FUJIFILM
Value from Innovation

2D02-05

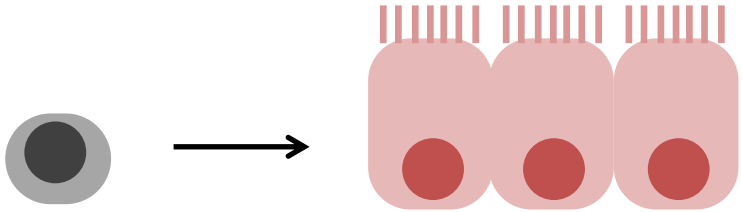
ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の特性と食品機能解析への応用

〇今倉 悠貴[1]、美馬 伸治[1]、山﨑 奈穂[1]、岩尾 岳洋[2]、松永 民秀[2]、永田 幸三[1]、谷口 雅彦[1]

1.富士フイルム株式会社 バイオサイエンス&エンジニアリング研究所

2.名古屋市立大学 大学院薬学研究科 臨床薬学分野

ヒトiPS細胞　　小腸の腸管上皮細胞



食品機能の解析に利用

ご質問・ご意見ございます方、発表スライドのPDFをご希望の方は、下記にご連絡ください。
ぜひ食品研究に関わる皆様のご意見をいただきたく存じます。yuki.imakura@fujifilm.com

分化誘導プロトコルと使用方法

Day0　　凍結　Day30

内胚葉	腸管幹細胞	腸管上皮細胞

凍結バイアル品の使用方法

試験可能期間

DAY	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
使用例1	解凍播種	培地交換		培地交換		培地交換		培地交換		培地交換		培地※交換		
使用例2	木 解凍播種	金 培地交換	土	日	月 培地交換	火	水 培地交換	木	金 培地交換	土	日	月 培地交換	火	水

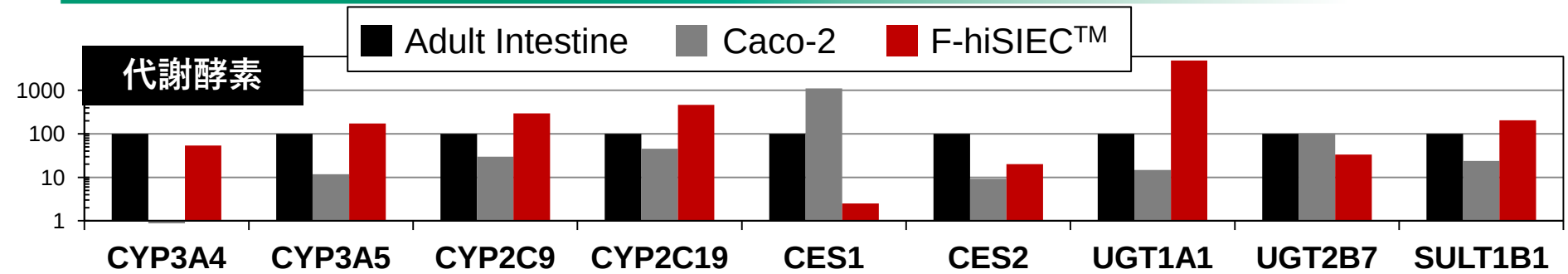
ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞

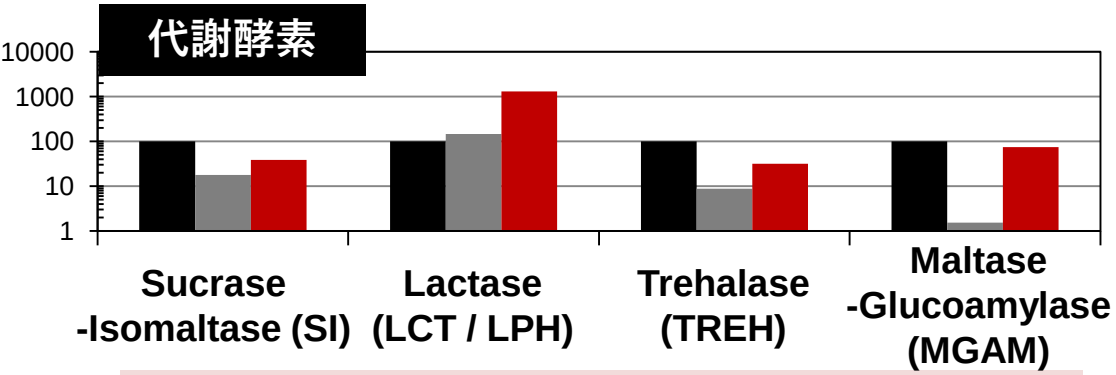
F-hiSIEC™

FUJIFILM human iPS-derived Small Intestine Epithelial like Cell

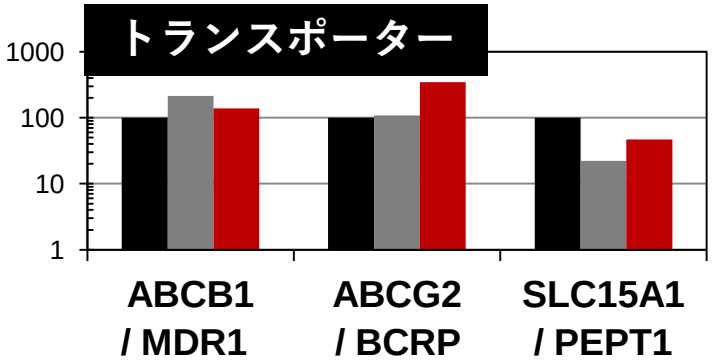
凍結保存可・解凍後9日間で利用できるヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞（F-hiSIEC™）を開発した。本発表では、細胞の特性と食品機能解析への応用展開を示す。

代謝酵素・トランスポーターの遺伝子発現

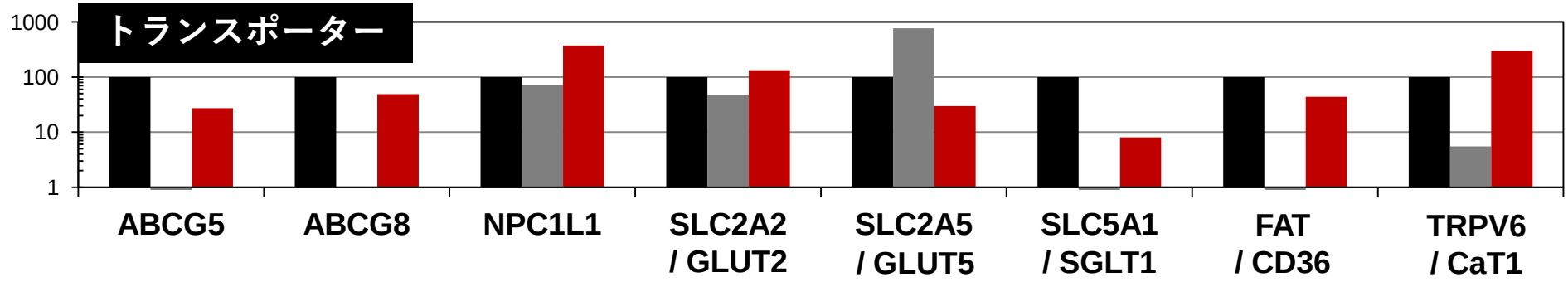




二糖加水分解酵素



ペプチド



コレステロールトランスポーター

グルコーストランスポーター

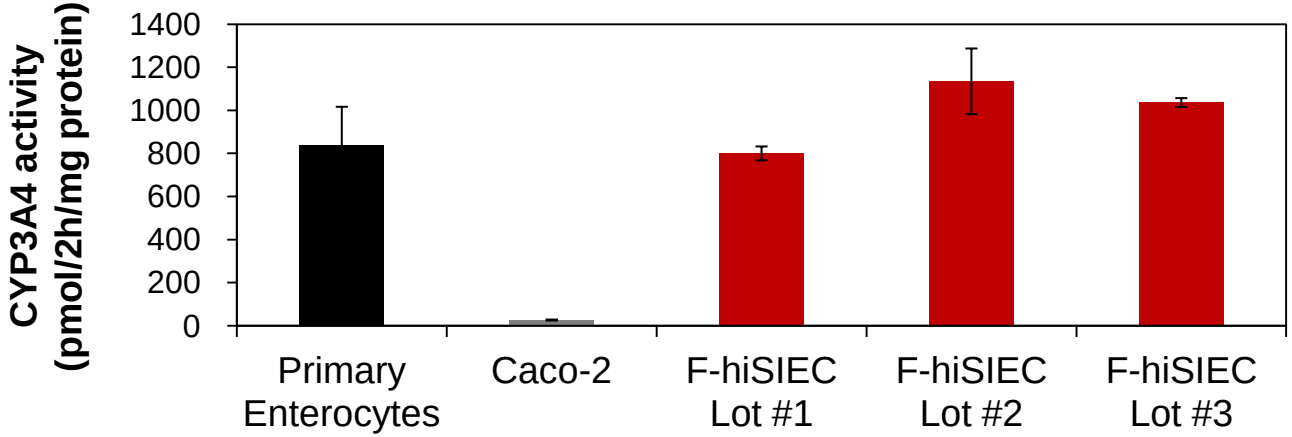
脂肪酸トランスロカーゼ

カルシウムトランスポーター

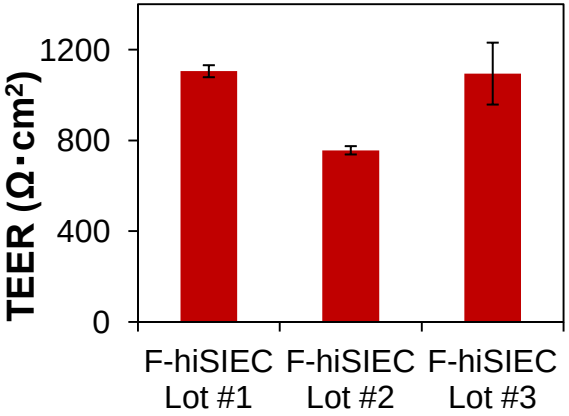
開発した細胞は、ヒト生体小腸同等の遺伝子発現を示した。

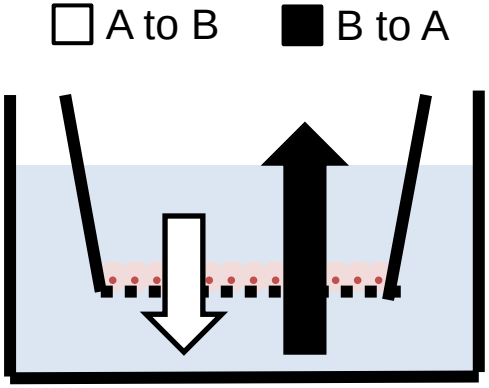
代謝酵素・トランスポーターの活性

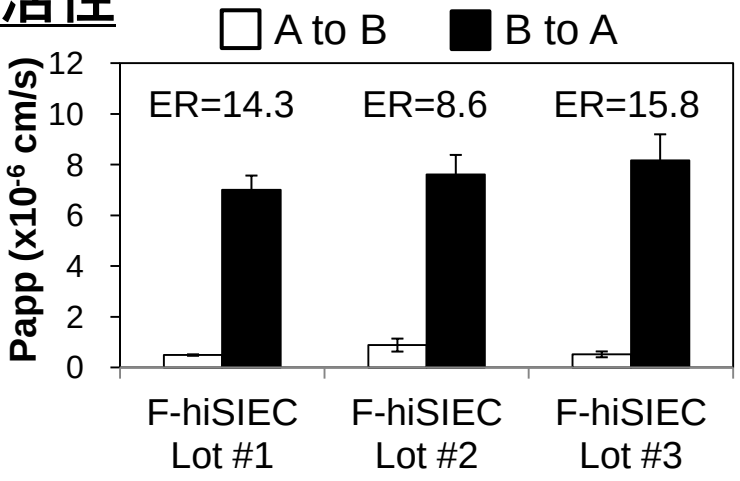
代謝酵素（CYP3A4）の活性



バリア機能とトランスポーター（P-gp）の活性

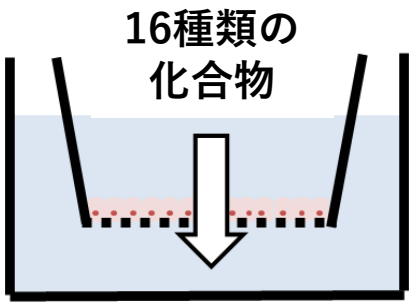






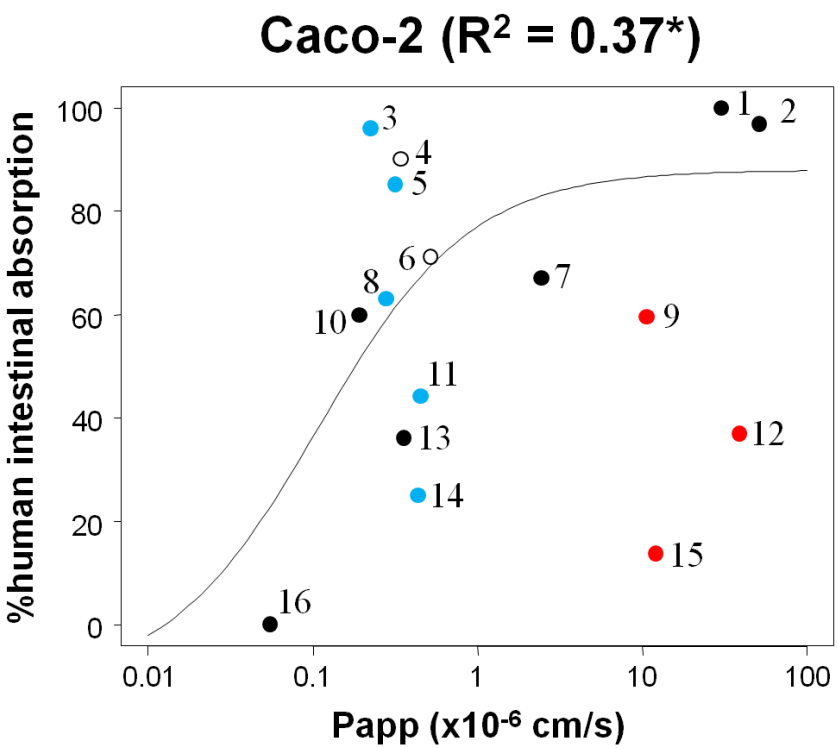
代謝酵素(CYP3A4)とトランスポーター（P-gp）について、複数のロット間で安定した活性を示すことが確認された。

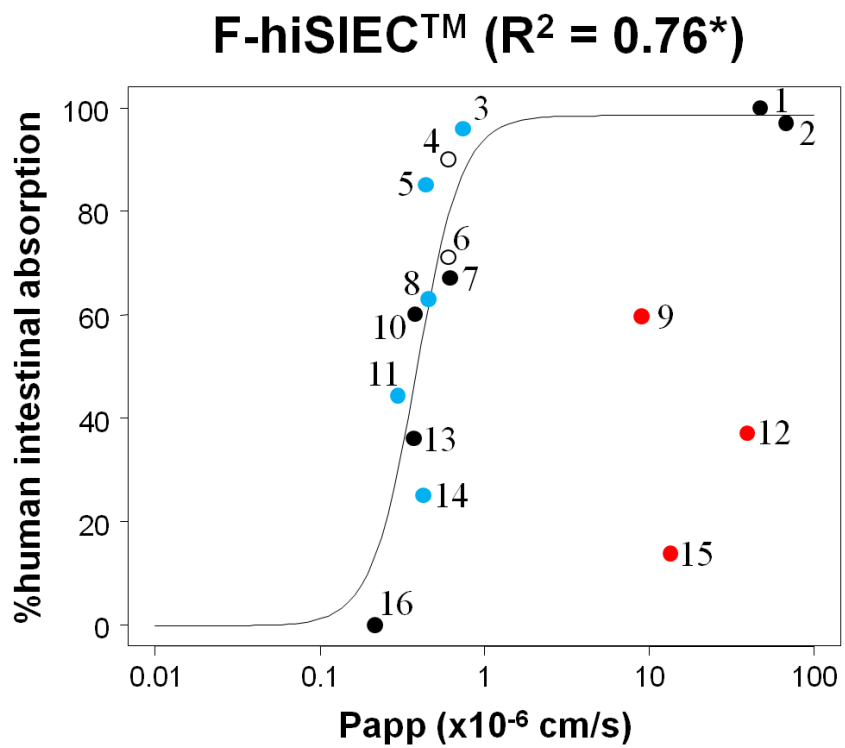
腸管吸収予測性能の評価



1. Antipyrine , 2. Caffeine, 3. Cephalexin, 4. Acebutolol, 5. Ribavirin, 6. Metformin, 7. Hydrochlorothiazide, 8. Indinavir, 9. Verapamil, 10. Enalapril, 11. Erythromycin, 12. Midazolam, 13. Sulpiride, 14. Lisinopril, 15. Tacrolimus, 16. Lucifer yellow.
*R^2 scores were determined exclude CYP3A4 substrates (9, 12 and 15).

● Standard ● Transporter ● CYP3A4 ○ Others

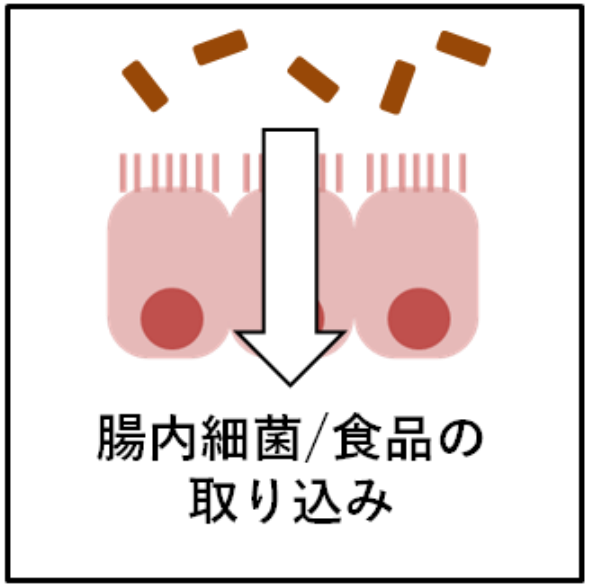


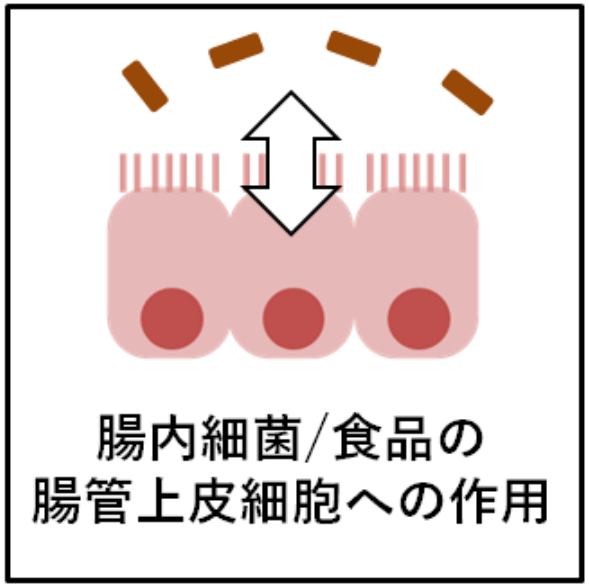


化合物の透過係数(Papp)とヒト腸管吸収率に相関が見られ、腸管吸収を予測するモデルとしての有用性が示された。

腸内細菌と腸管上皮細胞の関わり

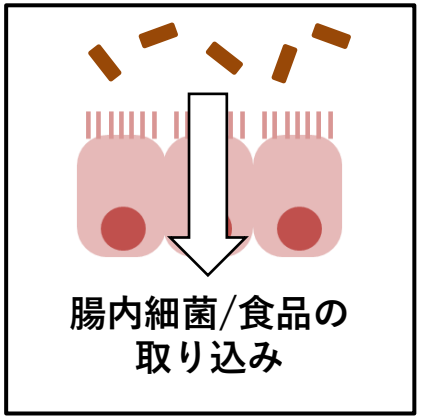
腸内細菌と腸管上皮細胞には、以下3つの関係があると考えられる。

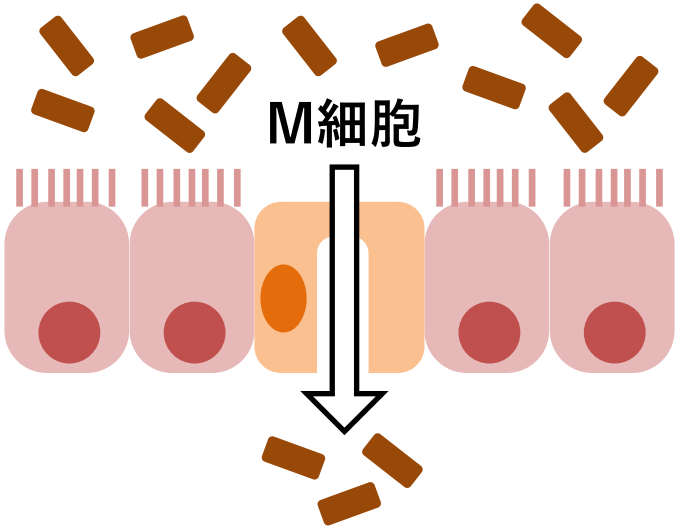




開発したヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞により、
上記の3つを評価できるか検討した。

M細胞の食品研究における重要性



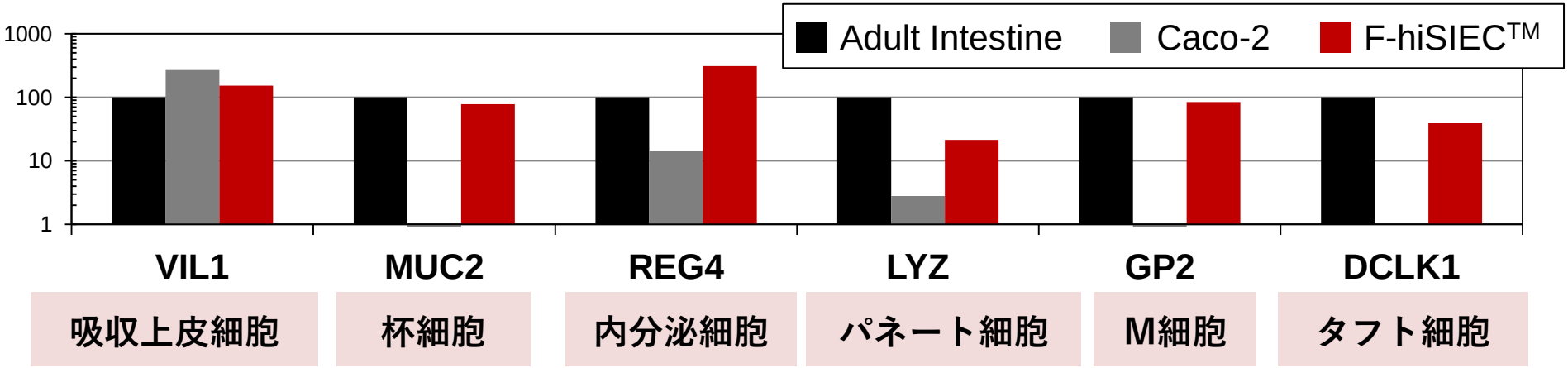


M細胞によって取り込まれるもの

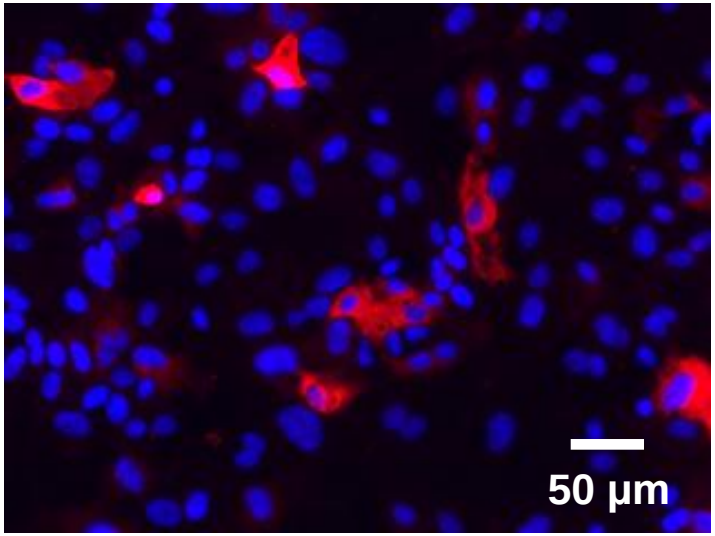
- 腸内細菌、乳酸菌などの細菌
- ウイルス
- 分子量の大きな食品成分
- 食品中のマイクロプラスチック

M細胞による取り込みは、腸管免疫・食品成分の吸収・毒性と関わる重要な生体機能である。

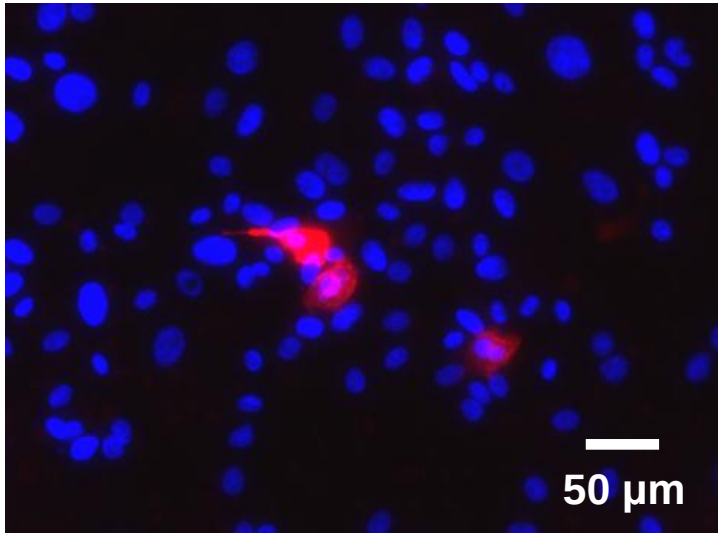
M細胞等の各種腸管上皮細胞の存在



MUC2 / DAPI

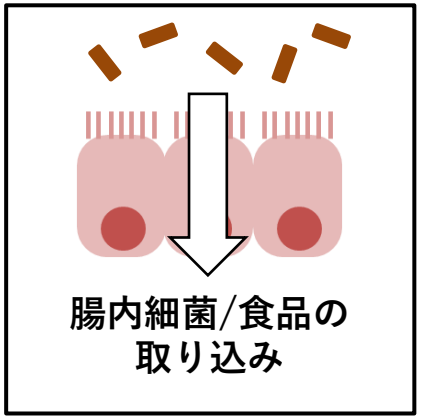


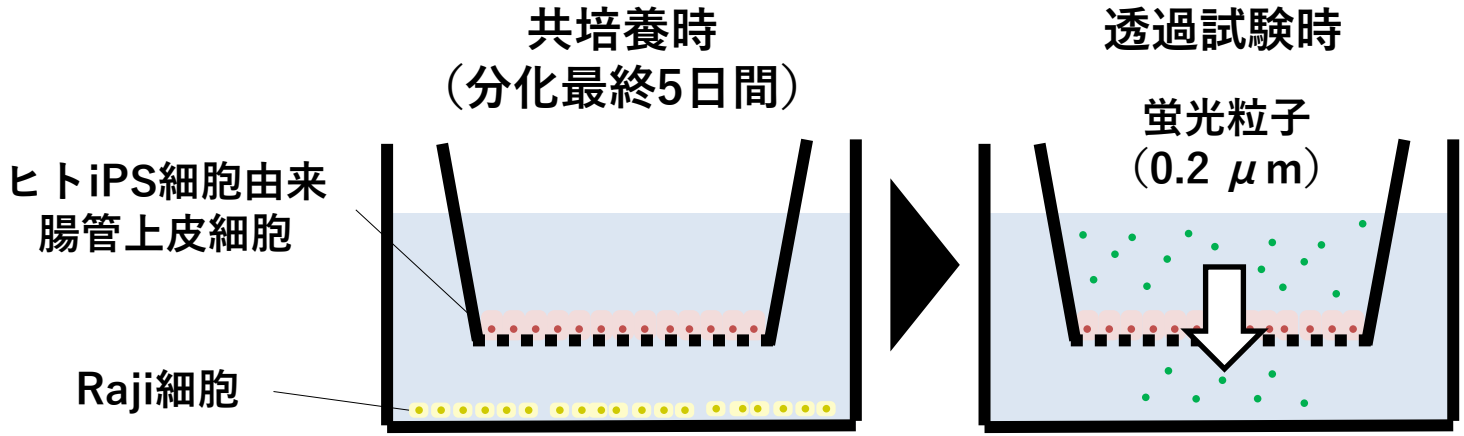
GP2 / DAPI

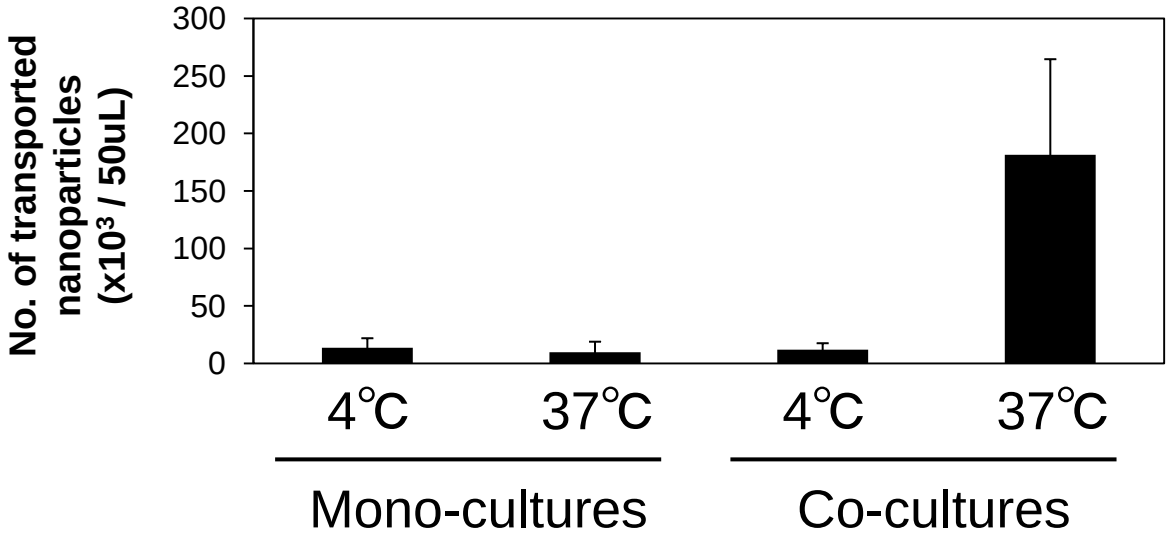


ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞には、吸収上皮細胞に加えて、腸管免疫に関わる杯細胞、内分泌細胞、パネート細胞、M細胞、タフト細胞等が含まれていた。

M細胞による取り込みの評価

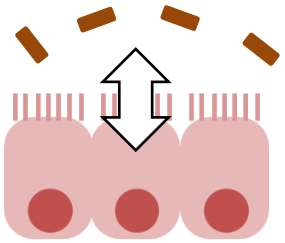




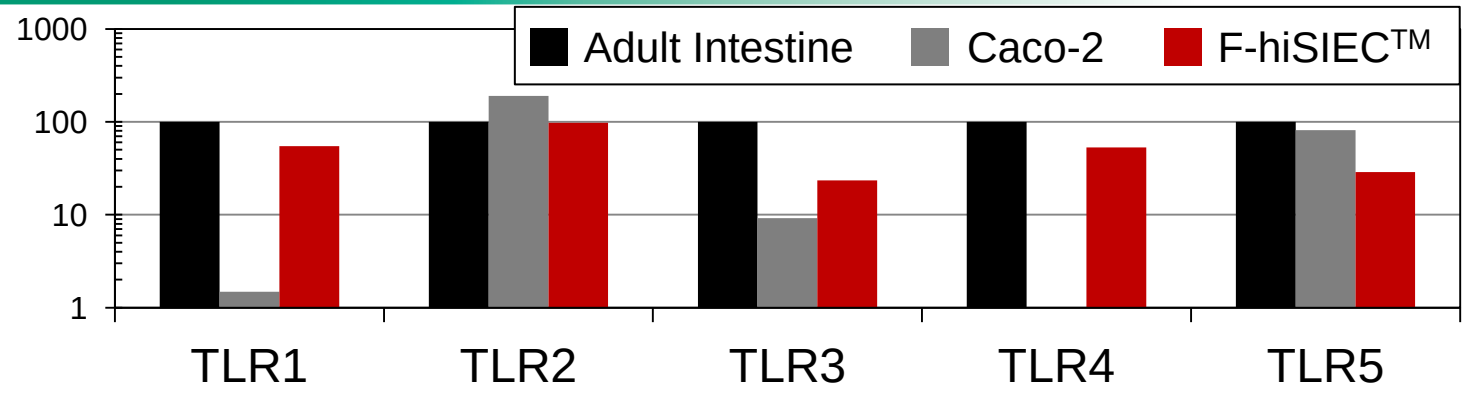


Raji細胞との共培養により、M細胞による取り込みを評価できることが示唆された。

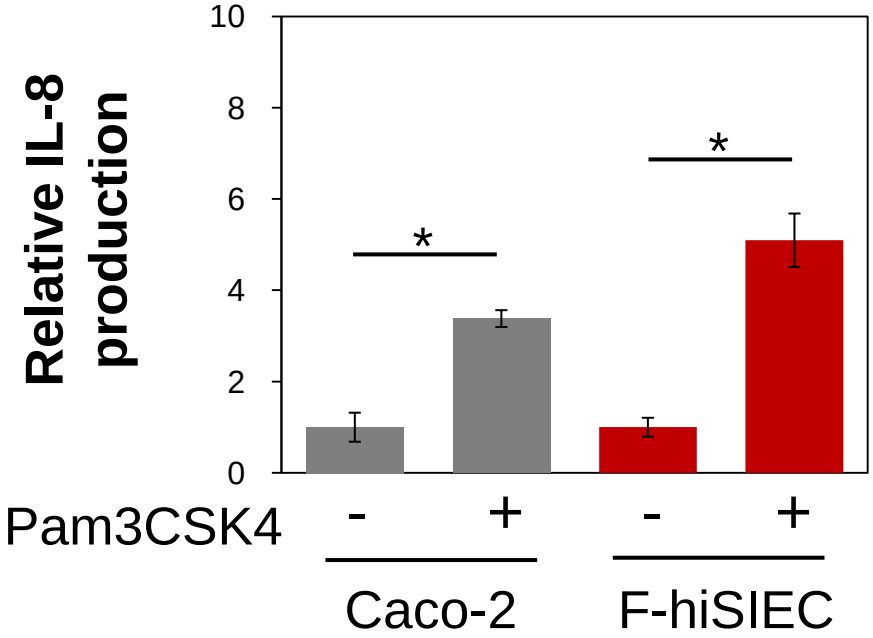
Toll様受容体（TLR）の発現と応答



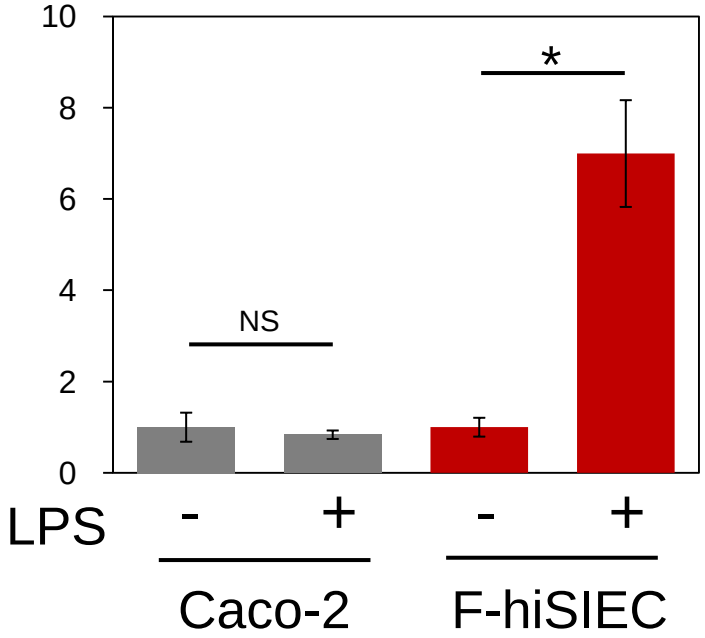
腸内細菌/食品の
腸管上皮細胞への作用



TLR2/1を介した応答

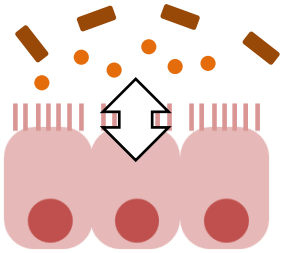


TLR4を介した応答

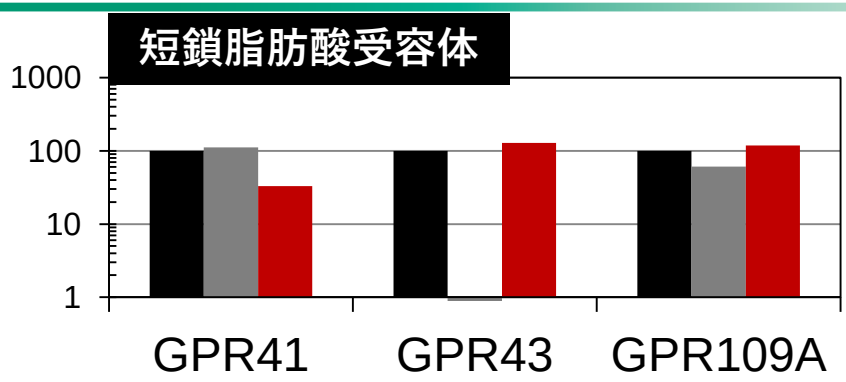


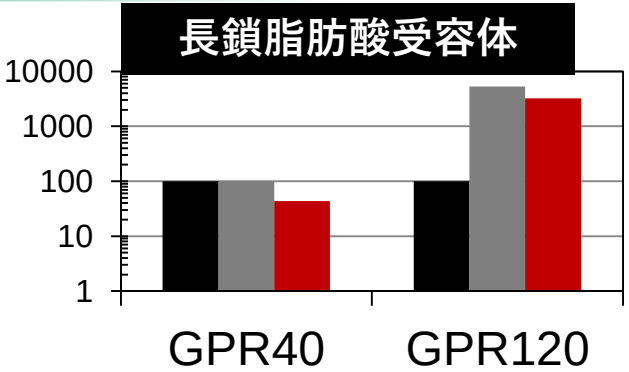
Toll様受容体を介した免疫応答を評価できることが示された。

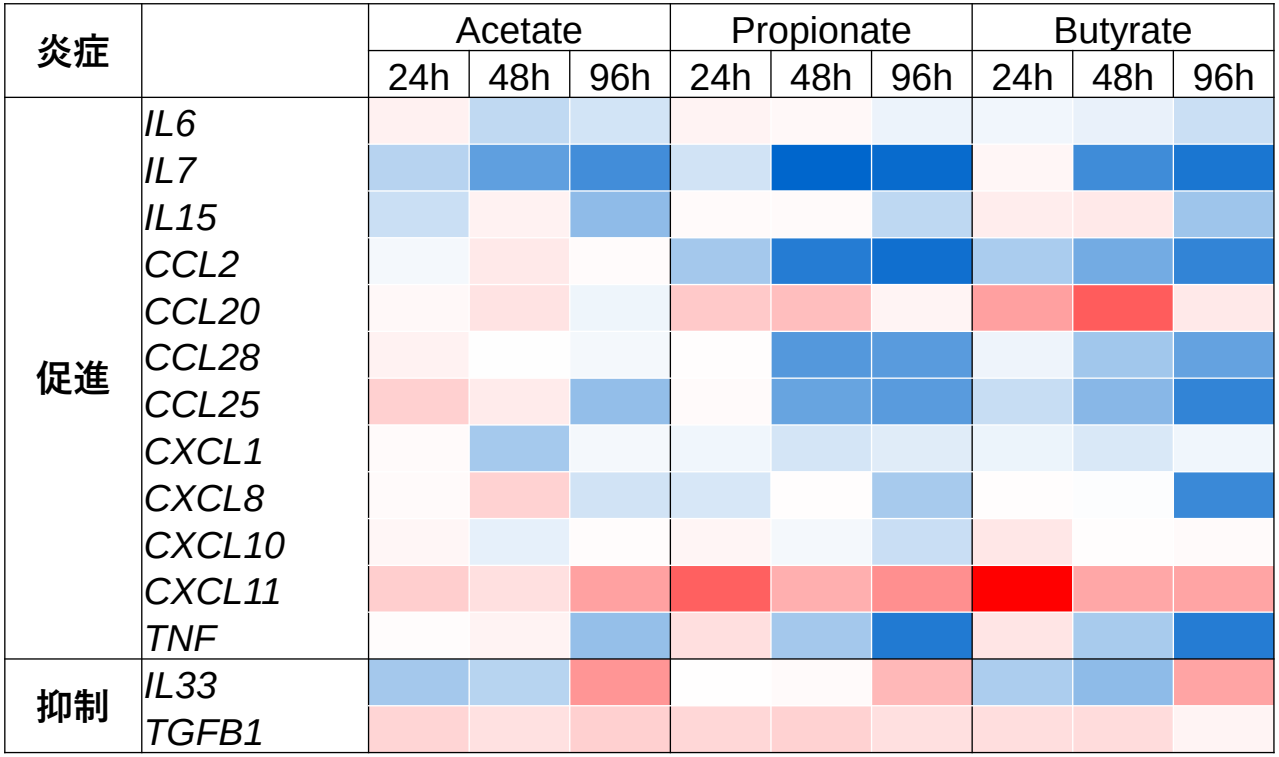
脂肪酸受容体の発現と応答



腸内細菌代謝物の
腸管上皮細胞への作用







relative gene expression
compared to vehicle

low high

脂肪酸受容体を介した免疫応答を評価できることが示された。

結論

ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞（F-hiSIEC™）は以下の特徴を示した。

① ヒト小腸に近い代謝酵素・トランスポーターの機能

→ 小腸における食品成分の代謝・吸収を評価

② 杯細胞・内分泌細胞・パネート細胞・タフト細胞等の存在

→ 食品成分と上記細胞の相互作用を評価

③ M細胞による取り込み機能

→ 食品成分・腸内細菌のM細胞を介した吸収を評価

④ Toll様受容体や脂肪酸受容体を介した免疫応答機能

→ 食品成分・腸内細菌・その代謝物が腸管免疫に与える作用を評価

本細胞はヒト小腸に近い性質を有し、食品機能解析への利用が期待される。

ご質問・ご意見ございます方、発表スライドのPDFをご希望の方は、下記にご連絡ください。
ぜひ食品研究に関わる皆様のご意見をいただきたく存じます。yuki.imakura@fujifilm.com