

iCell® Products とヒトを含む動物由来組織との比較検証論文、および実験動物への移植を行った論文のご紹介

FUJIFILM Cellular Dynamics Inc. が製造する創薬支援用ヒト iPSC 由来分化細胞である iCell® Products を用いたヒト生体組織および他動物由来組織との比較例と、実験動物への移植を行った文献のご紹介です。

- iCell® Products 各細胞の詳しい細胞性状については右側の QR コードから弊社 Web ページにてご参照いただけます。



<p>iCell® 心筋細胞</p>	<p>Cardiac repair in a murine model of myocardial infarction with human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes</p> <p>(Stem Cell Research & Therapy, 2020 年 7 月)</p>	<p>本論文では、マウス心筋梗塞 (MI) モデルに iCell® 心筋細胞を移植し、移植後 7 日、14 日、そして 28 日後の左室機能を検証しています。移植の結果、移植後 28 日後における iCell® 心筋細胞移植マウス MI モデルは、非移植マウス MI モデルと比較して左室駆出率 (LVEF)、左室拡張末期内径 (LVIDd)、左室収縮末期内径 (LVIDs)、そして最大陽圧および陰圧微分係数 (±dp/dt) の有意な改善が認められました。さらに、iCell® 心筋細胞移植マウス MI モデル由来心筋細胞における PAI-1、MMP-3、そして IL-6 の mRNA 発現は、いずれも非移植マウス MI モデル由来心筋細胞よりも有意に低下し、正常対象群と同等水準にあることが示されました。また、iCell® 心筋細胞移植後心臓組織では、非移植心臓組織と比較して、有意な心筋梗塞面積の減少および毛細血管密度の増加が認められましたが、播種後 28 日目の心臓に生存している iCell® 心筋細胞は 1% 未満であることが分かりました。以上のことから、マウス MI モデルにおいて、iCell® 心筋細胞の長期生存および生着率は低い一方で、血管新生刺激、梗塞組織の減少、そして心機能が改善されることが示唆されました。</p>	
<p>iCell® 心筋細胞</p>	<p>Microvessel co-transplantation improves poor remuscularization by hiPSC-cardiomyocytes in a complex disease model of myocardial infarction and type 2 diabetes</p> <p>(STEM CELL Technology, 2025 年 2 月)</p>	<p>本論文では、無胸腺ヌードラット (RNU ラット) を用いて HFD-STZ 誘発 2 型糖尿病モデルを作製し、その 2 型糖尿病ラットにおいて iCell® 心筋細胞単独もしくはラット脂肪由来微小血管 (MV) との共移植時の心臓への影響を検証しています。iCell® 心筋細胞および MV を共移植することで、移植 4 週間後の生着率が iCell® 心筋細胞単独での移植時よりも有意に上昇することが示されました。さらに、移植心臓は、移植しなかった心臓と比較して心筋梗塞領域が有意に小さかった他、心肥大の進行が抑制されることが示されました。また、MV と共移植された iCell® 心筋細胞は、単独移植された iCell® 心筋細胞と比較して有意に肥大していることが示され、MV 由来 IL-6 放出による肥大の可能性が示唆されました。以上のことから、MV と共に心筋細胞を共移植することで、心筋細胞の生存率と心筋梗塞後の心臓の機能改善に効果的であることが示されました。</p>	
<p>iCell® 内皮細胞</p>	<p>Human iPSC-Derived Endothelial Cells Exhibit Reduced Immunogenicity in Comparison With Human Primary Endothelial Cells</p> <p>(Stem Cells International, 2024 年 6 月)</p>	<p>本論文では、hiPS 細胞由来血管内皮細胞 (iPSC-EC) の免疫学的表現型を、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) と比較検討することを目的にしています。フローサイトメトリーを用いて著者の作成した iPSC-EC と iCell® 内皮細胞の MHC 細胞表面発現レベルを IFN-γ 処置前後で HUVEC と比較したところ、MHC クラス 1 分子は HUVEC の発現と類似していましたが、IFN-γ 処置後における MHC クラス 2 分子の発現誘導は HUVEC では認められたのに対して、全ての iPSC-EC では発現誘導が生じませんでした。また、HUVEC および各 iPSC-EC と PBMC を共培養した結果、iPSC-EC では HUVEC と比較して共培養 PBMC の増殖能が低く、PBMC 中の CD4+ T 細胞のアロ反応性増殖が抑制されていること、そして上清中の炎症性サイトカイン濃度が低下していることが分かりました。これらの結果は iPSC-EC の免疫原性が低く、血管再生医療や組織工学における iPSC-EC が血管再生医療などに安全に利用できることを示唆しています。</p>	
<p>iCell® 肝細胞 2.0</p>	<p>Hepatocyte-like cells derived from human induced pluripotent stem cells using small molecules: implications of a transcriptomic study</p> <p>(Stem Cell Research & Therapy, 2020 年 9 月)</p>	<p>本論文では、著者が小分子を用いて分化させた iPSC 由来肝細胞様細胞 (HLC_SM) を、ヒト初代肝細胞 (PHH)、成人肝組織、胎児肝組織、アクチビン A 等の成長因子によって分化させた肝細胞様細胞 (HLC_GF) そして iCell® 肝細胞 2.0 の遺伝子発現変化を解析し、数種の主要マーカー遺伝子の発現を評価しています。iPSC から分化後 24 日までの HLC_SM とその他各細胞の全 RNA をマイクロアレイ解析し、主成分分析によってプロットしたところ、[HLC_SM および HLC_GF]、[iCell® 肝細胞 2.0 および 胎児肝細胞]、そして [成人肝細胞およびヒト初代肝細胞] のクラスターに分類されることが分かりました。また、バイオインフォマティクスプラットフォームである CellNet を使用し、iCell® 肝細胞 2.0 を含む iPSC 由来肝細胞様細胞と他組織の類似性を比較したところ、iPSC 由来肝細胞用肝細胞は肝臓組織以外にも線維芽細胞、結腸、およびその他組織にも一部が分類される可能性が示唆されました。以上の結果から、iPSC 由来肝細胞用細胞の遺伝子発現は成人肝細胞の遺伝子発現に対して差異がある可能性が示唆されました。</p>	

<div>iCell® GABA 作動性 神経細胞</div>	<div>Long-Term Engraftment of Cryopreserved Human Neurons for In Vivo Disease Modeling in Neurodegenerative Disease</div> <div>(Biology, 2025 年 2 月)</div>	<div>本論文では、マウス、ラット、およびカンクイザル脳内へ iCell® GABA 作動性神経細胞を移植した際の、iCell® GABA 作動性神経細胞の長期生存性および神経支配性を検証しております。免疫抑制下の Sparague-Dawley ラットの脳において線条体に iCell® GABA 作動性神経細胞を移植したところ、移植後 3 カ月で移植した線条体以外の部位に軸索を投射し神経支配することが分かりました。同様に 11 カ月齢の RNU ラットへ iCell® GABA 作動性神経細胞を移植したところ、移植後 9 カ月で線条体の他に脳梁体と外包に沿って移動していることを確認しました。また、カンクイザル脳内の線条体の移植に関しても、移植後 1 カ月の時点で移植した線条体内に存在し、軸索を伸長する様子が確認されました。さらに、ハンチントン病モデルマウスに iCell® GABA 作動性神経細胞を移植した結果、移植後 6 カ月の iCell® GABA 作動性神経細胞内において変異ハンチントンタンパク質の凝集が観察されました。これらの結果は、倫理的考慮を必要としつつも iCell® GABA 作動性神経細胞の異種移植動物モデルが神経変性疾患の研究における高度な in vivo モデルとして使用できる可能性を示唆しています。</div>	
<div>iCell® GABA 作動性 神経細胞</div> <div>iCell® アストロサイト</div>	<div>Comparison of the acute inhibitory effects of Tetrodotoxin (TTX) in rat and human neuronal networks for risk assessment purposes</div> <div>(Toxicology Letters, 2017 年 1 月)</div>	<div>本論文では、iCell® GABA 作動性神経細胞および iCell® アストロサイトの共培養と、ラット初代培養皮質神経細胞を使用し、テトロドトキシン (TTX) 処置時における半数致死量 (LD50) および半数阻害濃度 (IC50) の違いから TTX 毒性に対する種差を検証しております。多点電極アレイ (MEA) 上で培養した各細胞に対して TTX を処置したところ、ラット初代培養皮質神経細胞では 30 nM の処置で活動が停止し、IC50 値が 7 nM であることが示されました。一方で、iCell® GABA 作動性神経細胞と iCell® アストロサイトの共培養では、ラットと同様に 30 nM で活動を停止し、IC50 は 10 nM であることが示されました。以上のことから、TTX による神経細胞の阻害能に関しては、ラットおよびヒト間で種差が少ないことが示されました。</div>	
<div>iCell® グルタミン酸 作動性神経細胞</div>	<div>A human induced pluripotent stem cell-derived cortical neuron human-on-a chip system to study Aβ42 and tau-induced pathophysiological effects on long-term potentiation</div> <div>(Alzheimer's Dement, 2020 年 5 月)</div>	<div>本論文では、iCell® グルタミン酸作動性神経細胞に アミロイド β42 (Aβ42)、タウタンパク質オリゴマー、そして APP またはタウ遺伝子改変マウス由来脳抽出物 (APP-be または tau-be) を処置した際の形態および電気生理学的影響を検証しています。播種後 13 もしくは 14 日目の iCell® グルタミン酸作動性神経細胞に各試料を 3 日もしくは 4 日間処置したところ、神経突起数および軸索長の減少が観察されました。また、播種後 22 ~ 28 日後の iCell® グルタミン酸作動性神経細胞に各試料を 24 時間処置しパッチクランプにより電気生理機能を検証したところ、Aβ42 およびタウオリゴマー処置ではナトリウム電流の減少、脱分極下での誘導性活動電位の減少、そして自発発火の発火率およびピーク振幅の有意な減少を示しました。その一方で、細胞生存率には有意な変化はありませんでした。次に、高頻度刺激 (HFS) 誘導長期増強 (LTP) に対する影響性を検証したところ、LTP による自発発火のピーク強度増強および振動数の増加は Aβ42 もしくはタウオリゴマー処置後に消失することが示されました。APP-be においても ナトリウム電流およびカリウム電流の減少、活動電位の反復発火阻害、自発発火の消失が認められ、HFS 誘導性 LTP に関しても、処置後 1 時間後には LTP が消失しました。以上のことから、Aβ42 および タウオリゴマー処置 iCell® グルタミン酸作動性神経細胞の形態および電気生理学的变化は、AD の初期段階におけるモデルとして使用できる可能性が示唆されました。</div>	
<div>iCell® グルタミン酸 作動性神経細胞</div>	<div>Applicability of hiPSC-Derived Neuronal Cocultures and Rodent Primary Cortical Cultures for In Vitro Seizure Liability Assessment</div> <div>(Toxicological Science, 2020 年 8 月)</div>	<div>本論文では、iCell® グルタミン酸作動性神経細胞および iCell® アストロサイトの共培養モデルとラット初代培養皮質細胞について、異なる作用機序を持つ 9 種類のけいれん誘発性化合物による反応性を MEA を用いて比較し、in vitro におけるけいれん感受性を検証しました。初めに両細胞の薬物非処置時の電気生理活性を比較したところ、iCell® グルタミン酸作動性神経細胞とラット初代培養皮質細胞は両者とも自発発火を行うことが示され、1 秒当たりの平均スパイク数 (MSR) は iCell® グルタミン酸作動性神経細胞が高いことが分かりました。その後各種化合物を両細胞に処置し、MSR、平均発火数 (MBR)、平均同期発火数 (MNBR) を比較したヒートマップを作成した結果、多くの化合物処置時において iCell® グルタミン作動性神経細胞がより高い反応性を示すことが分かりました。次に主成分分析により個々の化合物に対する反応性のパラメーターをプロットしたところ、iCell® グルタミン酸作動性神経細胞由来のプロットとラット初代培養皮質細胞由来のプロットの分布が明確に異なる事が示されました。これらの結果から、iCell® グルタミン酸作動性神経細胞はラット初代培養皮質細胞よりもけいれん誘発性化合物の感受性が高く、けいれん誘発性化合物の初期スクリーニングとして使用可能なことが示されました。</div>	
<div>iCell® ミクログリア</div>	<div>Replacement of Mouse Microglia With Human Induced Pluripotent Stem Cell (hiPSC)-Derived Microglia in Mouse Organotypic Slice Cultures</div> <div>(Frontiers in Cellular Neuroscience, 2022 年 7 月)</div>	<div>本論文では、培養マウスの海馬切片に hiPSC 由来ミクログリアを効率的に播種する方法について検証しています。ミクログリアやマクロファージの CSF1-αR 阻害剤である PLX3397 を用いて培養マウス海馬切片中の自然マウスミクログリアを枯渇させ、その後 iCell® ミクログリアを切片上に播種したところ、PLX3397 では iCell® ミクログリアの移植が阻害されることが分かりました。一方で、同じくマクロファージ除去剤であるリボソームクロドロネートの処置後に iCell® ミクログリアを海馬切片上に播種した結果、移植後 14 日時点で全ミクログリア中約 80 % 近くが iCell® ミクログリアに置換されていることが示されました。また、iCell® ミクログリア移植後の海馬切片に対し、海馬ニューロンの細胞死を誘導するカイニン酸を処置した結果、iCell® ミクログリアによる死細胞片の貪食を確認することができました。以上の結果から、クロドロネートを用いたマウス海馬切片への iCell® ミクログリアの移植は、脳組織中におけるヒトミクログリアと他脳組織細胞の相互作用を研究できる簡便な手法として有用です。</div>	