

F-hiSIEC™ を用いた論文のご紹介

2025 年 5 月までに公開された F-hiSIEC™ を用いた論文をリスト化したしました。添付の QR コードからご希望の論文のページにアクセス頂けます。（読読が必要な論文もございますので、ご了承ください。）

■ F-hiSIEC™ について

F-hiSIEC™ はヒト iPS 細胞を小腸の腸管上皮細胞に分化誘導した創薬支援細胞です。ヒト小腸に近い機能を有し、薬物の吸収性を高精度に評価可能です。

■ 弊社 web サイトにて
F-hiSIEC™ の詳しい細胞性状、
各種資料をご参照いただけます。



細胞 性状 検証	【気液培養】 Air-liquid interface culture and modified culture medium promote the differentiation of human induced pluripotent stem cells into intestinal epithelial cells (Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2024 年 4 月)	本論文では、DNA メチル化阻害剤 5-アザ-2'-デオキシチジン (5AZA) を含まない培地で気液培養を行った F-hiSIEC™ の薬物動態機能を検証しています。5AZA 非含有培地によって気液培養を行った結果、従来の培地による液液培養時よりも F-hiSIEC™ の薬物代謝および栄養吸収に関する遺伝子の発現が向上し、CYP3A4、CYP2C19、CYP2C9 の活性の向上も示されました。また、タイトジャンクションタンパク質である ZO1 やカドヘリンの発現によるバリア機能も示しました。結論として、気液培養 F-hiSIEC™ は小腸における薬物動態を評価するための in vitro システムとしての有用性が示唆されました。	
	Utility of human induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cells for pharmacokinetic, toxicological, and immunological studies (Biochemical and Biophysical Research Communications, 2024 年 1 月)	本論文では腸管の薬物動態、毒性、免疫学的研究における F-hiSIEC™ の有用性を基本的な細胞性状の観点から検証しています。F-hiSIEC™ は Caco-2 細胞よりも腸管上皮細胞マーカーである Villin1 等の各種小腸マーカー、代謝酵素等、病原受容体などの mRNA 発現が成人小腸上皮細胞の発現パターンに近いことが示された他、CYP3A4 や排出トランスポーターである P-gp の活性も確認されました。さらに、抗がん剤や炎症性サイトカインに対して腸管毒性や炎症反応を起こすことが示され、炎症によって低下した TEER 値が短鎖脂肪酸処置によって改善することが示されました。以上のことから、F-hiSIEC™ は医薬品や機能性食品、そして腸内細菌の研究に有望なツールとなることが示唆されています。	
	【原著論文】 Pharmacokinetic functions of human induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cells (Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2020 年 8 月)	本論文では、フォルスコリンを使用して iPS 細胞から小腸上皮細胞を分化させ、Caco-2 との薬物動態機能を比較検証しています。分化させた iPS 細胞由来小腸上皮細胞は細胞表面に微絨毛が認められ、Caco-2 細胞と比較して Villin1 および SI などの小腸上皮マーカー、CYP3A4 等の代謝酵素、そして排出系トランスポーター P-gp の遺伝子である MDR1 や BCRP 等の遺伝子発現が成人小腸に近い水準で発現していることが示されました。さらに、P-gp とペプチドトランスポーター 1 (PEPT1) の活性も確認され、hiPS 細胞由来小腸上皮細胞が Caco-2 細胞と比較して代謝活性、トランスポーター活性そして膜透過性に優れていることが示されました。	
薬物動態	【生体模倣システム、気液培養】 Development of a novel gut microphysiological system that facilitates assessment of drug absorption kinetics in gut (Scientific Reports, 2024 年 12 月)	本論文では、生体模倣システム (MPS) 上で F-hiSIEC™ を培養し、低分子医薬品の腸管吸収評価への適用性を検討しています。MPS 上で F-hiSIEC™ を気液培養することにより、ABCB1、ABCG2、SLC15A1、そして CYP3A4 の発現が維持もしくは向上していることが示された他、排出トランスポーターである P-gp と BCRP、そして代謝酵素である CYP3A4 の活性が示され、MPS 内においても F-hiSIEC™ の代謝活動が維持していることが示唆されました。	
	In vitro-based prediction of human plasma concentrations of food-related compounds (Alternatives to animal experimentation, 2023 年 10 月)	本論文では、小腸、肝臓、腎臓、そして血液に対応する細胞および血漿を用いた in vitro での評価法と、in vitro で得られたパラメータを用いた in silico による血漿中ピーク濃度 (C_{max}) 予測法を検証しています。20 種類の食品関連化合物について Caco-2 細胞と F-hiSIEC™ を用いた小腸の見かけの透過係数 (P_{app}) 測定を行った他、F-hiSIEC™ の P_{app} から導出した代謝回避率 (F_g) を用いて C_{max} 値を予測することで、F-hiSIEC™ 由来 F_g を用いない場合と比較して既知のヒト C_{max} 値により近い予測を行えることが示されました。以上のことから、in vitro の薬物動態試験と in silico による血漿中濃度予測により、動物実験を必要とせずに正確な安全性評価を行うことができる可能性が示唆されました。	
	Evaluation of Function and Features of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Small Intestinal Epithelial Cells for Analyzing Peptide Drug Intestinal Absorption Profiles (Journal of Pharmaceutical Science, 2023 年 9 月)	本論文では、F-hiSIEC™ を用いた中分子量薬物およびペプチド薬物の腸管吸収予測性を評価しています。インスリンやグルカゴン様ペプチド -1 (GLP-1) の輸送性を評価したところ、F-hiSIEC™ は Caco-2 細胞よりも早い輸送が可能であることが示された他、F-hiSIEC™ のバリア機能維持に Mg²⁺ や Ca²⁺ といった 2 価カチオンが必要であることが示されました。	
腸管 吸収 評価	Evaluating intestinal absorption of peptide Met-Lys-Pro in casein hydrolysate using Caco-2 and human iPS cell-derived small intestinal epithelial cells (Food Research International, 2024 年 10 月)	本論文では、メチオニン、リジンそしてプロリンが結合したペプチド (MKP) について、MKP 単独時とカゼイン加水分解物存在下による腸管吸収の違いを Caco-2 細胞及び F-hiSIEC™ を用いて検証しています。MKP はアンジオテンシン 1 (ACE1) 変換酵素を阻害することで軽度上昇した血圧を低下させることが判明していますが、生体内で生理活性を発揮するためには、分解されずに血中へ吸収され標的部位に送達される必要があります。Caco-2 および F-hiSIEC™ を用いたアッセイによって、カゼイン加水分解物に含まれるペプチド群の存在下では MKP の経上皮輸送が促進されることが示されました。	

腸管 吸収 評価	Simultaneous Evaluation of Membrane Permeability and UDP-Glucuronosyltransferase-Mediated Metabolism of Food-Derived Compounds Using Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Small Intestinal Epithelial Cells (Drug Metabolism and Disposition, 2022 年 1 月)	本論文では、トランスウェル上に播種した F-hiSIEC™ および Caco-2 細胞を用いた食品由来化合物のヒト腸管吸収予測性を、膜透過性と UDP - グルクロン酸転移酵素 (UGT) による代謝活性の面から評価しています。それぞれの細胞において、ヒト腸管で利用可能な 21 種類の薬物を処置し、薬物の吸収性とヒト腸管吸収率 (F_a, F_aF_g) を評価したところ、特に低 ~ 中透過性の薬物において F-hiSIEC™ が Caco-2 細胞よりもヒト腸管利用性の予測性が高いことが示唆されました。また、F-hiSIEC™ における UGT 基質の代謝速度がヒト初代腸細胞の代謝速度に近いことが示されました。これらの点から、F-hiSIEC™ は膜透過性と UGT を介した代謝を同時に評価するヒト腸管吸収の予測に有用な細胞であることが示唆されました。	
	Identification of Food-Derived Isoflavone Sulfates as Inhibition Markers for Intestinal Breast Cancer Resistance Proteins (Drug Metabolism and Disposition, 2021 年 11 月)	本論文では、薬物排出トランスポーターである BCRP の阻害作用を評価できるバイオマーカーとして、イソフラボン代謝物であるイソフラボン硫酸塩を複数同定し、in vivo および in vitro で阻害剤処置下におけるイソフラボン硫酸塩の血中への移行性を検証しています。F-hiSIEC™ をトランスウェル上に播種し、Apical 側ヘイソフラボンと BCRP 阻害剤を播種した際の Basolateral 側への移行性を検証したところ、Basolateral 側へのイソフラボン代謝物の移行量が増加していることが示されました。	
共培養	Interleukin-22 enhanced the mucosal barrier and inhibited the invasion of <i>Salmonella enterica</i> in human-induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cells (FEMS Microbiology Letters, 2024 1 月)	本論文では、F-hiSIEC™ に免疫応答を誘導するサイトカインである IL-22 を処置した際の遺伝子発現変化と、病原細菌に対する保護効果を測定し、ヒト小腸における IL-22 の生理学的意義について検証しています。F-hiSIEC™ に IL-22 を 24 時間処置した結果、REG3 ファミリーや DEFA ファミリーといった抗菌ペプチドを代表とする遺伝子群の発現が上昇したことが示されました。さらに、IL-22 処置後の F-hiSIEC™ では、ムチンの分泌量増加、粘液修飾酵素である FUT2 の遺伝子発現上昇、そして IL-22 処置量依存的に細胞内に感染した <i>S.enterica</i> が減少することが確認されました。	
	Comprehensive analysis of metabolites produced by co-cultivation of <i>Bifidobacterium breve</i> MCC1274 with human iPS-derived intestinal epithelial cells (Frontiers in Microbiology, 2023 年 4 月)	本論文では、ビフィズス菌の一種である <i>B.brave</i> MCC1274 と F-hiSIEC™ を 2チャネル共培養装置を用いて小腸様環境を構築し、それぞれの細胞の代謝挙動にどのような変化をもたらすかを検証しています。F-hiSIEC™ 産生ヒボキサンチンおよびキサンチンが <i>B.brave</i> MCC1274 の代謝活性および遺伝子発現を変化させ、インドール-3-乳酸 (ILA) やフェニル乳酸 (PLA) 等の人体に有益なアミノ酸代謝物の産生を優位に増加することが分かりました。これらの知見により、生体内における小腸上皮細胞-プロバイオティクス間の相互作用の分子的基盤が示唆されました。	
	【生体模倣システム】 A Kinetic Pump Integrated Microfluidic Plate (KIM-Plate) with High Usability for Cell Culture-Based Multiorgan Microphysiological Systems (Micromachines, 2021 年 8 月)	本論文では、スターラーベースのマイクロポンプを備えた灌流 MPS デバイス (KIM-Plate) を用いて F-hiSIEC™ とヒト肝組織キメラマウス由来初代培養肝細胞 (PXB 細胞) を流路連結の別ウェルで共培養し、KIM-Plate の共培養実験における有用性を検証しています。PXB 細胞用前培養培地での共培養の結果、両細胞は KIM-Plate 上で共培養することができ、F-hiSIEC™ では TEER 値とタイトジャンクション形成に関わる Occludin の遺伝子発現の増加が認められました。共培養における最適な培地を開発する余地はありつつも、KIM-Plate はスターラーポンプを用いて十分な灌流が可能で、シンプルな構造で共培養を行うことができる MPS 装置であることが示されました。	
感染性 評価	【ノロウイルス感染】 In Vitro Differential Virucidal Efficacy of Alcohol-Based Disinfectants Against Human Norovirus and Its Surrogates (Microorganisms, 2025 年 2 月)	本論文では、成分がそれぞれ異なるアルコール系消毒剤の、ヒトノロウイルス (HuNoV)、マウスノロウイルス (MNoV)、そしてネコカリシウイルス (FCV) に対する殺ウイルス作用を検証しています。実験では、F-hiSIEC™ に G II.17 HuNoV を消毒剤と共に処置し、処置後 3 時間もしくは 72 時間後の細胞および上清中のウイルス由来ゲノムを RT-qPCR で評価しています。実験の結果、エタノール濃度が 57.2 wt% 濃度以上かつ酸性の消毒液が HuNoV に対する殺ウイルス効果が高いことが示されました。一方で HuNoV への殺ウイルス作用が比較的低いアルカリ性アルコール消毒剤は MNoV および FCV への殺ウイルス効果が高いことが示されました。	
	【ノロウイルス感染】 <i>Bacillaceae</i> serine proteases and <i>Streptomyces</i> epsilon-poly-l-lysine synergistically inactivate <i>Caliciviridae</i> by inhibiting RNA genome release (Scientific Reports, 2024 年 6 月)	本論文では、様々な細菌由来物質を組み合わせることで、ヒトノロウイルス (HuNoV) を代表としたカリシウイルス科にどのような影響が及ぶかを検証しています。放線菌産生物質で抗菌活性を持つ ε-poly-l-lysine (EPL) とセリンプロテアーゼ OP の処置により、用量依存的に F-hiSIEC™ に感染した HuNoV G II の複製減少を示しました。	
	【SARS-CoV-2 感染】 SARS-CoV-2 induces barrier damage and inflammatory responses in the human iPS-derived intestinal epithelium (Journal of Pharmaceutical Science, 2022 年 6 月)	本論文では、F-hiSIEC™ が SARS-CoV-2 の腸管感染モデルとして使用できるかどうかを検証しています。実験により、F-hiSIEC™ 中の吸収細胞およびバネート細胞が SARS-CoV-2 に感染することが示唆されました。また、エボラウィルスの治療薬として開発されたレムデシビルを感染 1 時間前に処置することで、細胞内の SARS-CoV-2 RNA コピー数が 99 % 減少しました。さらに、SARS-CoV-2 感染は電気抵抗値 (TEER 値) を低下させ、IL-1β、IL-6、そして CCL5 などの炎症性サイトカインの遺伝子発現を増加させることが分かりました。これらの結果から、F-hiSIEC™ は SARS-CoV-2 に感染し、腸管機能障害に対するレムデシビルの有効性を評価するために使用できることを実証しました。	



販売元：富士フイルム和光純薬株式会社

F-hiSIEC™ についてのご質問、お見積りはコチラ！➡

