

## 25I-am03S

ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞におけるカルボキシルエステラーゼの機能解析  
○壁谷 知樹<sup>1</sup>, 松村 若菜<sup>2</sup>, 岩尾 岳洋<sup>1,2</sup>, 細川 正清<sup>3</sup>, 松永 民秀<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>名市大院薬,<sup>2</sup> 名市大薬,<sup>3</sup>千葉科学大薬)

【背景・目的】ヒト腸管におけるカルボキシルエステラーゼ(CES)による加水分解は CES2 の寄与が大きいことが知られている。CES の発現に種差が存在すること、ヒト腸管上皮細胞の入手が困難であること、さらに消化管吸収過程の評価に汎用されている Caco-2 細胞は主に CES1 が発現していることから、ヒト腸管での CES による代謝および吸収過程を評価できる系は存在しない。そこで本研究では消化管吸収および CES による代謝を予測可能な *in vitro* における新規評価系の開発を目的として、ヒト人工多能性幹 (induced pluripotent stem : iPS) 細胞由来腸管上皮細胞における CES 発現解析および機能解析を行った。

【方法】ヒト iPS 細胞を本研究室で確立した方法を使用して、腸管上皮細胞に分化した。分化誘導終了後に CES の遺伝子およびタンパク質発現を確認した。ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞および Caco-2 細胞から S9 を調製し、CES の基質を用いて加水分解活性を評価した。さらに CES1 および CES2 アイソザイムを選択的に阻害する digitonin および telmisartan を用いて、代謝活性への影響について評価した。

【結果・考察】ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の CES の mRNA およびタンパク質発現を Caco-2 細胞と比較すると、CES1 の発現は低かったが、CES2 の発現は同程度であった。p-nitrophenyl acetate を基質として、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の加水分解活性を測定したところ、telmisartan 処理群で最も代謝物の生成する割合が低下した。さらにヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞において、CES1 特異的な基質を用いた場合加水分解活性が認められず、CES2 特異的な基質を用いた場合 Caco-2 細胞と同等の加水分解活性が認められた。以上より、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞における CES の発現および代謝はヒト腸管に類似していることが示唆された。