

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03391

研究課題名(和文) ヒトiPS細胞由来小腸細胞・組織を用いた薬物動態及び毒性予測モデル系の創製

研究課題名(英文) Creation of pharmacokinetics and toxicity prediction model system using human iPS cell-derived small intestinal cells and tissues

研究代表者

松永 民秀 (Matsunaga, Tamihide)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授

研究者番号：40209581

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：ジェランガム誘導体を腸管上皮細胞への分化誘導時に添加することで、小腸上皮細胞マーカー、薬物トランスポーター、薬物代謝酵素のmRNA発現が有意に増加した。その機構として、細胞・マトリクス間接着の喪失を制御、細胞死を抑制することで、小腸上皮細胞の成熟化と細胞数の増加をまねくことが示唆された。また、浮遊培養においても高機能なヒトiPS細胞由来腸管オルガノイド作製が可能となった。さらに、小腸チップの試作品を作製、腸管オルガノイドを平面培養系(ヒトiPS細胞由来二次元腸管オルガノイド)に移行する方法を開発した。本研究は、疾患モデルや薬物のスクリーニングに有用な新規創薬支援材料として期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、消化管における薬物動態や毒性の評価にはヒト結腸ガン由来のCaco-2細胞などが用いられているがヒト正常小腸と機能が大きく異なる。また、消化管毒性の評価には、単一細胞系であるCaco-2細胞は適さない。本研究においてヒトiPS細胞から生体に匹敵する機能を有する小腸上皮細胞や小腸オルガノイドを作製する分化誘導法並びに培養法を開発した。また、小腸デバイスの開発を行い、試作品の作成並びに細胞培養の予備的試験を行った。これらの結果より、創薬研究等における薬物動態や毒性試験のより高精度な小腸モデル系の創製が可能となり、創薬研究支援材料として有用であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)： We used gellan gum (GG), a soluble dietary fiber, to optimize human iPS cell-derived enterocytes (hiPSEs) differentiation. hiPSEs cocultured with GG had significantly higher expression of small intestine- and pharmacokinetics-related genes and proteins. GG could improve the differentiation efficiency of human iPS cells to enterocytes and increase intestinal maturation by extending the life span of hiPSEs. Human iPS cell-derived budding-like organoids showed a high expression of drug transporters and induced the expression of CYP3A4 and P-glycoprotein. Upon dissociation and seeding on cell culture inserts, the organoids retained intestinal characteristics, forming polarized intestinal folds with approximately 400 \times cm² transepithelial electrical resistance. We generated small intestine-on-a-chip and construct with human iPS cell-derived 2D organoids. These novel methods have great potential for disease modeling and drug screening applications.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：ヒトiPS細胞 小腸上皮細胞 小腸オルガノイド 腸管デバイス 小腸モデル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

消化管には多くの薬物トランスポーターや薬物代謝酵素が存在している。これらは、医薬品の消化管からの吸収過程を制御する要因として非常に重要であることから、医薬品開発時には医薬品候補化合物に対する薬物トランスポーターや薬物代謝酵素の寄与を明らかにし、良好な薬物動態（吸収や代謝）特性を有する、あるいは相互作用の少ない医薬品を創出することが望ましい。一方、消化管に対する毒性の評価も重要であり、安全性という観点からより正確に予測することは極めて重要である。

現在、消化管における薬物動態や毒性の評価にはヒト結腸ガン由来の Caco-2 細胞やマイクロソーム、実験動物、ヒト組織を用いた Ussing chamber 法などが用いられている。しかしながら、Caco-2 細胞の薬物トランスポーターの遺伝子発現パターンはヒト正常小腸とは異なる上に、薬物代謝酵素が顕著に低いことが問題である。また、抗悪性腫瘍薬などによる下痢などの消化管毒性は、クリプト（陰窩部）に存在する腸管幹細胞のアポトーシスが原因であると考えられていることから (Cell Death Dis. 7: e2229, 2016)、単一細胞系である Caco-2 細胞はこのような評価には適さない。さらに、実験動物とヒトの間には種差が存在するため、in vitro 試験にはヒトの初代小腸上皮細胞や組織の利用が望ましいが、非常に脆弱で寿命も短いため肝細胞等とは異なり入手は極めて困難である。したがって、創薬研究等においてヒトの消化管での薬物動態や毒性を単一評価系で網羅的に再現できる簡便な in vitro モデル系の開発が求められている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ヒト iPS 細胞から生体に匹敵する機能を有する小腸上皮細胞や三次元組織類似体（小腸オルガノイド）を作製する培養法に加えデバイスの開発を行い、創薬研究等における薬物動態や毒性試験の小腸モデル系を創製することである。

3. 研究の方法

3.1 ヒト iPS 細胞の小腸上皮細胞への分化誘導と食物繊維（高分子化合物）の影響評価：

細胞はヒト iPS 細胞株 Windy を使用した。ヒト iPS 細胞の小腸上皮細胞への分化誘導については Iwao らの方法 (Drug Metab. Dispos. 4: 603-610, 2015.) に従って行った。ヒト iPS 細胞から小腸上皮細胞への分化誘導に対する食物繊維（セルロース、マンナン、ジェランガム、アルギン酸など）の影響評価における添加期間は分化開始後 8-26 日に設定し、最終濃度が 0.01% または 0.015% になるように添加した。

3.2 ヒト iPS 細胞から小腸オルガノイド作製と二次元培養：

Onozato ら (Onozato D, Ogawa I, Kida Y, Mizuno S, Hashita T, Iwao T, Matsunaga T. Generation of budding-like intestinal organoids from human induced pluripotent stem cells. J Pharm Sci. 2021, 110:2637-2650. doi: 10.1016/j.xphs.2021.03.014. Epub 2021 Mar 29.) の方法に従いヒト iPS 細胞から浮遊培養により、小腸オルガノイドを作製した。小腸オルガノイドを 0.1% trypsin/EDTA にてシングルセル化後、細胞培養用 24-well transwell インサートに播種した。

3.3 腸管デバイス（小腸チップ）の開発

松永らが開発した小腸-肝臓連結デバイスは、各個別の臓器モデルとしても使用可能である。そこで、小腸-肝臓連結デバイスを用い腸管毒性の指標としてヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイドのバリア機能に対する影響について胆汁酸添加により検討した。腸管バリア機能は経上皮電気抵抗 (TEER) 値とルシファイエローの透過試験により行った。また、蠕動運動の模倣については、水流装置の試作品を用い、セルカルチャーインサートの膜下側の培地の吸入と排出の繰り返しにより行った。

4. 研究成果

4.1.1 ヒト iPS 細胞由来小腸上皮細胞への分化における食物繊維（高分子化合物）の効果

食物繊維のヒト iPS 細胞由来小腸上皮細胞への分化に与える影響を調べるために、分化誘導段階に、結晶セルロース (0.015%)、キチン粉末 (0.015%)、竹パルプ (0.015%) 及 ジェランガム (GG, 0.015%) をそれぞれ添加し、それらの分化に対する影響を調べた。その結果、GG が扱いやすいのに加え、分化時のマーカー遺伝子の発現が最も安定した。したがって、ヒト iPS 細胞由来小腸上皮細胞の分化誘導に対する影響の検討において、GG に絞って検討を進めることとした。

次に、小腸上皮細胞の分化誘導において使用した GG の適切な濃度 (0.01%及び 0.015%) について検討を行い、遺伝子の発現レベルを指標として評価した。P-gp 発現量は、コントロールと比較して上昇したが、GG の濃度に依存しなかった。また、Villin 1、intestine specific homeobox (ISX)、SGLT1 の発現量は、0.01% GG 群で 0.015% GG 群に比べて有意に高かった。そこで、GG の濃度は 0.01%が最適であると判断し、その後の検討には 0.01% GG を使用することにした。

GG を 0.01%となるように添加して、分化させた小腸上皮細胞におけるさまざまな遺伝子及びタンパク質発現を解析したところ、Villin 1、ISX、FABP2、dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)、CDX2 などの小腸特異的なマーカーやタイトジャンクションマーカーである occludin の発現量は、GG の存在下で有意に増加した (Fig. 3a)。薬物代謝酵素である CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 の発現量も、GG 群では対照群に比べて有意に増加した。また、トランスポーターである P-gp、SGLT1、PEPT1 及び BCRP の遺伝子発現レベルは GG の存在下で顕著に上昇した。対照群及び GG 群の両群において、CDX2、villin、DPP4、SGLT1、BCRP、PEPT1 のタンパク質発現が認められた。GG 群の SGLT1、BCRP、PEPT1 陽性細胞の相対的割合は対照群と比較し、有意に上昇した。

4.1.2 薬物代謝酵素及びペプチド取り込みトランスポーターの評価

分化した小腸上皮細胞において、小腸における主要な薬物代謝酵素である CYP3A4/5、CYP2C9、CYP2C19 の代謝能を評価した。GG 群及び対照群では、CYP3A4/5 の活性が ketoconazole により有意に阻害されたことから、両群とも CYP3A4/5 の活性を有することが示された。CYP2C19 活性は、GG 群では対照群よりも高かった。小腸は PEPT1 を介して、腸管腔側から小腸上皮細胞内にジ・トリペプチドを取り込む機能を持つ。そこで、PEPT1 の基質である glycylsarcosine を用い、分化した細胞における PEPT1 の活性を測定した。その結果、glycylsarcosine の取り込みは、GG 群で対照群に比べて高かった。また、4°C条件下では、両群において glycylsarcosine の取り込みが有意に抑制された。さらに、PEPT1 の阻害剤である ibuprofen の存在下では、両群では取り込みが顕著に抑制された。

4.1.3 細胞老化及び細胞接着の解析

分化させた小腸上皮細胞の核染色をしたところ、GG 群で分化した細胞数が対照群よりも多いことが確認された。そこで、小腸上皮細胞の分化促進と細胞数の増加との関係を検証するために、分化した細胞における細胞周期の変化をフローサイトメトリーにて解析した。しかし、細胞周期の各段階の細胞割合について、GG 群と対照群で有意な差はなかった。そこで、次に β -galactosidase 染色により、老化した細胞数の解析を行った。その結果、 β -galactosidase 陽性細胞の割合は、GG 群が対照群より高かった。また、老化に関連する遺伝子 p21^{Cip1} の発現量も、GG 群が対照群よりも高かった。さらに、細胞-基質間の接着タンパク質 integrin $\alpha 5$ の遺伝子及びタンパク質の発現量についても、GG 群が対照群に比べて有意に高かった。

以上の結果から、GG は細胞死を抑制し、細胞-細胞間マトリックスの接着力を高め、成熟した細胞を増加させることで、結果的にヒト iPS 細胞由来小腸上皮細胞の機能が向上したものと推察された。

4.2 ヒト iPS 細胞から小腸オルガノイド作製と二次元培養

ヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイドの作製条件および二次元培養時における低分子化合物の種類と添加時期について検討を行った。また、特定の培養条件においてより安定に陰窩-絨毛様構造を有するヒト iPS 細胞由来二次元腸管オルガノイドの作製に成功した。

コーティング剤として iMatrix-511 silk と Matrigel を使用し、作製したヒト iPS 細胞由来二次元オルガノイドの mRNA 発現を比較した。mRNA 発現解析により、Villin 1 や CDX2、MUC2 の mRNA 発現において有意な上昇が認められた。免疫蛍光染色の結果、吸収上皮細胞マーカーである Villin 1 以外に、杯細胞マーカーである MUC2、内分泌系細胞マーカーである CGA、M 細胞マーカーである GP2 および tuft 細胞マーカーである Girdin の発現が確認された。また、Villin 1 は絨毛様構造に沿って局在していた。また、CYP3A4 の基質である midazolam とその阻害剤である ketoconazole を用いて、CYP3A4 の代謝活性を測定した。ヒト iPS 細胞由来二次元オルガノイドにおいて、midazolam の代謝が認められ、その代謝活性は ketoconazole の添加により約 6%まで、有意に阻害された。

ヒト iPS 細胞由来腸管オルガノイドをシングルセル化した後に特定の条件下培養を行うことで、二次元培養系でありながら腸管オルガノイドと同様に三次元的な構造や構成細胞種が生体組織と類似した腸管細胞の作製に成功した。以上の結果は、ヒト iPS 細胞由来二次元腸管オルガノイドが産業的に利用可能な創薬研究支援材料となり得ることを示唆している。

4.3 腸管デバイス（小腸チップ）の開発

バリア機能へ影響を評価するための系の構築に向けて、ヒト iPS 細胞由来小腸上皮細胞を用いて胆汁酸によるバリア機能障害評価系としての予備的な検討を行った。その結果、コール酸の添加により、TEER 値の低下、ルシファイエロー透過量の上昇、タイトジャンクションマーカーである occludin と claudin7 の発現低下が認められた。また、デオキシコール酸の添加によって、より顕著なバリア機能の低下が見られました。このことから、ヒト iPS

細胞由来小腸上皮細胞を用いて胆汁酸による腸管のバリア機能低下作用の評価が可能であることが示され、薬物等のバリア機能に対する作用を評価できる系として利用できる可能性が考えられた

小腸の蠕動運動を水流によって再現させるために試作品を作製した。また、検討用に製作した水流発生装置に関して、水流条件下でCaco-2細胞の培養を行った。また、この際にセルカルチャーインサートの多孔質膜として、通常使用しているPET (Millipore) と富士フイルムが開発したハニカム膜を使用した。ハニカム膜の素材はポリブタジエンもしくはポリカーボネートのものを、孔径は $2.0\ \mu\text{m}$ もしくは $3.0\ \mu\text{m}$ のものをを使用した。その結果、水流条件下でいずれの多孔質膜を使用した場合も細胞の培養が可能であった。使用した多孔質膜によってTEER値に違いはあったが、培養期間を通してほぼ一定の値を示していた。

4.4 謝辞

本研究を遂行するにあたり、ヒトiPS細胞株 (Windy) を御供与頂きました国立成育医療研究センター 梅澤 明弘 博士に謹んで御礼申し上げます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kondo Satoshi, Mizuno Shota, Hashita Tadahiro, Iwao Takahiro, Matsunaga Tamihide	4. 巻 9
2. 論文標題 Establishment of a novel culture method for maintaining intestinal stem cells derived from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 bio049064
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/bio.049064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Qiu Shimeng, Li Yaling, Imakura Yuki, Mima Shinji, Hashita Tadahiro, Iwao Takahiro, Matsunaga Tamihide	4. 巻 10
2. 論文標題 An Efficient Method for the Differentiation of Human iPSC-Derived Endoderm toward Enterocytes and Hepatocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 812～812
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells10040812	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Onozato Daichi, Ogawa Isamu, Kida Yuriko, Mizuno Shota, Hashita Tadahiro, Iwao Takahiro, Matsunaga Tamihide	4. 巻 110
2. 論文標題 Generation of Budding-Like Intestinal Organoids from Human Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 2637～2650
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xphs.2021.03.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Qiu Shimeng, Kabeya Tomoki, Ogawa Isamu, Anno Shiho, Hayashi Hisato, Kanaki Tatsuro, Hashita Tadahiro, Iwao Takahiro, Matsunaga Tamihide	4. 巻 12
2. 論文標題 Gellan Gum Promotes the Differentiation of Enterocytes from Human Induced Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 951～951
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics12100951	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kabeya Tomoki, Mima Shinji, Imakura Yuki, Miyashita Toshihide, Ogura Izumi, Yamada Tadanori, Yasujima Tomoya, Yuasa Hiroaki, Iwao Takahiro, Matsunaga Tamihide	4. 巻 35
2. 論文標題 Pharmacokinetic functions of human induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 374 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.04.334	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Onozato Daichi, Akagawa Takumi, Kida Yuriko, Ogawa Isamu, Hashita Tadahiro, Iwao Takahiro, Matsunaga Tamihide	4. 巻 43
2. 論文標題 Application of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Intestinal Organoids as a Model of Epithelial Damage and Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1088 ~ 1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計43件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Tomoki Kabeya, Shinji Mima, Yuki Imakura, Toshihide Miyashita, Izumi Ogura, Tadanori Yamada, Tomoya Yasujima, Hiroaki Yuasa, Takahiro Iwao, Tamihide Matsunaga.
2. 発表標題 Pharmacokinetic functions of human induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cells.
3. 学会等名 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC11) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinji Mima, Yuki Imakura, Nao Yamazaki, Seiichi Mochizuki, Akira Inomata, Takahiro Iwao, Tamihide Matsunaga, Kozo Nagata, Masahiko Taniguchi.
2. 発表標題 Characteristics of human iPS cell-derived intestinal epithelial cells and usefulness as a model for gastrointestinal toxicity evaluation.
3. 学会等名 2021 SOT Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井晃太郎, 邱 施萌, 岩尾岳洋, 松永民秀
2. 発表標題 薬物動態アッセイモデルの確立に向けたヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の培養法の改良.
3. 学会等名 細胞アッセイ研究会シンポジウム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 美馬伸治, 今倉悠貴, 山崎奈穂, 岩尾岳洋, 松永民秀, 遠藤 撰, 中谷俊幸, 鈴木 亮
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の特性と薬物吸収評価モデルへの応用
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白井晃太郎, 邱 施萌, 岩尾岳洋, 松永民秀
2. 発表標題 Feeder-free条件下におけるヒトiPS細胞由来内胚葉の分化法確立と腸管上皮細胞および肝細胞への分化誘導
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今倉悠貴, 美馬伸治, 山崎奈穂, 望月清一, 猪又 晃, 岩尾岳洋, 松永民秀, 永田幸三, 谷口雅彦
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の特性と消化管毒性評価モデルとしての有用性
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北口 隆, 溝田泰生, 伊藤美奈, 大野克利, 小林和浩, 小川 勇, 邱 施萌, 岩尾岳洋, 埴岡伸光, 田中 充, 松永民秀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞を用いた食品中化合物の膜透過性および代謝予測性の検討
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川 勇, 岩尾岳洋, 松永民秀
2. 発表標題 ヒト人工多能性幹細胞由来腸管細胞の作製法確立
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西野真衣, 邱 施萌, 岩尾岳洋, 松永民秀
2. 発表標題 生体模倣性の向上を目指したヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞分化法の検討
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎奈穂, 美馬伸治, 今倉悠貴, 岩尾岳洋, 松永民秀, 永田幸三, 谷口雅彦
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞 (F-hiSIECTM) 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
3. 学会等名 第58回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今倉悠貴, 美馬伸治, 山崎奈穂, 岩尾岳洋, 松永民秀, 永田幸三, 谷口雅彦
2. 発表標題 ヒトiPSC細胞由来腸管上皮細胞の腸内細菌評価への応用
3. 学会等名 第25回腸内細菌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松永民秀
2. 発表標題 iPSC由来細胞、MPSを活用した医薬品評価系の開発の展望
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松永民秀
2. 発表標題 ヒトiPSC細胞由来腸管上皮細胞の医薬品開発や食品安全性評価への利用の可能性と期待
3. 学会等名 富士フィルム和光純薬ウェビナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今倉悠貴, 美馬伸治, 小椋 泉, 山崎奈穂, 後藤 俊, 柿沼千早, 岩尾岳洋, 松永民秀, 山田忠範, 畠賢一郎
2. 発表標題 ヒトiPSC細胞由来腸管上皮細胞の特性解明と腸内細菌評価系への応用
3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎奈穂, 美馬伸治, 今倉悠貴, 小椋 泉, 後藤 俊, 柿沼千早, 岩尾岳洋, 松永民秀, 山田忠範, 畠賢一郎
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の特性解明と腸管免疫評価系への応用
3. 学会等名 第57回日本消化器免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今倉悠貴, 美馬伸治, 小椋 泉, 後藤 俊, 柿沼千早, 岩尾岳洋, 松永民秀, 山田忠範, 畠賢一郎
2. 発表標題 ヒトiPS細胞腸管上皮細胞 (F-hiSIECTM) の特性と医薬品/食品開発への応用
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤聡志, 水野翔太, 岩尾岳洋, 松永民秀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の粘膜傷害作用及び粘膜保護作用評価への利用
3. 学会等名 第27回HAB研究機構学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今倉悠貴, 美馬伸治, 山崎奈穂, 岩尾岳洋, 松永民秀, 渡邊信一, 永田幸三, 谷口雅彦
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の特性と代替モデルとしての有用性
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会第33回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tamihide Matsunaga
2. 発表標題 iPS cells are expected as a new research tool for drug development
3. 学会等名 The 33rd Annual and International Meeting of Japanese Association for Animal Cell Technology 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 美馬伸治, 今倉悠貴, 山崎奈穂, 諸橋康史, 山内敦子, 岩尾岳洋, 松永民秀, 永田幸三, 谷口雅彦
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞 (FUJIFILM human iPS cell-derived Small Intestinal Epithelial like Cell; F-hiSIECTM) の特性と吸収予測精度改善の検討
3. 学会等名 日本薬物動態学会第35回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川 勇, 岩尾岳洋, 松永民秀
2. 発表標題 陰窩 - 絨毛様構造を有するヒトiPS細胞由来腸管オルガノイドの二次元培養法の確立
3. 学会等名 日本薬物動態学会第35回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 美馬伸治, 富瀬彩加, 今倉悠貴, 山崎奈緒, 栗本佑介, 大西由美, 前田芳政, 稲崎倫子, 大石和徳, 岩尾岳洋, 松永民秀, 永田幸三, 谷口雅彦
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の特性と細胞アッセイモデルとしての有用性
3. 学会等名 細胞アッセイ研究会シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水野由梨, 小川 勇, 岩尾岳洋, 松永民秀
2. 発表標題 二次元培養したヒトiPS細胞由来腸管オルガノイドの腸内細菌相互作用評価系としての利用に向けた検証
3. 学会等名 細胞アッセイ研究会シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山名美帆, 邱 施萌, 小川 勇, 岩尾岳洋, 松永民秀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞の腸管バリア機能評価系としての応用
3. 学会等名 細胞アッセイ研究会シンポジウム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinji Mima, Yuki Imakura, Nao Yamazaki, Seiichi Mochizuki, Akira Inomata, Takahiro Iwao, Tamihide Matsunaga, Kozo Nagata, Masahiko Taniguchi
2. 発表標題 Characteristics of human iPS cell-derived intestinal epithelial cells and usefulness as a model for gastrointestinal toxicity evaluation
3. 学会等名 2021 SOT Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今倉悠貴, 美馬伸治, 山崎奈穂, 岩尾岳洋, 松永民秀, 永田幸三, 谷口雅彦
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の特性と食品機能解析への応用
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山崎奈穂, 美馬伸治, 今倉悠貴, 岩尾岳洋, 松永民秀, 渡邊 信, 永田幸三, 谷口雅
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の特性と腸内細菌機能評価系への応用
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 美馬伸治, 今倉悠貴, 山崎奈穂, 山内敦子, 諸橋康史, 岩尾岳洋, 松永民秀, 谷口雅彦
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞 (FUJIFILM human iPS cell-derived Small Intestinal Epithelial like Cell; F-hiSIECTM) の特性と腸管吸収予測精度改善の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富瀬彩加, 美馬伸治, 今倉悠貴, 栗本佑介, 大西由美, 前田芳政, 稲崎倫子, 大石和徳, 岩尾岳洋, 松永民秀, 永田幸三, 谷口雅彦
2. 発表標題 市販ヒトiPS由来腸管上皮細胞を用いたヒトノロウイルス増殖法に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Kondo, Shota Mizuno, Takahiro Iwao, Tamihide Matsunaga
2. 発表標題 5.Establishment of culture method for intestinal stem cells derived from human iPS cells and applications of enterocytes derived from human iPS cells for drug development
3. 学会等名 ASBC/EMBO 2019 meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Iwao
2. 発表標題 6.Generation of intestinal cells from human iPS cells for application to drug development study
3. 学会等名 NCU Contact Points in Asia Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Isamu Ogawa, Takahiro Iwao, Hisato Hayashi, Tatsuro Kanaki, Tamihide Matsunaga
2. 発表標題 8.Matrigel-free culture method for intestinal organoids derived from human induced pluripotent stem cells using gellan gum analogues
3. 学会等名 The 10th Asian Cellular Therapy Organization Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Toyama, Anna Nakanishi, Tadahiro Hashita, Takahiro Iwao, Tamihide Matsunaga
2. 発表標題 9.Therapeutic effects of transplant of human-induced pluripotent stem cell-derived intestinal stem cells in inflammatory bowel disease model mice
3. 学会等名 The 10th Asian Cellular Therapy Organization Meeting
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Anna Nakanishi, Satoshi Toyama, Tadahiro Hashita, Takahiro Iwao, Tamihide Matsunaga
2. 発表標題 13.Evaluating and usefulness of human iPS cell-derived intestinal organoids for treatment of inflammatory bowel diseases
3. 学会等名 he 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceuticals (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tamihide Matsunaga, Tomoki Kabeya, Shimeng Qiu, Takahiro Iwao
2. 発表標題 14. Differentiation of human iPS cells into enterocyte-like cells using cAMP-activating compounds and its function
3. 学会等名 International Conference on Cytochrome P450 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川 勇, 岩尾岳洋, 林 寿人, 金木達朗, 松永民秀
2. 発表標題 20. マトリゲルを用いないiPS細胞由来腸管オルガノイドの浮遊培養技術の開発
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩尾岳洋
2. 発表標題 23. 医薬品の消化管吸収や毒性評価に利用可能なヒトiPS細胞由来小腸上皮細胞の開発
3. 学会等名 第4回トランスポーター研究会関東部会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永民秀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞から腸管細胞および脳毛細血管内皮細胞への分化誘導と新規研究支援材料としての期待
3. 学会等名 第3回iPSC研究協議会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永民秀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞の創薬支援材料としての期待
3. 学会等名 内外環境応答・代謝酵素研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永民秀
2. 発表標題 創薬研究支援材料として期待されるヒトiPS細胞
3. 学会等名 医薬系交流シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永民秀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞：創薬研究支援及び再生医療材料としての期待
3. 学会等名 FCeM研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永民秀
2. 発表標題 Utility of iPS Cells for Study of Drug Metabolism and Pharmacokinetics: Differentiation of Human iPS Cells into Enterocytes
3. 学会等名 中国薬物動態学会(CSSX)との連携シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永民秀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管細胞とMPSの開発 (Human iPS cell-derived enterocytes and MPS development)
3. 学会等名 第34回年会 (2019年) 日本薬物動態学会ショートコース (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩尾 岳洋 (Iwao Takahiro) (50581740)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・准教授 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------