

In vitro complex model である microphysiological system としての
ヒト iPS 細胞由来小腸細胞の作製と創薬活用の展望

よしだ しんぺい
吉田 晋平

塩野義製薬株式会社 創薬開発研究所



略歴

2008年4月 塩野義製薬株式会社 新薬研究所
2013年4月 塩野義製薬株式会社 創薬イノベーションセンター
2014年4月 塩野義製薬株式会社 創薬開発研究所 現在に至る
2016年9月 東京工業大学大学院生命理工学系博士後期課程 進学
2021年9月 東京工業大学大学院生命理工学系博士後期課程 修了

所属学会

日本薬物動態学会

生体模倣システム (microphysiological system、MPS) は生体に近い、すなわち *in vivo* に近い機能を有する細胞により構築した *in vitro* complex model と考えられ、単一の細胞で構成された細胞凝集体 (スフェロイド) や複数の細胞で構成された細胞凝集体 (オルガノイド)、あるいは MEMS (micro electro mechanical systems) 技術により作製された、*in vivo* を模倣した環境を構築する *in vitro* 培養系である。そのため、MPS には *in vivo* に近い機能を発現する細胞を用いる必要がある。

ヒト iPS 細胞 (induced pluripotent stem cells) は MPS に用いる細胞を供給する上で魅力的なプラットフォームとして期待されている。例えば、医薬品の経口吸収性や小腸毒性の評価においてはヒトプライマリー小腸細胞の利用を考えるが、機能的な当該細胞を安定して入手することには課題がある。ヒト iPS 細胞から機能的な小腸細胞を作製できれば、この課題を解決できると考えられる。そこで、2次元培養法^{1,2)} あるいは3次元培養法³⁾ を用いてヒト iPS 細胞由来小腸細胞 (hiPSC-IECs) を作製し、機能的解析を行った。3次元培養で小腸細胞への分化を検討した結果、hiPSC-IECs を含む腸管オルガノイドが得られたが、その周辺には間質細胞が存在していることから磁気細胞分離により hiPSC-IECs を純化した。純化後の hiPSC-IECs の機能を評価した結果、薬物の代謝に関与する CYP3A 及び CYP2J2 代謝酵素活性やタイトジャンクションを発現することを確認した。また、2次元培養で分化させた hiPSC-IECs についても CYP3A 代謝酵素活性の発現を確認でき、hiPSC-IECs における膜透過性と当該薬物のヒトにおける吸収率 (Fa) には良好な相関が認められた。これらの結果は、hiPSC-IECs が *in vivo* に近い機能を発現することを示唆している。

今回は上記内容に加えて、hiPSC-IECs を用いた当社における他の研究成果⁴⁾、腸管オルガノイドを用いた毒性研究に関する論文報告^{5,6)} を交えて、MPS による小腸毒性研究ひいては MPS による創薬研究の展望について議論したい。

参考文献：

- 1) Ogaki, S., Shiraki, N., Kume, K., and Kume, S. Wnt and Notch signals guide embryonic stem cell differentiation into the intestinal lineages. *Stem Cell* 31, 1086–1096 (2013).
- 2) Ogaki, S., Morooka, M., Otera, K., and Kume, S. A cost-effective system for differentiation of intestinal epithelium from human induced pluripotent stem cells. *Sci. Rep.* 5, 17297 (2015).
- 3) Spence, J. R. et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue *in vitro*. *Nature*. 470, 105-109 (2011).
- 4) Mayumi K., et al. Successful Prediction of Human Pharmacokinetics After Oral Administration by Optimized Physiologically Based Pharmacokinetics Approach and Permeation Assay Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Intestinal Epithelial Cells. *J Pharm Sci.* Apr;109(4):1605-1614 (2020).
- 5) Leslie, J.L., et al. Persistence and toxin production by *Clostridium difficile* within human intestinal organoids result in disruption of epithelial paracellular barrier function. *Infect Immun.* Jan;83(1):138-45 (2015).
- 6) Belair, DG, et al. Human ileal organoid model recapitulates clinical incidence of diarrhea associated with small molecule drugs. *Toxicol In Vitro.* Oct;68:104928 (2020).