

# 27PB-am166

## カニクイザル iPS 細胞由来腸管オルガノイドの長期培養

○木田 有里子<sup>1</sup>, 小野里 太智<sup>2</sup>, 赤川 巧<sup>1</sup>, 小枝 暁子<sup>2</sup>, 岩尾 岳洋<sup>1,2</sup>, 松永 民秀<sup>1,2</sup> (1名市大薬 臨床センター, <sup>2</sup>名市大院薬 臨床薬学)

【背景・目的】消化管毒性には、薬剤性の急性毒性から慢性毒性までであるにも関わらず、長期培養可能な *in vitro* 腸管毒性評価系は未だ存在していない。医薬品開発において、カニクイザル (cm) はヒトを模倣したモデルとして有用であるため、非臨床試験によく用いられている。そこで本研究では、cmiPS 細胞から腸管オルガノイドを作製し、長期培養が可能であるか評価した。また、腸管機能の維持が可能であるか確認するために、薬物の透過試験も併せて行った。

【方法】cmiPS 細胞を activin A にて内胚葉へ誘導した。その後、後腸への分化において、低分子化合物 A を添加した。腸管オルガノイドは浮遊培養にて、長期間培養した。mRNA 発現解析は RT-PCR 法にて、透過試験は FD-4 を用いて、取込み試験は rhodamine123 を用いて行った。

【結果・考察】腸管幹細胞マーカー LGR5 と後腸マーカーである CDX2 の mRNA 発現は、低分子化合物 A 添加により、上昇した。免疫組織学的染色においても CDX2 陽性細胞数の増加が認められた。これらの結果から、低分子化合物 A を添加することで、より効率的に後腸へと誘導できることが示唆された。また、mRNA 発現解析より腸管オルガノイドは長期培養を行っても、腸管マーカーの発現の変動は認められなかった。次に、FD-4 を用いた透過試験を行ったところ、腸管オルガノイド内への FD-4 の蓄積は認められなかった。さらに、P-gp の基質である rhodamine123 の取込み試験を行ったところ、P-gp の阻害剤であるベラパミルの処理により、腸管オルガノイド内への蓄積が減少した。したがって、腸管オルガノイドは、長期培養が可能であり、長期培養後も P-gp の機能を維持していることが明らかとなった。