

筆者らは、ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を用いて、薬剤に対する毒性評価についても検討した（論文投稿中）。肝毒性を生じることが知られている多種類の薬剤について、本分化誘導肝細胞を用いて細胞毒性評価試験を行ったところ、株化細胞である HepG2 細胞を用いた場合に比べ、より感度良く毒性（細胞傷害性）を示し、かつその毒性はシトクロム P450 酵素の阻害剤を加えると部分的に消失した。したがって、iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を用いることによって、シトクロム P450 酵素で代謝された代謝物（反応性代謝物）によって生じた細胞傷害性を再現性良く検出できることが明らかとなった。反応性代謝物は薬物性肝障害の主な原因と考えられており、ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞で反応性代謝物による細胞傷害性を検出できたことは、極めて大きな意義をもつと考えられる。以上のことから、FOXA2 および HNF1 α 遺伝子を導入することにより、ヒト iPS 細胞から薬物代謝能を有する肝細胞を効率良く分化誘導できるだけでなく、同細胞が薬物の毒性スクリーニングに使用可能であることが示唆された。

5. おわりに

これまでのヒト iPS 細胞から分化誘導させた肝細胞は、機能面において初代培養肝細胞に比べて大きく劣っており、創薬研究への応用は困難であった。しかしながら、筆者らが開発した、遺伝子導入を駆使した分化誘導法により、創薬応用に向けてようやく最低限の解析が可能なレベルにまで分化した肝細胞を得ることが可能になった。一方で、ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を幅広く創薬研究に応用するためには、実験毎に3週間に及ぶ分化誘導を行う必要があり、これは細胞供給の観点から効率が悪いと考えられる。そこで現在筆者らは、分化途中の肝幹前駆細胞の段階で、凍結融解ができないか、あるいは分化細胞を大量に増幅できないかという課題にも取り組んでいる。

今度、より一層高機能な（成熟度が高い）ヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞の作製法の開発を進めるとともに、本分化誘導肝細胞が創薬研究で広く活用されることを期待している。なお、本稿で紹介した分化誘導法で作製されたヒト iPS 細胞由来分化誘導肝細胞は、(株)リプロセルより Repro Hepato として市販されている。

文 献

- 1) N. J. Hewitt *et al.*, *Drug Metab. Rev.*, **39**, 159 (2007)
- 2) C. Terry, R. D. Hughes, *Methods Mol. Biol.*, **481**, 25 (2009)
- 3) M. A. Baxter *et al.*, *Stem Cell Res.*, **5**, 4 (2010)
- 4) N. Safinia, S. L. Minger, *Methods Mol. Biol.*, **481**, 169 (2009)
- 5) J. A. Thomson *et al.*, *Science*, **282**, 1145 (1998)
- 6) K. Takahashi *et al.*, *Cell*, **131**, 861 (2007)
- 7) K. A. D'Amour *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, **23**, 1534 (2005)
- 8) S. Sulzbacher *et al.*, *Stem Cell Rev.*, **5**, 159 (2009)
- 9) Y. G. Chen *et al.*, *Exp. Biol. Med.*, **231**, 534 (2006)
- 10) G. Brolen *et al.*, *J. Biotechnol.*, **145**, 284 (2010)
- 11) R. Gualdi *et al.*, *Genes Dev.*, **10**, 1670 (1996)
- 12) S. Asgari *et al.*, *Stem Cell Rev.*, in press.
- 13) J. Cai *et al.*, *Hepatology*, **45**, 1229 (2007)
- 14) K. Si-Tayeb *et al.*, *Dev. Cell*, **18**, 175 (2010)
- 15) S. Snykers *et al.*, *Stem Cells*, **27**, 577 (2009)
- 16) C. A. Seguin *et al.*, *Cell Stem Cell*, **3**, 182 (2008)
- 17) K. Takayama *et al.*, *PLoS One*, **6**, e21780 (2011)
- 18) S. Kanda *et al.*, *Hepatol. Res.*, **26**, 225 (2003)
- 19) A. Kubo *et al.*, *Hepatology*, **51**, 633 (2010)
- 20) M. Inamura *et al.*, *Mol. Ther.*, **19**, 400 (2011)
- 21) K. Kawabata *et al.*, *Methods Mol. Biol.*, **826**, 115 (2012)
- 22) K. Takayama *et al.*, *Mol. Ther.*, **20**, 127 (2012)
- 23) K. Takayama *et al.*, *J. Hepatol.*, **57**, 628 (2012)
- 24) Y. Nagamoto *et al.*, *Biomaterials*, **33**, 4526 (2012)
- 25) S. T. Rashid *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **120**, 3127 (2010)

