

26PA-am180

ヒト肝細胞の代替としてのヒト iPS 細胞由来肝細胞の機能評価

○石田 誠一¹, 堀内 新一郎¹, 黒田 幸恵¹, 金 秀良¹, 諫田 泰成¹ (国立衛研)

[目的] 医薬品開発の初期段階における *in vitro* 薬物代謝試験には、ヒト初代/凍結肝細胞が使用されている。しかし、ヒト初代/凍結肝細胞には、ドナー由来の差異や細胞の安定供給の問題点がある。そこで本研究ではヒト初代/凍結肝細胞の代替細胞の候補と考えられているヒト iPS 細胞由来肝細胞 (hiPSC-HEP) において、薬物代謝酵素の活性や遺伝子発現をヒト凍結肝細胞と比較した。

[方法] 平成 28 年末時点で入手可能な市販のヒト凍結肝細胞 (4 社) と hiPSC-HEP (3 社) を購入し、薬物代謝酵素であるチトクロム P450 (CYP) の酵素活性を LC-MS/MS、遺伝子発現を qPCR により測定した。さらに、CYP 以外の遺伝子発現について評価を行うために、肝細胞の機能に関する 183 遺伝子の発現が測定可能なフォーカストアレイ (ジェノパール、三菱レイヨン) を用いて解析した。比較対象としてヒト肝癌由来細胞株である HepG2 細胞を用いた。

[結果と考察] hiPSC-HEP において、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5 の遺伝子発現、CYP1A、CYP2C19、CYP3A の酵素活性はヒト凍結肝細胞と同程度であった。一方、hiPSC-HEP における CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 の遺伝子発現や CYP2C9、CYP2D6 の酵素活性は、ヒト凍結肝細胞と比較して著しく低かった。ジェノパールによる発現量にもとづく主成分分析の結果、hiPSC-HEP はヒト凍結肝細胞より HepG2 細胞に近い特性を持つことが明らかになり、ヒト凍結肝細胞により近づけるための改善が必要であることが示唆された。一方で薬物代謝第 II 相酵素やトランスポーターには、hiPSC-HEP における発現がヒト凍結肝細胞より高い、または同程度である遺伝子が多く認められた。このことから薬物の抱合や輸送など肝臓の一部の機能はヒト凍結肝細胞に近づいていると考えられた。