FUJIFILM
Value from Innovation

第58回 日本消化器免疫学会　　O4-4

NEVER STOP

ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞(F-hiSIEC™)を用いた消化管炎症モデルにおける腸内細菌代謝物の影響

山﨑　奈穂[1]、美馬　伸治[1]、今倉　悠貴[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　R&D統括本部　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

本日のアジェンダ

・F-hiSIEC™の特徴

・ F-hiSIEC™を用いた消化管炎症モデル

・消化管炎症モデルにおける腸内細菌代謝物の影響

本日のアジェンダ

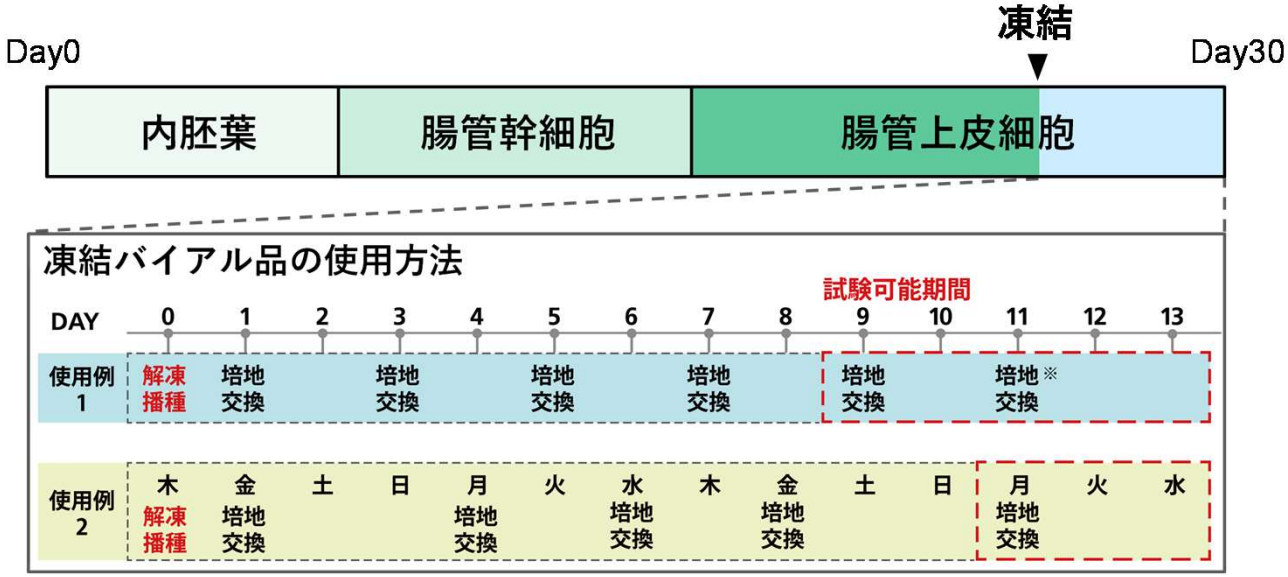
- **F-hiSIEC™の特徴**
- F-hiSIEC™を用いた消化管炎症モデル
- 消化管炎症モデルにおける腸内細菌代謝物の影響

F-hiSIECの特徴

ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞

F-hiSIEC™

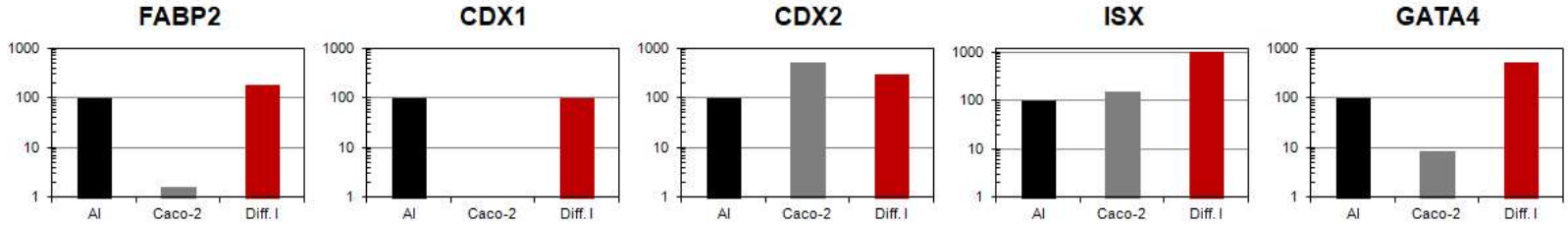
FUJIFILM human iPS-derived Small Intestine Epithelial like Cell

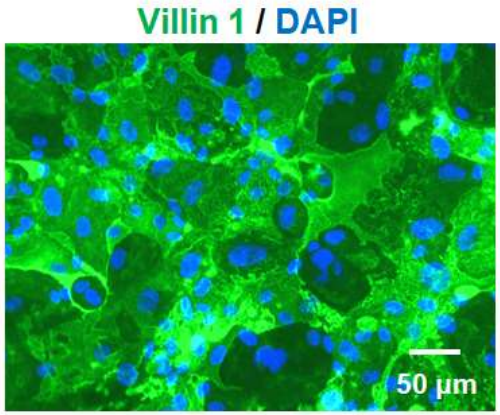


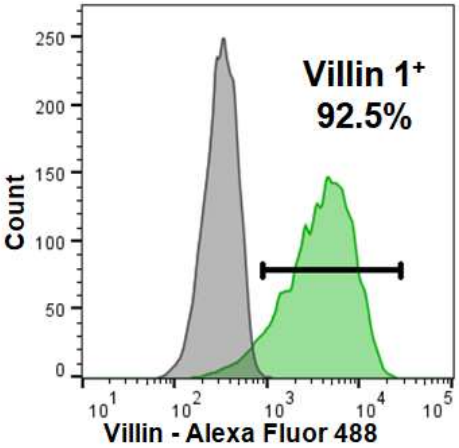
・分化途中の細胞を凍結保存し、F-hiSIEC™として開発

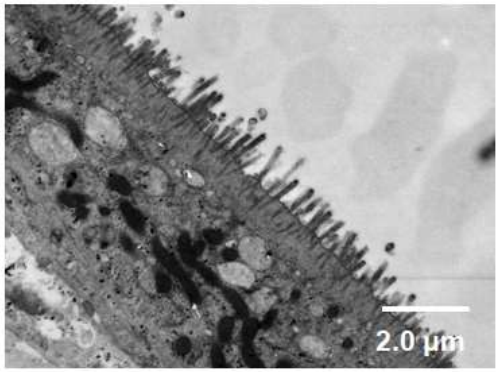
・細胞解凍後、9-11日培養で成熟した腸管上皮細胞として使用可

F-hiSIECの特徴　-腸管上皮細胞らしさ-









- 各種腸管上皮細胞マーカーについて、生体小腸同等の遺伝子発現を示した。
- 90%以上の細胞が Villin 1 陽性であった。
- 電子顕微鏡での観察により、微絨毛の形成が確認された。
- F-hiSIECは主要な代謝酵素・トランスポーターを生体小腸同程度に発現しており、各種CYP活性を示すことを確認している。

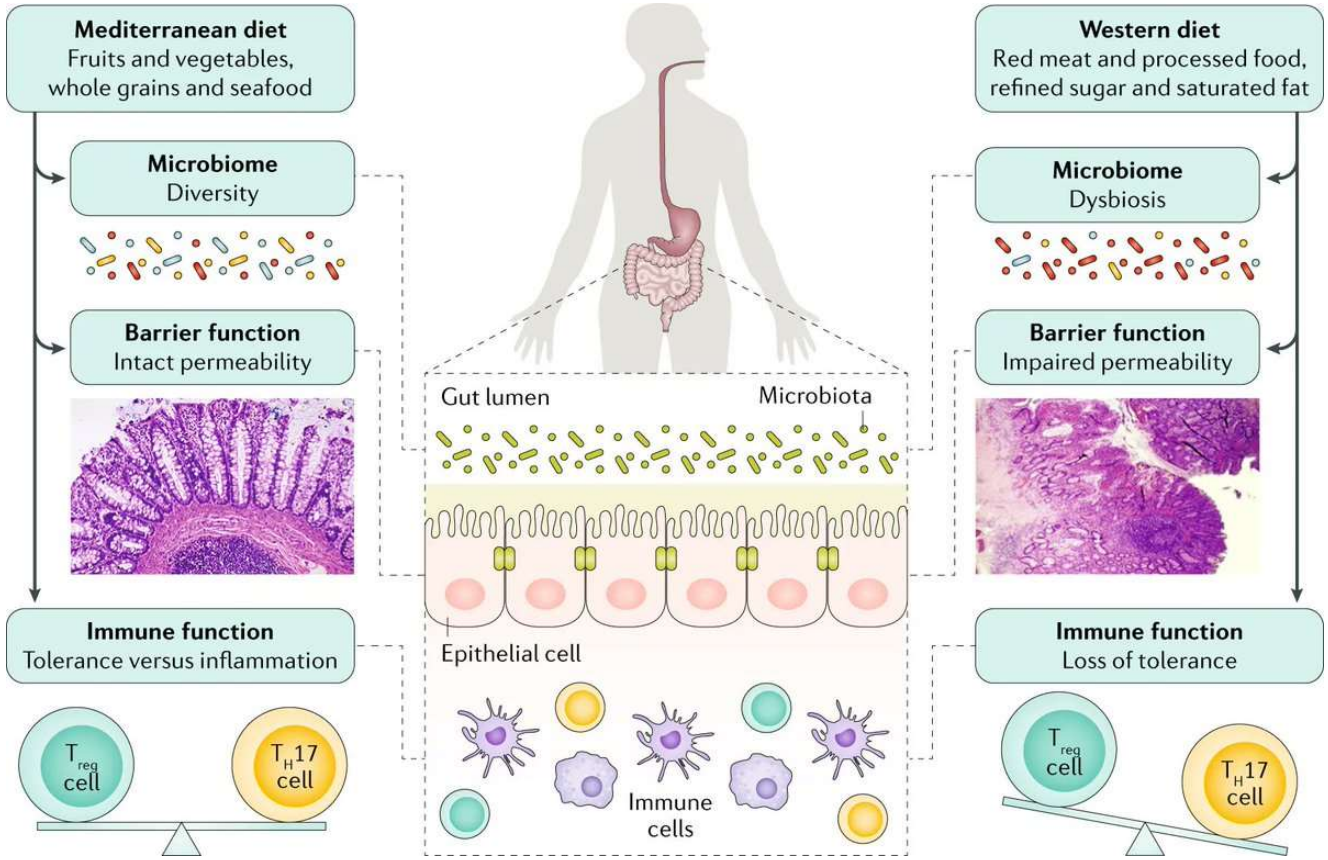
本日のアジェンダ

- F-hiSIEC™の特徴
- F-hiSIEC™を用いた消化管炎症モデル
- 消化管炎症モデルにおける腸内細菌代謝物の影響

炎症性腸疾患（IBD）について

FUJIFILM
Value from Innovation

クローン病と潰瘍性大腸炎の総称であり、患者数は年々増加傾向にある。
IBDは、遺伝要因・環境要因が関連する多因子疾患である。



Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology volume 15, pages525–535 (2018)

バリア機能の破綻

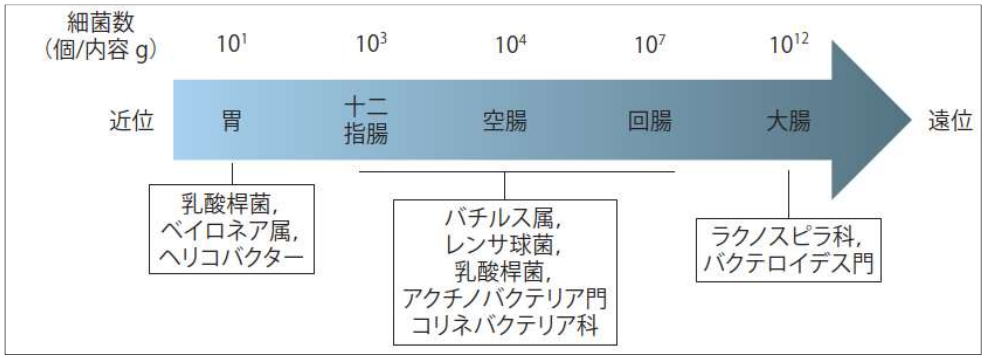
炎症の亢進

杯細胞の減少・
MUC2発現の低下
↓
下痢・血便

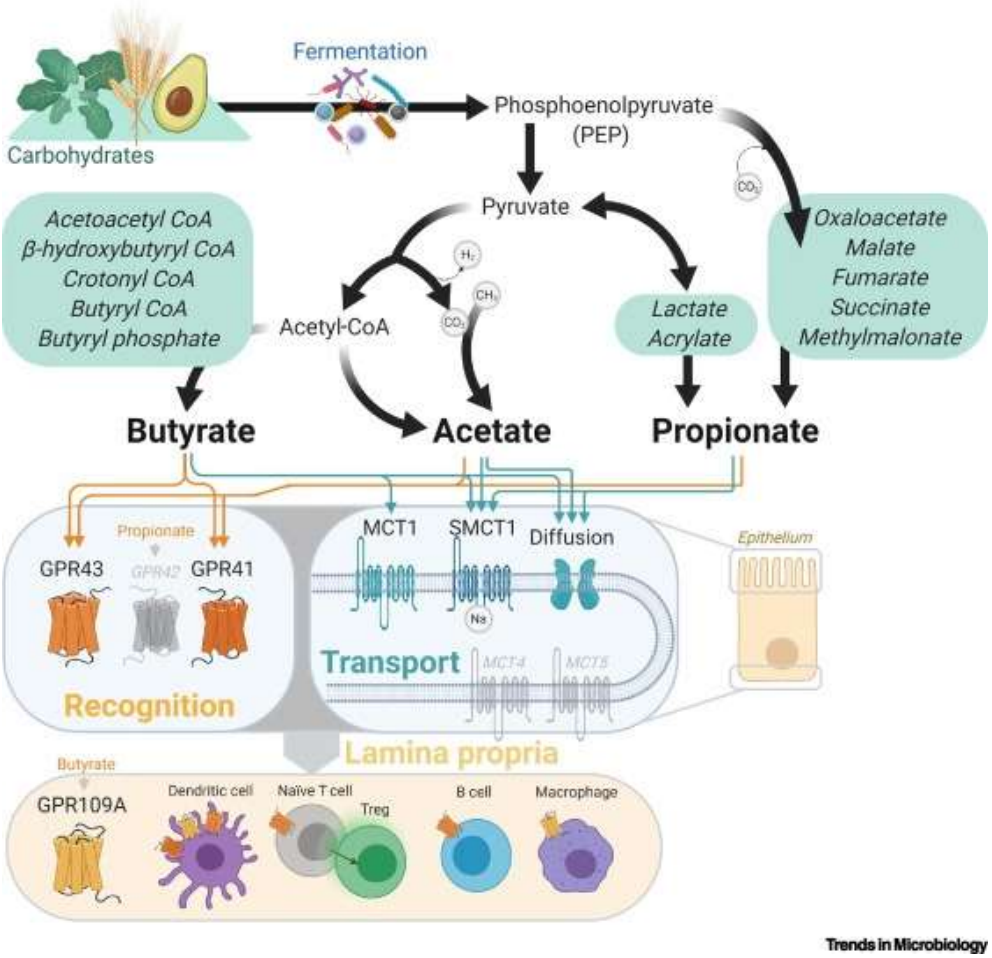
F-hiSIECを用いた消化管炎症モデルの構築を試みた。

腸内細菌と腸管免疫

腸管に存在する腸内細菌の分布



もっとよくわかる！腸内細菌叢



- 大腸に近づくにつれ腸内細菌数が増加する。
- 小腸にも多様な腸内細菌が存在する。

- 常在菌の多くは、食物繊維を代謝し短鎖脂肪酸を産生する。
- 短鎖脂肪酸は、腸上皮細胞のエネルギー源であり、バリア機能の保護、免疫調整機能の役割を果たす。

F-hiSIECの消化管炎症モデルにおいて腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸の影響を評価した。

実験方法

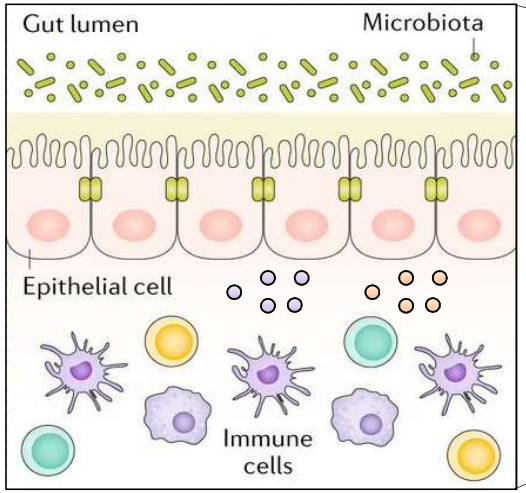
FUJIFILM
Value from Innovation

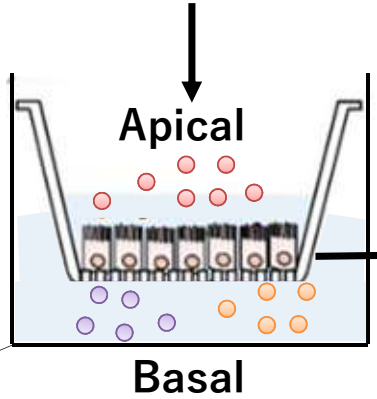
DAY	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
使用例 1	解凍 播種	培地 交換		培地 交換		培地 交換		培地 交換		評価

炎症性サイトカイン添加（Basal側）
短鎖脂肪酸　添加　（Apical側）

TEER
炎症マーカー測定

腸内細菌から産生される短鎖脂肪酸





バリア機能(TEER)、炎症状態
（マーカー発現）を評価した

免疫細胞から産生される炎症性サイトカイン
（TNFα, IFNγ）

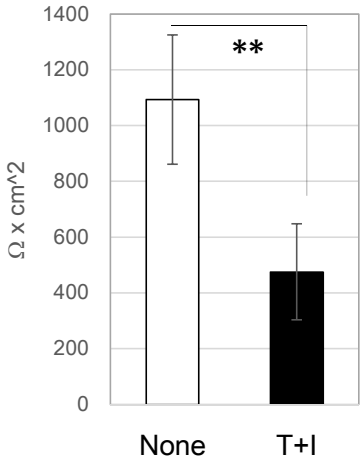
NEVER STOP

結果

FUJIFILM
Value from Innovation

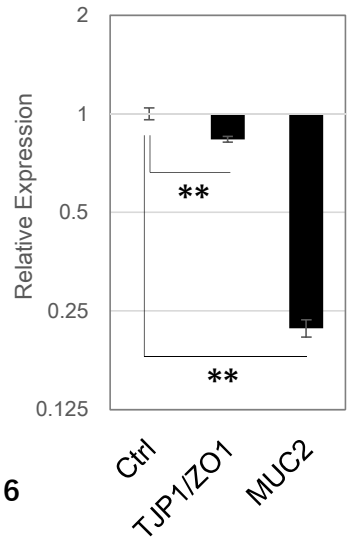
TNFα+IFNγを添加した場合

TEER

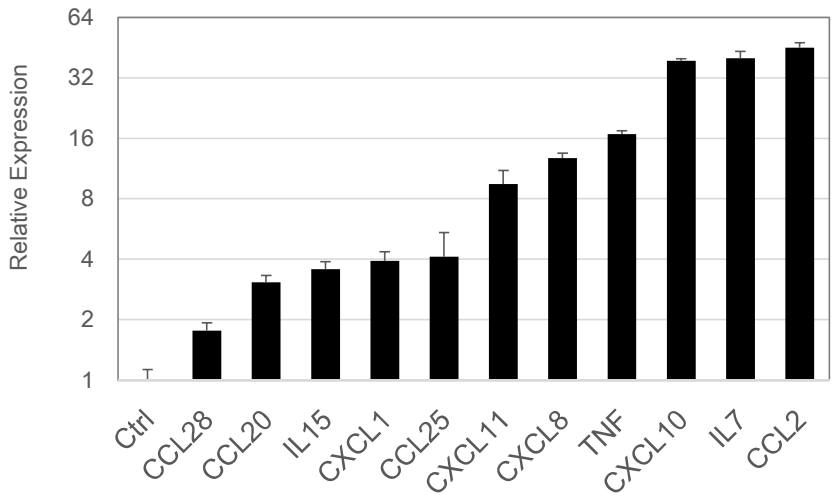


N= 6

バリア機能関連遺伝子



炎症性サイトカイン遺伝子発現



Ctrl
TNFα+IFNγ
N=3, **$p \leqq 0.01$

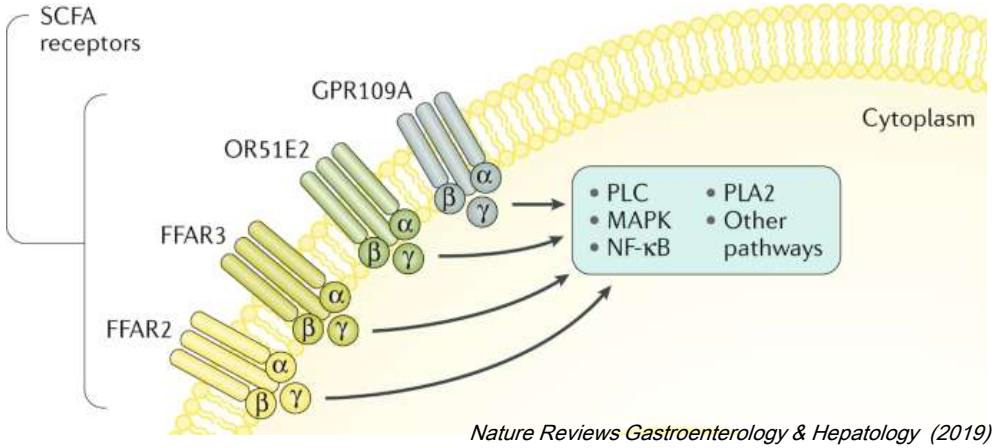
TNFα+IFNγ刺激により、
・TEERおよびバリア機能関連遺伝子発現が顕著に低下した　⇒バリア機能の低下
・炎症性サイトカインの遺伝子発現が上昇した　⇒炎症の亢進

本モデルはIBDの病態を再現していることが示唆された

NEVER STOP

F-hiSIECにおける短鎖脂肪酸の受容体の発現

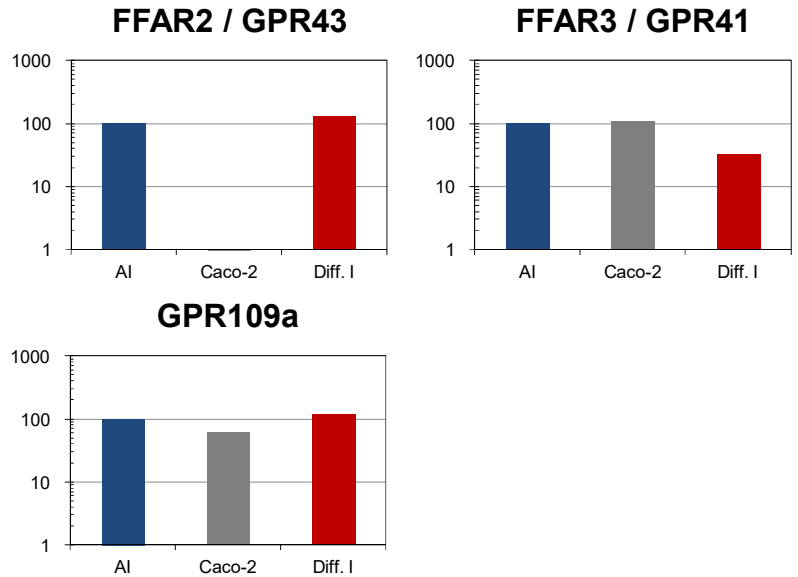
短鎖脂肪酸の受容体



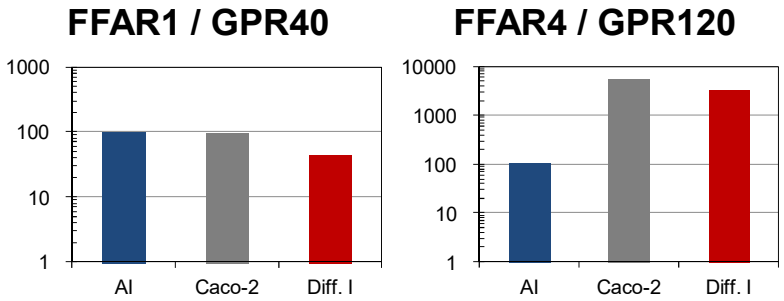
Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology (2019)

Receptor		SCFA substrate
FFAR2	GPR43	Ac, Pro
FFAR3	GPR41	Ac, Pro, Bu
HCAR2	GPR109A	Bu

短鎖脂肪酸受容体



脂肪酸受容体

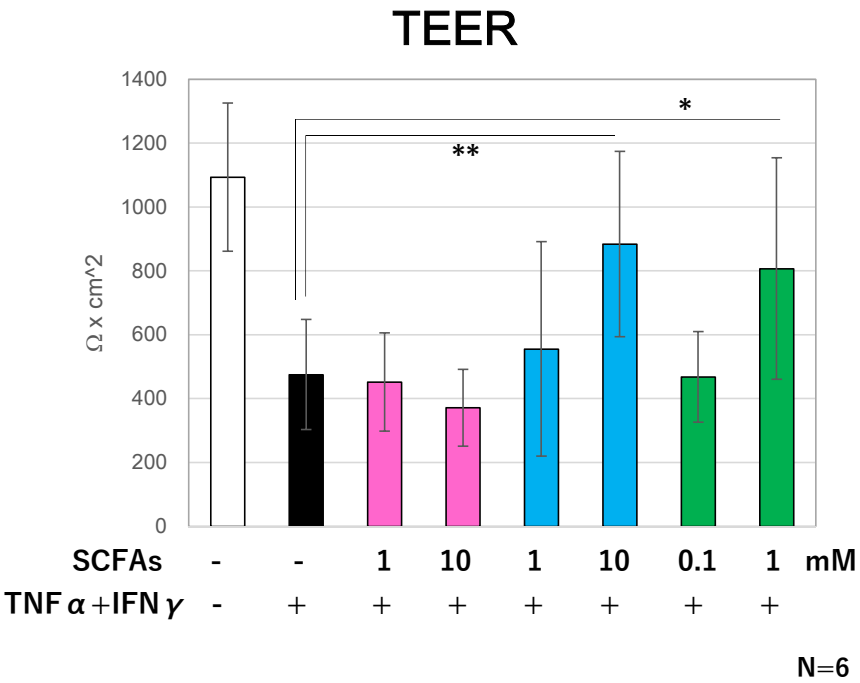


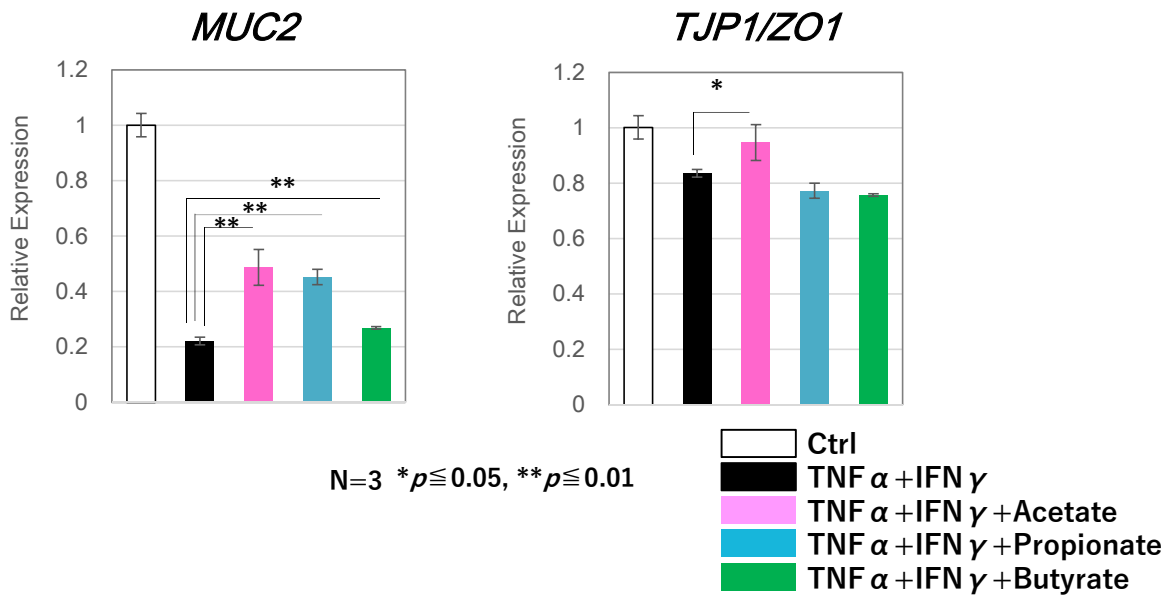
腸管上皮の主要な脂肪酸受容体は、生体小腸と同程度の発現量を示した

結果：バリア機能

FUJIFILM
Value from Innovation

Basal: TNFα+IFNγ、Apical:短鎖脂肪酸を添加した場合



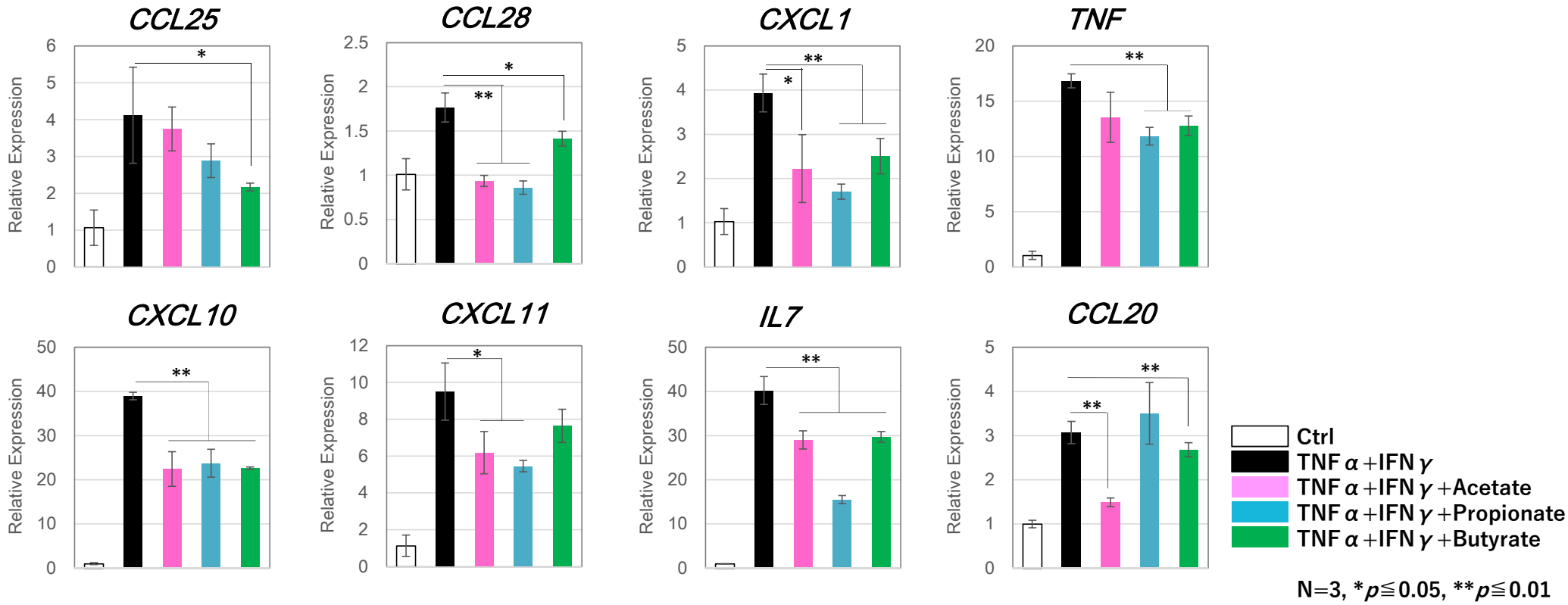


・TNFα+IFNγ添加によるTEER低下は、同時にプロピオン酸や酪酸を添加すると抑制した。

・MUC2とTJP1/ZO1の発現低下は、酢酸添加により部分的に抑制した。

NEVER STOP

結果：炎症性サイトカインの遺伝子発現



・TNFα+IFNγ添加による炎症性サイトカイン遺伝子の発現上昇は、
同時に短鎖脂肪酸を添加することにより抑制された。

消化管炎症モデルとしての検討　–まとめ–

FUJIFILM
Value from Innovation

・F-hiSIECに免疫細胞由来の炎症性サイトカインを添加することにより、バリア機能低下および炎症亢進が誘導され、消化管炎症モデルが構築された。

・消化管炎症モデルに腸内細菌代謝物である短鎖脂肪酸を添加することにより、バリア機能低下および炎症亢進を抑制できることが示された。

F-hiSIECの消化管炎症モデルは、IBDの病態解析および治療薬の評価に応用が期待される。

本製品にご興味がございましたら、弊社までご連絡下さい。

NEVER STOP