

## 細胞と小腸-肝臓連結 MPS の開発

まつなが たみひで

松永 民秀

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 臨床薬学分野



### ■略歴

- |            |   |
|------------|---|
| 1986年3月    | 九州大学大学院 薬学研究科 博士課程 修了 (薬学博士号取得)   |
| 1986年4月    | 米国立衛生研究所(NIH)、国立ガン研究所(NCI)、<br>Laboratory of Molecular Carcinogenesis、博士研究員 |
| 1988年4月    | 北陸大学 薬学部 衛生化学教室 助手  |
| 1994年4月    | 北陸大学 薬学部 衛生化学教室 講師  |
| 2001年8月    | 信州大学 医学部附属病院薬剤部 助教授・副薬剤部長   |
| 2007年4月    | 信州大学 医学部附属病院薬剤部 准教授・副薬剤部長   |
| 2009年8月～現在 | 名古屋市立大学 薬学部 臨床薬学教育研究センター<br>大学院薬学研究科 臨床薬学分野 教授                              |

薬の経口投与は、非侵襲的かつ利便性に優れた投与経路であり、医薬品の投与方法として最も多く用いられている。経口投与された薬は、通常小腸から吸収され、門脈を経て肝臓に達する。肝臓において、一部は代謝を受けてそのまま排泄されるが、他は肝静脈を経由して全身循環血液中にはいり、作用部位に運ばれ効果を発揮する。そのため、薬の生物学的利用率は薬の効果や副作用を予測する上で非常に重要である。薬物代謝の主要な臓器である肝臓の評価は、初代肝細胞の入手が可能であり、創薬研究においても凍結肝細胞やヒト肝細胞キメラマウス由来新鮮肝細胞等が広く用いられている。一方、小腸においては初代細胞の入手が困難であることから、吸収の評価はヒト結腸がん由来 Caco-2 細胞が用いられている。しかし、生体においては吸収の際に小腸においても代謝を受けることが知られているが、Caco-2 細胞では主要な代謝酵素である CYP3A4 の発現が極めて低く、正確な予測が難しい。また、腸内細菌が腸管バリア機能及び腸管や肝臓の薬物動態能に影響を及ぼしていることが知られるようになり、腸管と肝臓の相互作用（腸肝軸）の研究においてヒトの生体を模倣する *in vitro* モデルの構築が期待されている（*Curr Opin Endocr Metab Res*, **18**: 94–101, 2021）。マイクロ流体デバイス技術と細胞培養技術の進歩により、体内の微小環境を模倣することで、臓器レベルの細胞機能の再現を目指す技術が注目されるようになり、*microphysiological systems*（MPS：生体模倣システム）と呼ばれている。MPS の研究においてはデバイス開発と共に、用いる細胞の開発も重要である。

ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）は、生体を構成する様々な細胞に分化可能であることから創薬研究への利用が期待されている。我々は、ヒト iPS 細胞の腸管上皮細胞への分化誘導においてフォルスコリンを用いることで、腸細胞マーカー、薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターの mRNA 発現が Caco-2 細胞と比較して顕著に高く、成人小腸と同程度になることを見出した（*Drug Metab Pharmacokinet.* **35**: 374–382, 2020）。しかし、CYP3A4 の活性は小腸上皮細胞とほぼ同程度にも拘らず、基質薬物の一部が吸収曲線から大きく外れるのが課題であった。その原因として、生体では円柱状の細胞がヒト iPS 細胞由来の細胞では扁平であることから、薬物の代謝速度が膜透過速度に追いつかない可能性が示唆され、培養系を含めた分化誘導法の更なる改良が必要と考えた。また、我々は *in vivo* における小腸と肝臓の薬物動態を模倣するために、これらの細胞の MPS に着目し、循環式小腸–肝臓連結デバイスを開発した（Fig. 1）。このデバイスは、肝細胞播種部分が二次元培養とスフェロイドを形成して三次元培養が行える工夫を施した。

本講演においては、ヒト iPS 細胞から小腸の性質を有する腸管上皮細胞（ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞）及び腸管オルガノイドの作製について紹介する。また、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞と凍結ヒト初代肝細胞を用いた際のデバイスの特性について紹介する予定である。

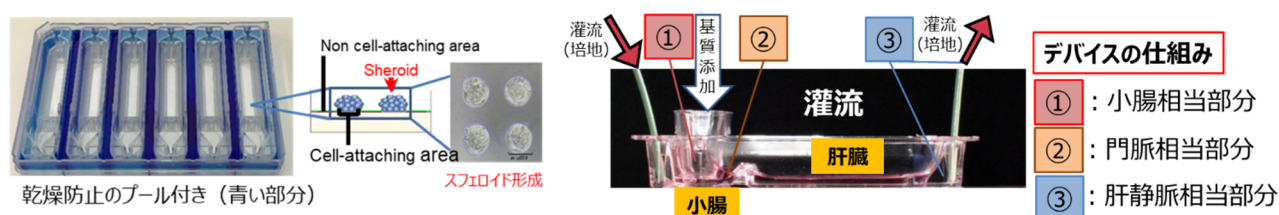


Fig. 1 Microphysiological System (MPS)：小腸–肝臓連結デバイス