

佐藤 俊朗 博士
略歴と研究業績

2025 年 11 月

公益財団法人 武田科学振興財団

さとう としろう
佐藤 俊朗 博士 略歴

学歴・職歴

1997 年 3 月	慶應義塾大学医学部 卒業
1997 年 4 月	慶應義塾大学病院 内科研修医
1999 年 4 月	慶應義塾大学大学院 医学研究科入学
2003 年 3 月	慶應義塾大学大学院 医学研究科 単位取得退学
2003 年 4 月	慶應義塾大学病院 消化器内科 専修医
2004 年 9 月	慶應義塾大学医学部 COE 特別研究員
2005 年 9 月	東京電力病院 消化器内科 医員
2006 年 4 月	Stowers 研究所（米国）博士研究員
2007 年 7 月	Hubrecht 研究所（オランダ）博士研究員
2011 年 4 月	慶應義塾大学医学部 内科学（消化器） 特任助教
2011 年 7 月	慶應義塾大学医学部 内科学（消化器） 特任講師
2013 年 4 月	慶應義塾大学医学部 内科学（消化器） 特任准教授
2016 年 4 月	慶應義塾大学医学部 内科学（消化器） 准教授
2018 年 11 月	慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念講座(オルガノイド医学) 教授
2023 年 4 月	慶應義塾大学医学部 医化学 教授（現在に至る）
2023 年 10 月	国立研究開発法人 科学技術振興機構 ERATO 佐藤オルガノイドデザインプロジェクト 研究総括（現在に至る）



受賞歴

2012 年	文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2016 年	日本医師会医学研究奨励賞
2017 年	井上學術賞
2018 年	日本學術振興会賞
2018 年	日本学士院學術奨励賞
2020 年	持田記念學術賞
2023 年	小林賞
2019-24 年	Highly Cited Researchers (Clarivate Analytics 社)

佐藤 俊朗 博士 研究略歴

オルガノイド培養の開発

佐藤俊朗博士は 1997 年に慶應義塾大学医学部を卒業し、内科学教室をローテートする研修医として研鑽を積んだ。1999 年に内科学（消化器）に入局し、臨床と研究を並行して進めた。入局と同時に大学院に入学し、石井裕正教授を指導教授とし、炎症性腸疾患研究の第一人者である日比紀文教授、渡辺守助教授、金井隆典講師の指導を受けた。研究では炎症性腸疾患の腸粘膜を用いて免疫状態を解析した。しかし、慢性炎症の「結果」は説明できても、病気の「原因」に迫るには不十分であると痛感した。

原因に迫るためには、「正常から病気が生じる過程」をつくり出す必要がある。しかし、マウスの炎症性腸疾患モデルは臨床現場の患者とは大きな乖離があった。日比教授の研究室では「ヒトのサンプルを用いた研究をする」ことの重要性が強調されていたので、ヒト腸管組織、さらには慢性炎症や炎症性腸疾患の状態を再現することが課題となる。しかし炎症粘膜では多様な免疫細胞が複雑に相互作用し、線維芽細胞や上皮細胞も絡むため、因果関係に迫る研究は極めて困難に思われた。そこで佐藤博士は研究対象を「上皮細胞」に絞る決断をした。理由は 2 つあった。第一に、当時注目を集め始めていた幹細胞・再生研究の分野に惹かれていたこと。第二に、上皮細胞は少数の遺伝子変異で多様な疾患を引き起こすため、原因を追究しやすいと考えたことである。いずれも楽観的な見込みであったが、挑戦できるのは若さの特権であった。

神経幹細胞研究の第一人者である岡野栄之教授の生理学教室に移り、腸管上皮の培養研究を開始した。当時、腸管上皮の長期培養は誰一人成功しておらず、世界的に“不可能”とされていた課題であった。岡野教授の研究室で神経幹細胞の初代培養であるニューロスフェア培養技術を学んだ。ニューロスフェア法は乳腺上皮細胞にも応用されていたことから、腸管上皮も同様に培養できると期待したが、結果は伴わなかった。出口が見えない中で米国へ留学するも明確な成果は得られず、数年が過ぎた。キャリアとして背水の陣の状況で、腸管上皮幹細胞研究で世界の先端を走る Hubrecht 研究所の Hans Clevers 博士の研究室に博士研究員として加わることとなった。

Clevers 研究室はほとんどの研究者が遺伝子改変マウスの作成に従事していた。その中で佐藤博士は、独自に培養研究を続けた。佐藤博士は Hubrecht 研究所では初めてのアジア人ポスドクであり、しかも誰も成功したことがない腸管上皮初代培養に挑むという、孤高ともいえる存在であった。そのような挑戦の中、何度培養を試みても結果は「何も生えませんでした」で終わる日々が続いた。万事休すと思う中、2008 年、ついに腸管上皮幹細胞の培養に成功し、2009 年にはマウス小腸オルガノイドに関する論文を Nature 誌に発表した。この成果は幹細胞研究の常識を覆し、世界に新しい技術領域を切り拓くものとなった。

ヒト疾患研究の展開

2011 年 4 月、佐藤博士は慶應義塾大学医学部消化器内科に復帰し、新しいラボを立ち上げた。日比紀文教授や金井隆典教授の経済的・人的支援を受け、原点に立ち返って「ヒトサンプルを用いた研究」を開始した。患者由来検体を用いたオルガノイド研究を進めるとともに、ゲノム編集法の応用にも注力した。研究室は遺伝子導入法を試行錯誤し、効率を最大化することに成功した。その成

果として、大腸がんドライバー遺伝子を複数導入した世界初のヒト大腸発がんモデルを樹立した。さらに大腸がん、胃がん、膵がんなど多様な患者検体からオルガノイドを樹立し、がんごとに増殖因子依存性が異なることを明らかにした。これにより、これまで病理像や遺伝子変異パターンで理解されていた「がんの多様性」が、細胞生物学的にも再定義できることを示した。

疾患生物学の深化

2018年、佐藤博士は慶應義塾大学医学部 坂口光洋記念講座・オルガノイド医学の教授に就任し、より幅広いヒト疾患組織を対象とした研究を推進した。多様なバックグラウンドを持つ大学院生を受け入れ、それぞれの強みや関心を活かした研究を展開させた。その成果として、炎症性腸疾患患者の大腸上皮に蓄積する新規体性変異の同定、短腸症候群に対する再生医療アプローチの開発、稀少がんである神経内分泌がんの発がんメカニズム解明、ヒト大腸がん幹細胞の機能的実証などを相次いで発表し、Nature、Cell 誌に次々と掲載された。これらの研究は一見異なるテーマに見えるが、すべて「幹細胞ニッチ」の概念に基づくものである。すなわち「ヒトの消化器組織幹細胞は長年にわたりゲノム・エピゲノム変化を蓄積し、個体ごとに異なる環境への応答（疾患形質）を示す」という疾患生物学を提示した。

新たな展開

2023年には慶應義塾大学医学部医化学教室の教授に就任し、同年 ERATO 研究総括にも選出された。また、2022年から慶應義塾大学の世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）-Bio2Q センターが始まり、佐藤博士は副拠点長としてヒト生物学-微生物叢-量子計算の研究に参画することとなった。こうした転機の中、佐藤博士の研究は「病気を模倣するモデル」から「新しい組織を創り出すデザイン」へとさらに挑戦的な課題を掲げる。従来のニッチ因子にとどまらず、炎症性サイトカインを活用してヒト肝細胞オルガノイドを樹立し、これまで困難とされていた成熟肝細胞の培養と代謝機能再現に成功した。さらに肝不全モデルでの再生治療効果も実証し、次世代再生医療への扉を開いた。現在は肝臓に限らず、多様な臓器に対して「オルガノイドデザイン」の応用を進めており、細胞の潜在能力を引き出すことで、新しい生命科学の地平を切り拓くとともに、医療に還元できる新しい可能性を追求している。

このように、佐藤博士は自ら生み出したオルガノイド技術を駆使し、新しい医学研究の潮流を生み出してきた。その医学的、社会的な波及力は極めて大きい。さらに佐藤博士は、日本の若手研究者の指導者としても卓越した手腕を発揮しており、将来の日本の科学研究、医学研究を牽引することが期待される。

研究業績概要

「微小環境ニッチによる組織幹細胞制御機構の理解と応用」

概要

私たちの身体は、細胞から組織・器官・臓器へと階層的に構築されている。どの組織や臓器も、肉眼や顕微鏡で観察すると極めて類似した形態を示し、その形態は機能と密接に結びついている。そのため病理学では、形態の乱れを手がかりに疾患を診断し、異常のパターンによって疾患の種類を定義してきた。生体組織が一定の形態を保つのは、その設計図であるゲノムやエピゲノムに規定されるためである。従来の疾患研究は、遺伝子を欠損させたマウスを作り、疾患に類似した組織構造や機能の異常を再現することによって疾患の原因を理解してきた。しかし、遺伝子異常がどのように組織の乱れを引き起こすかについては、病理組織などの結果から推測するしかない。佐藤博士の研究の出発点は、結果から細胞の振る舞いを推測するのではなく、正常状態から疾患に至る過程をリアルタイムで直接観察したいという強い探究心にあった。その実現のために、単一細胞から組織を再構成できるオルガノイド技術を開発し、組織形成のダイナミクスを直接観察することに成功した。さらに、正常組織が秩序だった階層構造をつくり安定して維持する仕組みを解明し、疾患組織においては構造の乱れが病理像や機能異常、さらには全身疾患へとつながることを明らかにした。そして現在、これらの知見を基盤に、病気の治療や社会への還元を見据えた研究を展開している。

オルガノイド技術の開発

佐藤俊朗博士は大学院時代、炎症性腸疾患の臨床と研究に従事した。研究では炎症性腸疾患の腸粘膜を用いて免疫状態を解析し（1.

Gastroenterology 2004、2. Gut 2005、3. Gastroenterology 2009）、慢性炎症の結果として得られた異常は説明できたものの、T細胞やマクロファージの異常活性化が疾患の原因であることを直接示すには不十分であった。より根本的な原因解明に迫るため、研究対象を腸管上皮幹細胞へと転換した。

幹細胞を同定するには、単一細胞を標識し、その細胞が元の組織を再構成できることを実証する必要がある。当時は移植や培養による証明が主流であったが、腸管上皮幹細胞については有効な手法が確立されていなかった。佐藤博士は腸管上皮幹細胞を単離し長期培養を確立することを目指し、慶應義塾大学医学部生理学教室、米国 Stowers 研究所、オランダ Hubrecht 研究所と異なる研究環境を渡り歩いたが、成果が得られない日々が続いた。約 5 年を費やした末、ついにマウス小腸から単離した Lgr5 陽性上皮幹細胞の培養に成功し、小腸上皮に類似した組織構造を形成させることに成功した（4. Nature 2009）。

この成果は、単に幹細胞培養の確立にとどまらず、従来の常識を大きく覆すものであった。従来の幹細胞培養では、未分化な幹細胞を維持しつつ増殖させても、分化誘導と同時に幹細胞は消失し、細胞レベルでの分化観察しかできなかった。本成果では、単一の培養環境の中で細胞が自律的に幹細胞と分化細胞の階層構造を作り出し、さらに組織に類似した三次元構造（オルガノイド）を形成することが示されたのである。

オルガノイド技術が確立された後、次の問いは明確であった。なぜ同一の培養環境で、未分化な幹細胞の維持と分化成熟が同時に進行す

るのか？ というクエスチョンである。佐藤博士は、単一幹細胞が自己複製を繰り返して複数の幹細胞を生み出し、lateral inhibition の原理に基づいて Notch シグナルの非対称性が生じることを示した。すなわち、ある細胞が低 Notch 活性となり隣接細胞へ Notch シグナルを送ると、この細胞は分化へ進み、同時に Wnt シグナル源として機能する。これにより組織が拡大すると、①高 Wnt・高 Notch (幹細胞)、②高 Wnt・低 Notch (Paneth 細胞)、③低 Wnt・高 Notch (吸収上皮細胞)、④低 Wnt・低 Notch (杯細胞) という階層構造が形成されることを実証した (5. Nature 2011、6. Science 2013)。オルガノイド培養や組織幹細胞からの組織形成メカニズムは、分子生物学の教科書である「Molecular Biology of The Cell」にも掲載されるようになった。

さらにもう一つの問いとして、一度分化した細胞が幹細胞へ脱分化できるか？ という幹細胞階層の可逆性の謎に挑んだ。これに対して、低 Notch 細胞を標識して追跡することで、幹細胞への脱分化が実際に起こることを観察し、分化細胞の Wnt シグナルを活性化すると幹細胞性を獲得することを実証した (7. Nature Cell Biology 2012)。この成果によって、当時の Nature, Science 誌を賑わせていた腸管上皮幹細胞論争に対して終止符を打った論文の 1 つとなった。

この時点でのオルガノイド技術をまとめると、マウ

ス小腸から単離した Lgr5 陽性上皮幹細胞を、増殖因子・分化抑制因子 (EGF, R-spondin, Noggin) とマトリゲル (基底膜を模倣する細胞外基質) を組み合わせた培養系で長期培養することにより、絨毛と陰窩からなる組織構造を模倣し、腸管上皮を構成するすべての細胞型を含むオルガノイドを形成・永続培養することが可能となった。組織幹細胞は微小環境である「ニッチ」によって幹細胞性を決定する、という幹細胞ニッチコンセプトを哺乳類で初めて実証し、ニッチの構成要素を同定した (図 1)。

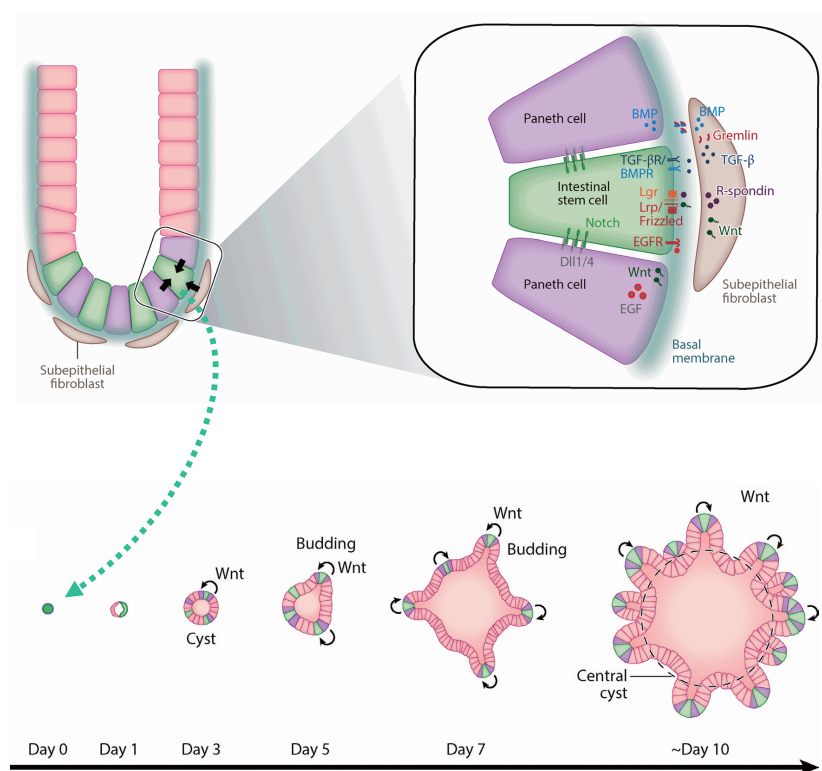


図1 マウス小腸陰窩から幹細胞 (緑) を取り出し、オルガノイドを形成させる培養技術

Date & Sato Annual Reviews of Cell and Developmental Biology 2015から改変

オルガノイドのヒト疾患研究応用 ～正常からがんへ～

2011 年、佐藤博士は慶應義塾大学医学部消化器内科で小規模ながら独立したラボを立ち上げ、臨床教室の強みを活かしてヒト検体を用いた研究を開始した。マウスで確立したオルガノイド技術はそのままではヒトサンプルに適用できなかったが、培養法を最適化することでヒト腸管オルガノイドの確立に成功した (8. *Gastroenterology* 2011、9. *Nature Medicine* 2011)。さらに改良を加え、分化の多様性を保持するヒト腸管オルガノイド培養法を開発した (10. *Cell Stem Cell* 2018)。

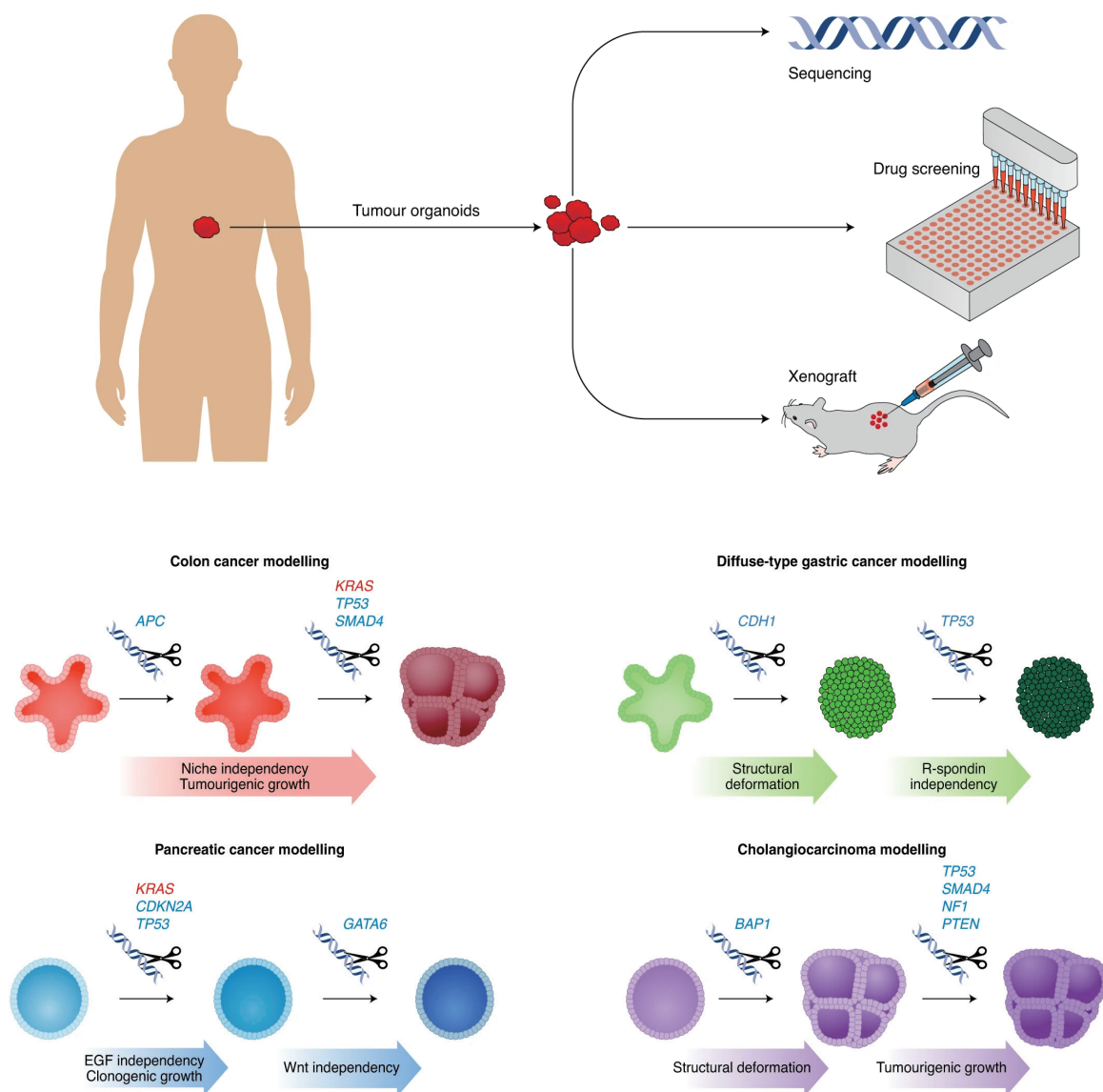
この系にゲノム編集技術を導入し、正常組織から疾患を創出する研究を推進した。正常オルガノイドに APC, KRAS, SMAD4, TP53 といった大腸がんドライバー変異を導入し、がんの形質を再現することに成功した (11. *Nature Medicine* 2015)。一方で、患者由来大腸がんからオルガノイドを樹立し、増殖因子依存性や移植後の病理像、増殖能などの生物学的特性を解析した (12. *Cell Stem Cell* 2016)。これらの研究により、大腸がんは進行とともにドライバー変異を蓄積し、次第に周囲環境に依存せず増殖する性質を獲得することがわかった。ただし完全な自律性には至らず、がん幹細胞性の維持は依然として一部のニッチ因子に依存していることも明らかになった (図 2)。さらに、ヒト大腸がんの中に LGR5 陽性がん幹細胞が存在し、腫瘍形成を制御していることを報告した (13. *Nature* 2017)。これらの幹細胞は COL17A1 を介して基底膜に固着し休眠状態にあるが、化学療法により COL17A1 が破壊されると基底膜から遊離し、YAP シグナル活性化とともに増殖を再開することも見出した (14. *Nature* 2022)。この成果を基盤として、大腸がんオルガノイドを用いた薬剤スクリーニング (15. *Nature Chemical Biology* 2022) や、

YAP などを標的とした新規治療戦略を提唱した。

佐藤博士の研究の特徴は、応用範囲の広さにある。大腸がんにとどまらず他の固形がんにも応用し、類似性と相違点に着目することでヒトがん生物学の包括的理解を深めた。たとえば膵臓がんでは、Wnt 依存性の異なるサブタイプに分類できることを発見した (16. *Cell Stem Cell* 2018)。また腫瘍環境内の低酸素が転写因子発現やエピゲノム制御を変化させ、がん進展を促進することを報告した (17. *Nature Cell Biology* 2024)。胃がんでも Wnt 依存性の異なるサブタイプを同定し (18. *Cell* 2018)、Wnt 活性化レベルによって従来「病理学的多様性」と理解されていた細胞形態の変化を説明できることを示した (19. *Gastroenterology* 2021)。

2017 年からは慶應義塾大学医学部呼吸器内科と共同研究を進め、オルガノイドを用いた新型コロナウイルス感染症モデル (20. *Cell Reports* 2021) や肺がんオルガノイドモデル (21. *Cell Reports* 2023) を開発した。さらに肺がんにおいて、遺伝子変異と組織形態の関連性、さらには肺がん組織型決定の分子基盤をゲノム編集により因果的に実証した (22. *Nature Communications* 2025、23. *Nature Cancer* 2025)。

また佐藤博士は、原点に立ち返り「どのようにして正常組織構造が壊れて病気の形になるのか」という問いを追求した。大腸腫瘍の一型である TSA (traditional serrated adenoma) は松ぼっくり状の独特な形態を示すが、その形成機序は不明であった。ヒト正常腸管オルガノイドに TSA で頻出するドライバー変異を導入し、病理学的特徴を再現するモデルを構築することに成功した (24. *Gastroenterology* 2020)。さらに、腸管上皮由来でありながら上皮性を失い神経様構造を示す稀少がん、神経内分泌細胞がんのモデリングも行った (25. *Cell* 2020)。



Fujii & Sato Nature Materials 2021から改変

図2 ヒト腫瘍からオルガノイドを樹立し、様々な手法で解析(上)。また、正常組織から樹立したオルガノイドに遺伝子変異を導入し、人工的な発がんモデルを確立(下)

これらの研究を通じて、遺伝子変異、組織環境、増殖因子依存性、細胞分化がどのように正常組織構造と病理組織形態を決定し、ひいてはがんの悪性を制御するのかを統合的に理解し、その総説を発表した(26. Nature Reviews Cancer 2024)。

正常と病気の境界とは？

がんの始まりは「運悪く正常細胞にドライバー遺伝子変異が入り、腫瘍ができる」と単純に

説明されることが多い。しかし実際には、正常とがんの境界ははるかに曖昧である。佐藤博士は、オルガノイド技術を応用してヒト大腸上皮幹細胞をクローン培養し、全ゲノム解析を行った。その結果、正常細胞であっても毎年約40個の変異が蓄積することを明らかにした(27. Nature 2016)。ヒト大腸上皮幹細胞はおよそ1億個存在するため、50歳の時点では大腸上皮全体で2000億を超える変異が蓄積する計算になる。そう考えると、大腸がん原因遺伝子であ

る APC (8.5 kb) の両アレルに変異が入ることは「偶然」ではなく、統計的には「必然」と捉えることもできる。

では、変異は全ての遺伝子に均等に生じるのか。それとも特定の変異を獲得した細胞が環境に適応し、選択的に拡大するのか。この「正常」と「疾患」の境界を問う研究を、佐藤博士は進めてきた。潰瘍性大腸炎では、慢性炎症により変異蓄積スピードが加速するだけでなく、炎症環境に耐性を持つ幹細胞クローンが選択的に増殖することを明らかにした (28. Nature 2020)。現在は、上皮バリア機能の変化や腸内細菌叢の状態が、大腸上皮における変異蓄積速度にどのように影響するかを研究している。

2020 年から始まったムーンショット研究では、「膵がんの超早期には何が起きるのか？」という問いに挑んでいる。本研究は大野茂男教授をプロジェクトマネージャーとし、一條秀憲教授、妹尾浩教授らとともに進められており、正常膵から病的膵への転換点の解明が近い将来もたらされると期待される。さらに、京都大学の小川誠司教授との共同研究では、乳汁からオルガノイドを作製し、乳管上皮細胞に思春期から変異蓄積が始まり、その後の乳がん発症につながり得ることを示した (29. Nature 2023)。

このように、遺伝子変異は我々の全身の細胞で頻繁に起こる不可避な現象である。今後の課題は、①変異頻度をいかに低減させるか、②変異を持った細胞が増殖しにくい体内環境をどう整えるか——という 2 点であり、それが発がん予防に直結すると考えられる。今後さらなる研究の進展が期待される。

組織幹細胞を用いた再生研究の展開

“Tumors: wounds that do not heal.” —約 40 年前に Dvorak 博士が喝破したように、組織再生と発がんは本質的に類似している。組織幹細胞研究を端緒として発展したオルガノイ

ド技術は、この再生メカニズムを「ハイジャック」することで、試験管内であたかも腫瘍細胞のように継続的な増殖を誘導できる。単離した幹細胞から組織を作り出すことに成功した後、研究は幹細胞研究のもう一つの柱である「移植」へと広がった。Clevvers 研究室では、東京医科歯科大学 (現東京科学大学) 消化器内科の渡辺守教授、中村哲也准教授、油井史郎博士との共同研究により、オランダで樹立したマウス腸管オルガノイドを日本のマウス腸に移植する実験に成功した (30. Nature Medicine 2012)。さらにこの研究を発展させ、ヒト大腸オルガノイドをマウス大腸に移植し、生着させることにも成功した (31. Cell Stem Cell 2018)。

それでは、この技術をいかに臨床へ還元するか。渡辺教授は潰瘍性大腸炎患者由来のオルガノイドを樹立・増殖させ、潰瘍部位への移植に

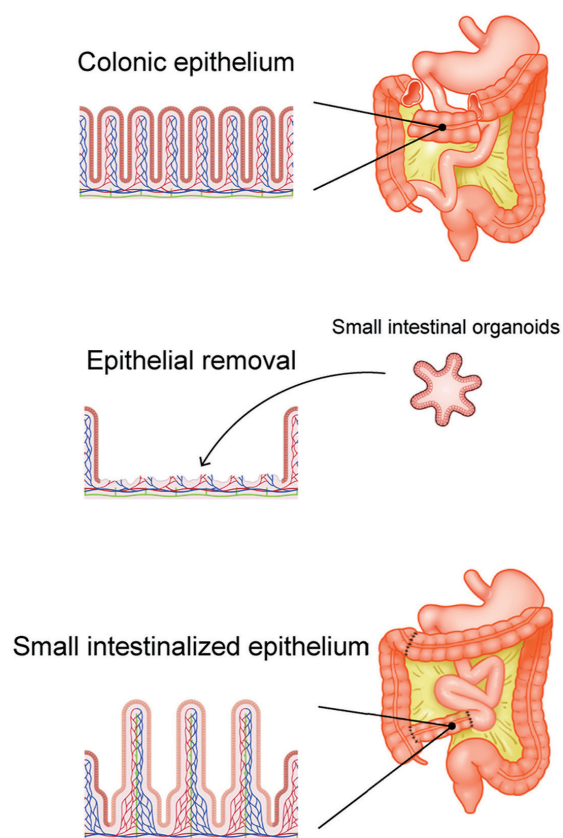


図3 大腸上皮を除き、小腸上皮に置換臓器置換による再生治療の開発

Endo R et al Regen Ther 2023 より改変

よる治療を世界初の臨床試験（First-in-Man trial）として実施し、安全性の検証を進めた。一方、佐藤博士は研究医として、全く異なる再生アプローチの開発に取り組んだ。対象としたのは、小腸切除を繰り返すことで小腸が短くなり、重度の栄養障害をきたす「短腸症候群」である。当時、iPS細胞を用いた再生医療研究が盛んであったが、臨床医としての経験から、胎児レベルの成熟度にとどまるiPS細胞由来臓器を成人の再生医療に応用することは困難であると考えた（32. Nature Medicine 2020）。そこでラット短腸症候群モデルを作成し、大腸上皮を小腸上皮へと置換する「臓器置換」という新たな概念を提唱した（33. Nature 2021）。この研究は学術的インパクトにとどまらず、現在も臨床応用を見据えた開発が進められている（図3）。

次世代オルガノイドモデルからデザインへ

2023年、佐藤博士は慶應義塾大学医学部医化学教室の教授に就任した。50歳にしてあえて研究分野を変え、新たな視点から研究の深化と進化を目指した。同年、ERATO研究総括に

も選出され、「佐藤オルガノイドデザインプロジェクト」を立ち上げ、次世代研究を推進している。これまで佐藤博士の研究は、生体内で起きている現象を模倣し、試験管内で再現することを目的としてきた。当初はSFのように思えた目標も、国内外の研究者との協力を通じて現実のものとなり、疾患組織のモデル化という視点でも数々の成果を生み出した。しかし、オルガノイド技術をさらに発展させれば、生体内では観察されない現象であっても、組織細胞の潜在能力を引き出し、新しい形を「デザイン」できる可能性がある。例えば、トカゲは尻尾を再生できるが、哺乳類ではそのような再生は起こらない。ただし、進化の過程で形質が消失しても、再生プログラム自体は潜在的に保存されている可能性がある。さらに、従来のオルガノイドは増殖能や形態形成に焦点をおいてきたが、実は、その機能性に関しては不十分であった。次世代のオルガノイド技術として精緻な生体機能の定量的理解は、疾患理解に不可欠となるであろう。こうした次世代オルガノイドを技術創出することこそが、佐藤オルガノイドデザインプロジェクトの目標である（図4）。

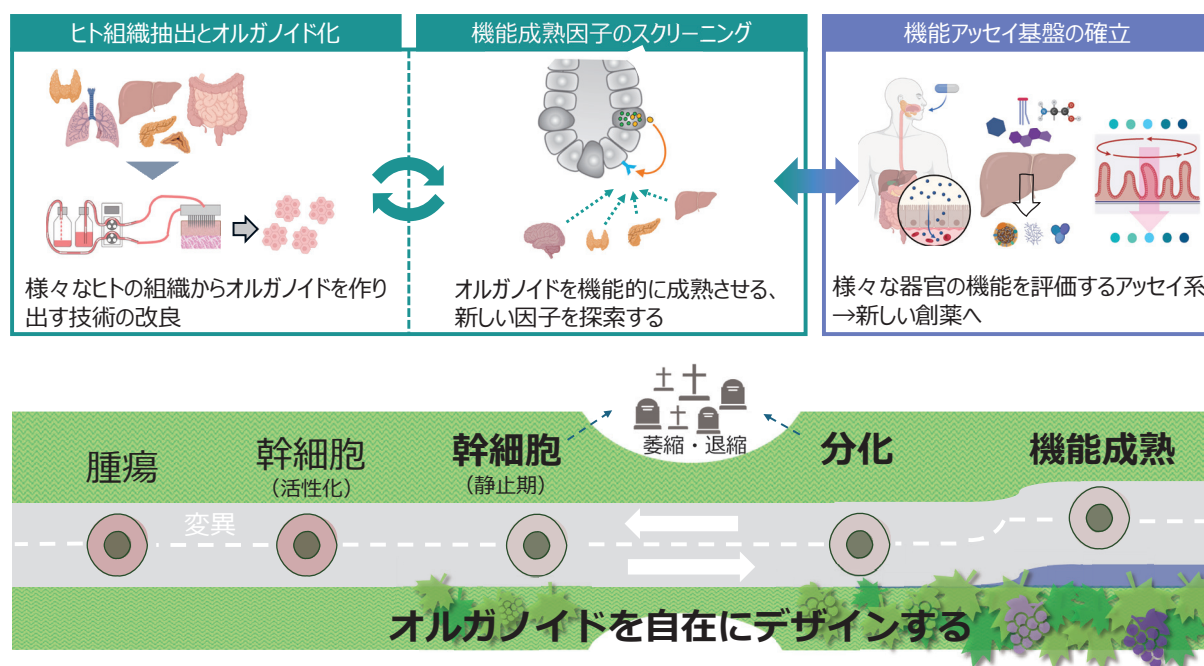


図4 次世代オルガノイドに向けたプロジェクト推進

具体的な例として肝臓を挙げることができる。肝臓の主役である肝細胞は再生能力を持つものの、その限界を超えると肝不全に陥り致命的となる。また、現代の生活習慣により、肝細胞の代謝異常はメタボリックシンドロームや脂肪肝など、多くの国民病の原因となっている。佐藤博士は進化的に保存された再生プログラムである STAT3 シグナルに着目し、このシグナルを活性化した肝細胞をオルガノイド技術と組み合わせることで、新しい肝細胞オルガノイドモデルを開発した。その結果、従来は不可能であった肝細胞の成熟に成功し、多様な代謝機能を再現できるようになった。さらにマウス肝不全モデルを用い、効率的な肝細胞オルガノイドによる再生治療モデルを確立した (34. Nature 2025)。現在、肝臓にとどまらず、さまざまな組織・器官・臓器に対して「オルガノイドデザイン」の技術開発が進められており、次世代再生医学への応用が期待される。

おわりに

佐藤博士の研究は、腸管幹細胞から出発し、オルガノイド技術の開発、疾患のモデル化、再生医学への応用、そして次世代の「デザイン科学」へと展開してきた。その歩みは、基礎から臨床までを一気通貫でつなぐ学際的研究の可能性を示し、生命科学に新たな研究パラダイムを切り拓いたといえる。

佐藤博士のキャリアに通底する哲学は、「環境が幹細胞を規定する」という考え方である。大学院からポスドクの時期には、自らが幹細胞となるべく、あえて研究環境(ニッチ)を変え、成長の場を求めてきた。そしてラボを主宰する立場となってからは、新しい幹細胞ともいえる学生や若手研究者が力を発揮できるよう、最適な環境を整えることに注力してきた。実際、佐藤博士の業績の多くは大学院生や若手研究者との共同研究による成果である。このことは、佐藤博士が自身の研究にとどまらず、次世代研究者の育成という観点からも日本の科学に大きく貢献してきたことを物語っている。

1. Sato T, Kanai T, Watanabe M, Okazawa A, Sakuraba A, Inoue N, Ishii H, Hibi T*. Hyperexpression of inducible costimulator and its contribution to cytokine production and proliferation of lamina propria T cells in inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**. 2004; 126: 829-39.
2. Sato T, Sakuraba A, Matsuoka K, Fukushima T, Uede T, Hibi T*. Osteopontin/Eta-1 is upregulated in Crohn's disease and regulates Th1 immune response. **Gut** 2005; 54: 1254-62.
3. Sakuraba A#, Sato T#, Kamada N, Kitazume M, Sugita A, Hibi T*. Th1/Th17 immune response is induced by mesenteric lymph node dendritic cells in Crohn's disease. **Gastroenterology**. 2009; 137: 1736-45. #Equal authorship.
4. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, van Es JH, Abo A, Kujala P, Peters PJ, Clevers H*. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. **Nature**. 2009; 459: 262-5.
5. Sato T, van Es JH, Snippert HJ, Stange DE, Vries RG, van den Born M, Barker N, Shroyer NF, van de Wetering M, Clevers H*. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. **Nature**. 2011; 469: 415-8.
6. Sato T* & Clevers H*. Growing Self-organizing Mini-guts from a Single Intestinal Stem Cell: Mechanism and Applications. **Science**. 2013; 340: 1190-4.
7. van Es JH#, Sato T#, van de Wetering M, Lyubimova A, Yee Nee AN, Gregorieff A, Sasaki N, Zeinstra L, van den Born M, Korving J, Martens AC, Barker N, van Oudenaarden A, Clevers H*. Dll1(+) secretory progenitor cells revert to stem cells upon crypt damage. **Nature Cell Biol**. 2012; 14: 1099-104. #Equal authorship.
8. Sato T*, Stange DE, Vries RGJ, van ES JH, van den Brink S, van Houdt WJ, Pronk A, van Gorp J, Siersema PD, Clevers H*. Long-term in vitro expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma and Barrett's Esophagus. **Gastroenterology**. 2011; 141: 1762-72.
9. Jung P#, Sato T#, Merlos-Suárez A, Barriga FM, Iglesias M, Rossell D, Auer H, Gallardo M, Blasco MA, Sancho E, Clevers H, Batlle E*. Isolation and in vitro expansion of human colonic stem cells. **Nature Medicine** 2011; 17:1225-7.
10. Fujii M, Matano M, Toshimitsu K, Takano A, Mikami Y, Nishikori S, Sugimoto S, Sato T*. Human Intestinal Organoids Maintain Self-Renewal Capacity and Cellular Diversity in Niche-Inspired Culture Condition. **Cell Stem Cell**. 2018; 23:787-793.e6.
11. Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T*. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. **Nature Medicine**. 2015; 21:256-62.
12. Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Ohta Y, Nanki K, Kawasaki K, Nakazato Y, Uraoka T, Watanabe T, Kanai T, Sato T*. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements. **Cell Stem Cell** 2016; 18:827-38.
13. Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, Matano M, Takano A, Fujii M, Date S, Sugimoto S, Kanai T, Sato T*. Visualization and targeting of LGR5+ human colon cancer stem cells. **Nature** 2017; 545:187-192.
14. Ohta Y, Fujii M, Takahashi S, Takano A, Nanki K, Matano M, Hanyu H, Saito M, Shimokawa M, Nishikori S, Hatano Y, Ishii R, Sawada K, Machinaga A, Ikeda W, Imamura T, Sato T*. Cell-

- matrix interface regulates dormancy in human colon cancer stem cells. **Nature**. 2022; 608:784-794.
15. Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Togasaki K, Matano M, Takahashi S, Kanai T, Sato T*. Organoid screening reveals epigenetic vulnerabilities in human colorectal cancer. **Nat Chem Biol**. 2022; 18: 605-614.
 16. Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, Tamagawa H, Toshimitsu K, Fujii M, Ohta Y, Matano M, Nanki K, Kawasaki K, Takahashi S, Sugimoto S, Iwasaki E, Takagi J, Itoi T, Kitago M, Kitagawa Y, Kanai T, Sato T*. Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell Niche Factor Dependence during Disease Progression. **Cell Stem Cell**. 2018 ; 22:454-467.
 17. Tamagawa H, Fujii M*, Togasaki K, Seino T, Kawasaki S, Takano A, Toshimitsu K, Takahashi S, Ohta Y, Matano M, Kawasaki K, Machida Y, Sekine S, Machinaga A, Sasai K, Kodama Y, Kakiuchi N, Ogawa S, Hirano T, Seno H, Kitago M, Kitagawa Y, Iwasaki E, Kanai T, Sato T*. Wnt-deficient and hypoxic environment orchestrates squamous reprogramming of human pancreatic ductal adenocarcinoma. **Nature Cell Biol**. 2024; 26:1759-1772.
 18. 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*. Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. **Cell**. 2018; 174:856-869.e17.
 19. Togasaki K, Sugimoto S, Ohta Y, Nanki K, Matano M, Takahashi S, Fujii M, Kanai T, Sato T*. Wnt Signaling Shapes the Histologic Variation in Diffuse Gastric Cancer. **Gastroenterology**. 2021; 160:823-830.
 20. Ebisudani T, Sugimoto S, Haga K, Mitsuishi A, Takai-Todaka R, Fujii M, Toshimitsu K, Hamamoto J, Sugihara K, Hishida T, Asamura H, Fukunaga K, Yasuda H*, Katayama K*, Sato T*. Direct derivation of human alveolospheres for SARS-CoV-2 infection modeling and drug screening. **Cell Rep**. 2021; 35:109218.
 21. Ebisudani T, Hamamoto J, Togasaki K, Mitsuishi A, Sugihara K, Shinozaki T, Fukushima T, Kawasaki K, Seino T, Oda M, Hanyu H, Toshimitsu K, Emoto K, Hayashi Y, Asakura K, Johnson TA, Terai H, Ikemura S, Kawada I, Ishii M, Hishida T, Asamura H, Soejima K, Nakagawa H, Fujii M, Fukunaga K, Yasuda H*, Sato T*. Genotype-phenotype mapping of a patient-derived lung cancer organoid biobank identifies NKX2-1-defined Wnt dependency in lung adenocarcinoma. **Cell Rep**. 2023; 42:112212.
 22. Shinozaki T, Togasaki K, Hamamoto J, Mitsuishi A, Fukushima T, Sugihara K, Ebisudani T, Okada M, Saito A, Shigematsu L, Takaoka H, Ito F, Ohgino K, Ishioka K, Watanabe K, Hishida T, Kurebayashi Y, Emoto K, Terai H, Ikemura S, Kawada I, Asakura K, Hishida T, Asamura H, Ohta Y, Takahashi S, Oda M, Saito M, Matano M, Soejima K, Fujii M, Fukunaga K, Yasuda H*, Sato T*. Basal-shift transformation leads to EGFR therapy-resistance in human lung adenocarcinoma. **Nature Communications**. 2025; 16:4369.
 23. Fukushima T, Togasaki K, Hamamoto J, Emoto K, Ebisudani T, Mitsuishi A, Sugihara K, Shinozaki T, Okada M, Saito A, Takaoka H, Ito F, Shigematsu L, Ohta Y, Takahashi S, Matano M, Kurebayashi Y, Ohgino K, Sato T, Kawada I, Asakura K, Hishida T, Asamura H, Ikemura S, Terai H, Soejima K, Oda M, Fujii M, Fukunaga K, Yasuda H*, Sato T*. An organoid library unveils subtype-specific IGF-1 dependency via YAP-AP1 axis in human small cell lung cancer. **Nature Cancer**. 2025; 6:874-891.

24. Kawasaki K, Fujii M, Sugimoto S, Ishikawa K, Matano M, Ohta Y, Toshimitsu K, Takahashi S, Hosoe N, Sekine S, Kanai T, Sato T*. Chromosome Engineering of Human Colon-Derived Organoids to Develop a Model of Traditional Serrated Adenoma. **Gastroenterology**. 2020; 158:638-651.
25. Kawasaki K, Toshimitsu K, Matano M, Fujita M, Fujii M, Togasaki K, Ebisudani T, Shimokawa M, Takano A, Takahashi S, Ohta Y, Nanki K, Igarashi R, Ishimaru K, Ishida H, Sukawa Y, Sugimoto S, Saito Y, Maejima K, Sasagawa S, Lee H, Kim HG, Ha K, Hamamoto J, Fukunaga K, Maekawa A, Tanabe M, Ishihara S, Hamamoto Y, Yasuda H, Sekine S, Kudo A, Kitagawa Y, Kanai T, Nakagawa H, Sato T*. An Organoid Biobank of Neuroendocrine Neoplasms Enables Genotype-Phenotype Mapping. **Cell**. 2020; 183:1420-1435.
26. Fujii M*, Sekine S, Sato T*. Decoding the basis of histological variation in human cancer. **Nature Reviews Cancer**. 2024; 24:141-158
27. Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, Sasselli V, Roerink S, Sasaki N, Huch M, Boymans S, Kuijk E, Prins P, Nijman I, Martincorena I, Mokry M, Wiegerinck CL, Middendorp S, Sato T, Schwank G, Nieuwenhuis EES, Verstegen MMA, van der Laan LJW, de Jonge J, IJzermans JNM, Vries RG, van de Wetering M, Stratton MR, Clevers H, Cuppen E*, van Boxtel R*. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. **Nature** 2016; 238:260-264.
28. Nanki K, Fujii M, Shimokawa M, Matano M, Nishikori S, Date S, Takano A, Toshimitsu K, Ohta Y, Takahashi S, Sugimoto S, Ishimaru K, Kawasaki K, Nagai Y, Ishii R, Yoshida K, Sasaki N, Hibi T, Ishihara S, Kanai T, Sato T*. Somatic inflammatory gene mutations in human ulcerative colitis epithelium. **Nature**. 2020; 577:254-259.
29. Nishimura T, Kakiuchi N, Yoshida K, Sakurai T, Kataoka TR, Kondoh E, Chigusa Y, Kawai M, Sawada M, Inoue T, Takeuchi Y, Maeda H, Baba S, Shiozawa Y, Saiki R, Nakagawa MM, Nannya Y, Ochi Y, Hirano T, Nakagawa T, Inagaki-Kawata Y, Aoki K, Hirata M, Nanki K, Matano M, Saito M, Suzuki E, Takada M, Kawashima M, Kawaguchi K, Chiba K, Shiraishi Y, Takita J, Miyano S, Mandai M, Sato T, Takeuchi K, Haga H, Toi M, Ogawa S*. Evolutionary histories of breast cancer and related clones. **Nature**. 2023; 620:607-614.
30. Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H*, Watanabe M*. Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. **Nature Medicine** 2012 11; 18: 618-23.
31. Sugimoto S, Ohta Y, Fujii M, Matano M, Shimokawa M, Nanki K, Date S, Nishikori S, Nakazato Y, Nakamura N, Kanai T, Sato T*. Reconstruction of the human colon epithelium in vivo. **Cell Stem Cell** 2018; 22:454-467.
32. Fujii M, Sugimoto S, Sato T*. Linking human intestinal scaffolds and organoids to combat intestinal failure. **Nature Medicine**. 2020; 26:1517-1518.
33. Sugimoto S, Kobayashi E*, Fujii M, Ohta Y, Arai K, Matano M, Ishikawa K, Miyamoto K, Toshimitsu K, Takahashi S, Nanki K, Hakamata Y, Kanai T, Sato T. * An organoid-based organ-repurposing approach to treat short bowel syndrome. **Nature**. 2021; 592:99-104.
34. Igarashi R, Oda M, Okada R, Yano T, Takahashi S, Pastuhov S, Matano M, Masuda N, Togasaki K, Ohta Y, Sato S, Hishiki T, Suematsu M, Itoh M, Fujii M, Sato T*. Generation of human adult hepatocyte organoids with metabolic functions. **Nature**. 2025; 641:1248-1257.

