

ヒト iPS 細胞および生検由来ヒト腸管オルガノイドの開発と創薬応用

みずぐち ひろゆき
水口 裕之^{1,2,3,4}

¹大阪大学大学院薬学研究科、²大阪大学国際医工情報センター

³大阪大学先導的学際研究機構、⁴国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所



略歴

- 1991年 大阪大学薬学部卒業
- 1996年 大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了 博士（薬学）
- 1996年 大阪大学微生物病研究所神経ウイルス分野日本学術振興会特別研究員（PD）
- 1997年 米国ワシントン大学 Division of Medical Genetics, Senior Fellow（Dr. Mark A. Kay）
- 1998年 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部研究員
- 2005年 独立行政法人医薬基盤研究所遺伝子導入制御プロジェクト プロジェクトリーダー
- 2008年 大阪大学大学院薬学研究科分子生物学分野教授（現在に至る）
- 2014年 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所肝細胞分化誘導プロジェクト
招へいプロジェクトリーダー（兼任）（現在に至る）
- 2015年 大阪大学国際医工情報センター教授（兼任）（現在に至る）
- 2017年 大阪大学先導的学際研究機構教授（兼任）（現在に至る）

賞歴

- ・日本遺伝子治療学会学会賞（2001年）
- ・万有薬剤学奨励賞（2002年）
- ・日本薬学会奨励賞（2003年）
- ・日本 DDS 学会永井賞（学会賞）（2010年）
- ・第4回トイ・イノベーション・アワード「ゴットフリード・ワグネル賞 2012」奨励賞（2012年）
- ・第10回産学官連携功労者表彰（厚生労働大臣賞）（2012年）
- ・第6回臨床薬理研究振興財団研究大賞（平成25年）
- ・平成26年度科学技術分野文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）（2014年）
- ・2014年度バイオインダストリー協会賞（2014年）

現在、*in vitro* 腸管薬物動態試験には、ヒト結腸癌由来細胞株である Caco-2 細胞が汎用されているが、薬物代謝酵素や特定のトランスポーターの発現量が生体のヒト腸管に比べて低い等の問題がある。これらを解決しうるとして、我々はヒト iPS 細胞から分化誘導した腸管上皮細胞の開発を行ってきた (1-4)。本講演では、まず、高機能なヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の作製に向けた我々の試みを紹介する。

一方近年、オルガノイド培養技術が開発され、再生医療だけでなく、創薬研究への応用を目指した新しい培養技術として注目されている。現在では、様々なヒト組織由来のオルガノイドが作製可能になっているが、腸管オルガノイドは最も研究が先行している領域である。しかしながら、ヒト腸管オルガノイドの薬物動態試験への応用を目指した研究は皆無に等しい。そこで我々は、生検由来ヒト腸管オルガノイドに着目し、その薬物動態試験系への応用可能性を検討している。

まず、ヒト十二指腸生検組織から既報に則って腸管オルガノイドの樹立を行い、継代により増幅、凍結保存により実験基盤の整備を行った。腸管における薬物動態試験への応用には、3次元オルガノイドの状態では汎用性が悪いため、単層膜化を行った。組織学的観察の結果、作製したヒト腸管オルガノイド単層膜は極性とバリア機能を有した吸収上皮細胞からなる単層膜であることが明らかとなった。また、ヒト腸管オルガノイド単層膜における CYP3A4 や CES2、MDR-1 (P-gp) をはじめとする薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子発現レベルはヒト成人十二指腸と同程度であり、生体に近い遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかとなった。さらに、非常に高い CYP3A4、CES2 等の酵素活性、および MDR-1 (P-gp) の輸送活性を有することが判明した。これらのことから、ヒト腸管オルガノイド単層膜は従来系と比較して薬物動態学的な応用に適していると考えられた。

本講演では、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞および生検由来ヒト腸管オルガノイドを用いた創薬研究への応用に向けた基盤技術開発について紹介したい。

【参考文献】

- 1) Negoro R., Takayama K., Kawai K., Harada K., Sakurai F., Hirata K., Mizuguchi H. Efficient generation of small intestinal epithelial-like cells from human iPS cells for drug absorption and metabolism studies. *Stem Cell Rep.*, 11, 1539-1550 (2018)
- 2) Takayama K., Negoro R., Yamashita T., Kawai K., Ichikawa M., Mori T., Nakatsu N., Harada K., Ito S., Yamada H., Yamaura Y., Hirata K., Ishida S., Mizuguchi H. Generation of human iPS cell-derived intestinal epithelial cell monolayers by CDX2 transduction. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 8, 513-526 (2019)
- 3) Kawai K., Negoro R., Ichikawa M., Yamashita T., Deguchi S., Harada K., Hirata K., Takayama K., Mizuguchi H. Establishment of SLC15A1/PEPT1-knockout human

induced pluripotent stem cell line for intestinal drug absorption studies. *Mol. Ther. Methods. Clin. Dev.*, 17, 49-57 (2019)

- 4) Ichikawa M., Negoro R., Kawai K., Yamashita T., Takayama K., Mizuguchi H. Vinblastine treatment enhances the intestinal functions and decreases the undifferentiated cell contamination of human iPS cell-derived intestinal epithelial-like cells. *Mol. Ther. Methods. Clin. Dev.*, 20, 463-472 (2021)