発生機構解明に向けた再現性の高い基盤技術の確立につながった。

さらに, Antón-Bolañosらは複数のドナー由来オルガノイド細胞を再集合させ, 一つの三次元構造体内で共発生させる“Brain Chimeroids”と呼ばれる多ドナー脳オルガノイドモデルを構築した。このモデルにより, 異なる個体背景に由来する神経発達過程の差異や, 神経発達に影響を与える因子に対する感受性の違いを明確に評価できることが示された¹³。

一方で, 脳オルガノイドは感覚入力や行動に関連する神経回路との接続を欠くため, 活動依存的な成熟や高次神経回路の形成が十分に進行しない。この点は, in vivoにおける脳発達との本質的な相違点である。この課題に対し, Revahらはヒト皮質オルガノイドを発達期の新生児ラット脳へ移植する異種移植モデルを開発した。生体脳の環境を利用することで, ヒト神経細胞は宿主の神経回路形成に自然に組み込まれ, 培養下では得られない成熟が促される。実際, 移植後のオルガノイド由来ニューロンは, 形態や電気生理学的特性のいずれにおいても高い成熟度を示し, 視床皮質入力や皮質間入力を受け取るなど, 宿主ラットの神経回路と機能的に連結していることが確認された。さらに, ヒト神経細胞を光遺伝学的に刺激することで報酬行動が誘導され, ヒト由来神経回路が宿主の行動制御に関与し得ることが示された。

この異種移植モデルにより, 脳オルガノイドは単なるin vitro発生モデルから, 生体内で成熟した神経回路機能を評価できる実験系へと発展した。ヒト脳発生や神経疾患を回路レベルで理解するための新たなツールとして期待される¹⁴。

2-2) 肝臓オルガノイド

肝臓分野では, ヒト多能性幹細胞から肝細胞や胆管構造を含む肝様組織を誘導する技術が発展してきた。Koikeら¹⁵は, ヒト多能性幹細胞から前腸および中腸スフェロイドをそれぞれ誘導し, 両者を融合させることで前腸—中腸境界を三次元培養下に再構築した。融合境界部では追加の外因性パターンニング因子を加えることなく肝胆膵(HBP)前駆領域が出現し, 肝芽様構造, 胆道系譜, 膵系譜が連続的に分化・形態形成する過程が再現された。本研究は, 境界組織間相互作用に基づくヒト肝胆膵発生の統合モデルを確立した先駆的研究である。

肝臓では, 門脈域から中心静脈に向かって代謝機能

の異なる肝細胞が層状に配列しており、この空間的機能分化は Zonation (機能的層構造) と呼ばれる。しかし、これまでに Takebe らを含む複数のグループが確立してきた iPSC 由来肝臓オルガノイドでは、生体肝臓にみられる明瞭な空間的 Zonation 構造の再現は十分には達成されていなかった。これに対し、Reza らが最近報告した multi-zonal liver organoid (mZ-HLO) は、肝臓が示す空間的機能分化、とりわけ Zonation に基づく代謝特性の差を一部再現し得ることを示した。本モデルは、薬物代謝評価や毒性試験、さらには肝疾患の病態解析におけるモデル精度の向上に寄与する可能性がある¹⁶。

2-3) 腎臓オルガノイド

Takasato ら¹⁷ は、ヒト iPSC 細胞からヒト腎発生を模倣した三次元腎臓オルガノイドを作製する手法を確立した。腎臓は複数の前駆細胞系統の相互作用によって形成されるため分化誘導が困難であったが、本研究ではネフロンを形成する後腎形成間葉と集合管系を形成する尿管芽上皮という二つの主要前駆細胞を適切な比率で同時誘導することに成功した。

胚発生的知見に基づき、Wnt シグナルへの曝露時間の違いが細胞運命を規定することを応用し、さらに FGF 刺激を段階的に加えることで分化プロトコルを最適化した。得られた細胞を三次元培養し再度 Wnt 刺激を加えると自己組織化が起こり、ネフロン様構造および集合管様構造が形成された。ネフロン様構造にはボウマン嚢様構造や近位・遠位尿細管様構造が認められ、間質細胞や血管前駆細胞も含まれていた。遺伝子発現は第一三半期胎児腎に類似し、トレーサー分子の取り込みも確認されたことから、一定の機能的成熟が示唆された。

ただし得られた構造は完全な腎臓ではなく、髄質構造や成熟したヘンレ係蹄、尿路への接続などは再現されていない。それでも本オルガノイドはヒト腎発生の *in vitro* モデルとして重要であり、疾患モデリングや薬剤性腎障害評価への応用が期待される。

2-4) 心臓オルガノイド

心臓オルガノイド分野では、2021 年頃から複数のグループが、ヒト多能性幹細胞から作製された拍動する心臓オルガノイドモデルを報告している¹⁸⁻²²。これらのオルガノイドは心筋細胞を含む三次元心臓様組織を形成し、自発的収縮や電気生理学的活動を示す点で大きな進展であった。しかし、誘導された心筋細胞が発生過程のどの前駆細胞集団に由来するののかは十分に整理

されておらず、細胞の正確なアイデンティティや機能的特性も必ずしも明確ではなかった。そのため、心房・心室サブタイプの比率や細胞集団の不均一性を制御することが難しく、*in vitro* で形成された構造を *in vivo* の心臓発生と厳密に対応づけるには限界があった。

これに対し、Schmidt ら²³ は、心臓発生における Activin/Nodal, WNT, BMP, レチノイン酸などのシグナルの時期および濃度を精密に制御することで、first heart field (FHF), anterior second heart field (aSHF), posterior second heart field (pSHF) に対応する前駆細胞サブセットを効率的に誘導し、それらを統合した multi-chamber cardioid プラットフォームを構築した。本モデルでは、右心室・左心室、心房、流出路、房室管といった主要心区画に相当する構造が形成され、各区画は *in vivo* 様の遺伝子発現プロファイルおよび形態学的特徴を示した。さらに、複数区画は共通腔を共有しつつ機能的に連結され、区画間の信号伝達や収縮伝播の協調が再現された。加えて本プラットフォームは、発生期におけるシグナル制御と収縮活動の統合機構の解析のみならず、遺伝子変異、催奇形因子、薬剤による区画特異的異常の解明にも応用可能であることが示された。

3. 疾患を再現するモデルとしてのオルガノイド

3-1) 患者由来がんオルガノイドモデル

がんは、患者間 (inter-patient) および腫瘍内 (intra-tumor) の二重の異質性を有するため、治療反応を画的に予測することが困難である。従来の二次元がん細胞株や古典的動物モデルでは、各患者腫瘍の遺伝的背景や組織学的特徴を十分に反映することは難しかった。これに対し、患者由来腫瘍オルガノイド (PDTO) は、腫瘍のゲノム変異や組織構築を高い忠実度で保持し、比較的短時間で樹立可能であることから、個別化医療の基盤および前臨床創薬プラットフォームとして注目されている。

2011 年の Sato らによる PDTO モデル樹立以降、さまざまながん種においてオルガノイドバイオバンクが構築され、複数患者腫瘍の比較解析により新たながんの性状や脆弱性が明らかにされている²⁴。筆者らも多数の舌がんおよび食道扁平上皮がん患者由来 PDTO を樹立し、原発腫瘍との組織学的類似性や主要ドライバー変異の保存などゲノム学的整合性を確認してきた。これらのモデルを用いた研究により、化学療法剤に対する感受性が患者由来オルガノイド間で大きく異なること、さらに抵抗性フェノタイプと相関する遺伝子発現プロファイルを同定することが可能となった^{25,26}。

PDTOが臨床反応を予測する可能性は、van de Weteringらの大腸がんオルガノイドバイオバンク解析²⁷、Yaoらの直腸がんオルガノイドを用いた術前化学放射療法(NACR)効果予測(推定精度約84%)⁸、OoftやMoらによる転移性大腸がんでの化学療法感受性と臨床成績の相関解析^{28,29}など、複数の独立研究でも示されている。

一方で、PDTOを臨床応用するには課題も多い。まずターンアラウンドタイムであり、術前・術後補助療法の意思決定に間に合わせるには、検体採取から薬剤感受性データ取得まで数週間以内に短縮する必要があるが、現状では困難である。次に標準化の問題であり、樹立条件や培地条件、評価指標(感受性・抵抗性の判断基準)の統一が求められる。さらに腫瘍微小環境の欠落も課題である。PDTO単独では、免疫治療の効果予測は不可能であり、自家末梢血単核細胞(PBMC)や腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、線維芽細胞、内皮細胞との共培養が必要となる。しかし、これらを忠実に再現できるか、培養系の標準化や再現性の確保など、多くの課題が依然として残されている。

3-2) 遺伝病モデル

オルガノイドは、遺伝性疾患の表現型をヒト細胞レベルで再現できる点で特に有用である。例えば、 α 1-アンチトリプシン(A1AT)欠乏症は、変異型A1ATタンパク質が肝細胞内に異常蓄積することによって発症する疾患であり、肝オルガノイドを用いた研究では、患者由来オルガノイドにおいてこの異常蓄積と、それに伴う分子・細胞応答がin vitroで再現されることが示された³⁰。

さらに、オルガノイド培養系ではCRISPR/Cas9を用いた遺伝子修復が可能であることも示されている。実際に、嚢胞性線維症患者由来の腸上皮幹細胞オルガノイドにおいて、原因遺伝子の修復が行われ、機能回復が確認されたことが報告されている³¹。このように、患者由来オルガノイドとゲノム編集技術を組み合わせることで、遺伝子変異と表現型との因果関係を直接検証することが可能となる。

3-3) 感染症モデル

オルガノイドはヒト組織の構造的・機能的特徴を保持するため、病原体-宿主相互作用におけるヒト特異的側面を解析する上で極めて有用なモデルである。特に、ヒト以外の動物種には感染しない、あるいは感染効率が著しく低い病原体が多数存在することから、これらの感染機構を正確に検証するにはヒト由来の培養

モデルが不可欠である。

例えば、ヒト胃上皮オルガノイドを用いたHelicobacter pylori感染モデルは、感染に伴う上皮応答や炎症シグナルを直接観察可能とし、感染機構の理解を深化させた³²。また、脳オルガノイドを用いたZikaウイルス感染研究では、妊娠期感染による胎児の神経前駆細胞の枯渇と小頭症発症の機序が明らかになった³³。さらに、SARS-CoV-2感染研究では、気道・肺胞オルガノイドがウイルスの細胞指向性の解析や抗ウイルス薬スクリーニングに応用された³⁴。

これらの成果は、従来の動物モデルや二次元培養系では種差や組織構築の違いにより十分に再現できなかったヒト特異的感染状態を、三次元ヒト組織レベルで再構築可能であることを示している。

おわりに

オルガノイド培養技術は、ヒトの発生や疾患をin vitroで再現できる強力な研究基盤であり、基礎研究と臨床応用をつなぐ重要な役割を担う可能性がある。一方で、現時点ではいくつかの課題も残されている。具体的には、培養条件の標準化が十分でないことによるバッチ間のばらつき、細胞レベルの機能的成熟度の限界、血管系や免疫系、神経支配の欠如などが挙げられ、これらは再現性や生理的妥当性を制限する要因となっている。また、品質評価基準の未整備や施設間差も、臨床応用を進める上での重要な課題である。これらの課題を克服するためには、バイオエンジニアリング技術の導入や培養系の標準化、人工細胞外基質の開発、自動化技術の活用、さらには国際的な連携と指針整備が重要である。

こうした技術的課題が残る一方で、オルガノイドはすでに疾患特異的モデルとして臨床応用を視野に入れた研究段階にある。筆者らが取り組んできたPDTO研究はその具体例であり、腫瘍の個別性を反映したモデルを活用することで、治療戦略の最適化に資する可能性が検証されている。今後は臨床試験との連携を通じて実臨床への応用を進めることが求められ、オルガノイド培養技術は医学研究を前進させる基盤技術としてさらに発展が期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文献

1. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, et al.: Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. Nature 2009; 459: 262-265.

2. Kim J, Koo BK, Knoblich JA: Human organoids: model systems for human biology and medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2020; 21: 571–584.
3. Sato T, Stange DE, Ferrante M, et al.: Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium. *Gastroenterology* 2011; 141: 1762–1772.
4. Gao D, Vela I, Sboner A, et al.: Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. *Cell* 2014; 159: 176–187.
5. Boj SF, Hwang CI, Baker LA, et al.: Organoid models of human and mouse ductal pancreatic cancer. *Cell* 2015; 160: 324–338.
6. Broutier L, Mastrogianni G, Verstegen MM, et al.: Human primary liver cancer-derived organoid cultures for disease modeling and drug screening. *Nat Med* 2017; 23: 1424–1435.
7. Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al.: A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity. *Cell* 2018; 172: 373–386.e10.
8. Yao Y, Xu X, Yang L, et al.: Patient-Derived Organoids Predict Chemoradiation Responses of Locally Advanced Rectal Cancer. *Cell Stem Cell* 2020; 26: 17–26.e6.
9. Lancaster MA, Renner M, Martin CA, et al.: Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature* 2013; 501: 373–379.
10. Quadrato G, Nguyen T, Macosko E, et al.: Cell diversity and network dynamics in photosensitive human brain organoids. *Nature* 2017; 545: 48–53.
11. Birey F, Andersen J, Makinson C, et al.: Assembly of functionally integrated human forebrain spheroids. *Nature* 2017; 545: 54–59.
12. Velasco S, Kedaigle AJ, Simmons SK, et al.: Individual brain organoids reproducibly form cell diversity of the human cerebral cortex. *Nature* 2019; 570: 523–527.
13. Antón-Bolaños N, Faravelli I, Faits T, et al.: Brain Chimeroids reveal individual susceptibility to neurotoxic triggers. *Nature* 2024; 631: 142–149.
14. Revah O, Gore F, Kelley KW, et al.: Maturation and circuit integration of transplanted human cortical organoids. *Nature* 2022; 610: 319–326.
15. Koike H, Iwasawa K, Ouchi R, et al.: Modelling human hepato-biliary-pancreatic organogenesis from the foregut-midgut boundary. *Nature* 2019; 574: 112–116.
16. Reza HA, Santangelo C, Iwasawa K, et al.: Multi-zonal liver organoids from human pluripotent stem cells. *Nature* 2025; 641: 1258–1267.
17. Takasato M, Er PX, Chiu HS, et al.: Kidney organoids from human iPSCs contain multiple lineages and model human nephrogenesis. *Nature* 2015; 526: 564–568.
18. Drakhlis L, Biswanath S, Farr CM, et al.: Human heart-forming organoids recapitulate early heart and foregut development. *Nat Biotechnol* 2021; 39: 737–746.
19. Feng W, Schriever H, Jiang S, et al.: Computational profiling of hiPSC-derived heart organoids reveals chamber defects associated with NKX2-5 deficiency. *Commun Biol* 2022; 5: 399.
20. Volmert BD, Ming Y, Ball KA, et al.: Self-assembling human heart organoids for the modeling of cardiac development and congenital heart disease. *Nat Commun* 2021; 12: 5142.
21. Silva AC, Matthys OB, Joy DA, et al.: Co-emergence of cardiac and gut tissues promotes cardiomyocyte maturation within human iPSC-derived organoids. *Cell Stem Cell* 2021; 28: 2137–2152.e6.
22. Meier AB, Zawada D, De Angelis MT, et al.: Epicardioid single-cell genomics uncovers principles of human epicardium biology in heart development and disease. *Nat Biotechnol* 2023; 41: 1787–1800.
23. Schmidt C, Deyett A, Ilmer T, et al.: Multi-chamber cardioids unravel human heart development and cardiac defects. *Cell* 2023; 186: 5587–5605.e27.
24. Xie X, Li X, Song W: Tumor organoid biobank-new platform for medical research. *Sci Rep* 2023; 13: 1819.
25. Sase M, Sato T, Sato H, et al.: Comparative analysis of tongue cancer organoids among patients identifies the heritable nature of minimal residual disease. *Dev Cell* 2025; 60: 396–413.e6.
26. Nakagawa S, Sato T, Ohashi E, et al.: An organoid library of human esophageal squamous cell carcinomas (ESCCs) uncovers the chemotherapy-resistant ESCC features. *Commun Biol* 2025; 8: 507.
27. van de Wetering M, Francies HE, Francis JM, et al.: Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. *Cell* 2015; 161: 933–945.
28. Ooft SN, Weeber F, Dijkstra KK, et al.: Patient-derived organoids can predict response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *Sci Transl Med* 2019; 11: eaay2574.
29. Mo S, Tang P, Luo W, et al.: Patient-Derived Organoids from Colorectal Cancer with Paired Liver Metastasis Reveal Tumor Heterogeneity and Predict Response to Chemotherapy. *Adv Sci (Weinh)* 2022; 9: e2204097.
30. Huch M, Gehart H, van Boxtel R, et al.: Long-term culture of genome-stable bipotent stem cells from adult human liver. *Cell* 2015; 160: 299–312.
31. Schwank G, Koo BK, Sasselli V, et al.: Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell* 2013; 13: 653–658.
32. Bartfeld S, Bayram T, van de Wetering M, et al.: In vitro expansion of human gastric epithelial stem cells and their responses to bacterial infection. *Gastroenterology* 2015; 148: 126–136.e6.
33. Qian X, Nguyen HN, Song MM, et al.: Brain-Region-Specific Organoids Using Mini-bioreactors for Modeling ZIKV Exposure. *Cell* 2016; 165: 1238–1254.
34. Pei R, Feng J, Zhang Y, et al.: Host metabolism dysregulation and cell tropism identification in human airway and alveolar organoids upon SARS-CoV-2 infection. *Protein Cell* 2021; 12: 717–733.

(受付：2026年2月13日)

(受理：2026年2月13日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。