

# 『in vitro複合培養系を用いた臓器間相互作用の解明と遺伝子から生体システムまでの階層縦断数理モデルの構築』

著者	西川 昌輝
雑誌名	東京大学21世紀COEプログラム 化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成 リサーチアシスタント
巻	平成17年度報告書
発行年	2006
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2261/3957">http://hdl.handle.net/2261/3957</a>

平成18年 2月28日

氏名 西川 昌輝



## 21世紀COEプログラム

拠点：大学院工学系研究科  
応用化学専攻、化学システム工学専攻、  
化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

平成17年度リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏名	にしかわ まさき	生年月日
	西川 昌輝	
所属機関名	東京大学大学院 工学系研究科 化学システム工学専攻 東京大学生産技術研究所	
所在地	〒153-8505 目黒区駒場 4-6-1 東京大学生産技術研究所	
申請時点での 学年	博士課程 1年	
研究題目	『 <i>in vitro</i> 複合培養系を用いた臓器間相互作用の解明と 遺伝子から生体システムまでの階層縦断数理モデルの構築 』	
指導教員の所属・氏名	東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター 酒井康行	

I 研究の成果 (1000字程度)

従来の細胞毒性試験では、吸収や代謝など毒物の体内動態に関わる重要なプロセスを一括して取り扱うことができなかった。そこで我々は、小腸及び肝臓の細胞を用いて、生理的な臓器の位置関係を考慮した二層複合培養系を開発し、動物実験における経口投与と複合培養系における負荷での肝組織に対する影響を DNA マイクロアレイにて検討した。

具体的には、ヒトの肝ガン由来細胞株 Hep G2と、大腸ガン由来細胞株 Caco-2を既報に従い複合培養した。また、高酸素透過性のポリジメチルシロキサン(PDMS)を用いてラット初代肝細胞を培養し、IEC-6と複合化した。次に、複合培養による肝細胞への影響と多環芳香族炭化水素β-ナフトフラボンに対する応答性を DNA マイクロアレイで解析し、ラット経口投与における遺伝子変化と比較した。

その結果、高酸素透過性の PDMS を用いることにより、IEC-6 膜下の肝細胞への酸素供給不足を解消し、両細胞の活性を維持したまま複合培養することに成功した(Fig. 1, Fig. 2)。DNA マイクロアレイでは、Hep G2 では Caco-2 との複合培養による顕著な遺伝子発現変化が見られなかったのに対し、ラット初代培養肝細胞では IEC-6 との複合培養において、細胞接着関連、脂質・脂肪酸代謝関連、ホルモン応答関連など、遺伝子レベルでの多彩な影響が観察された。さらに、β-ナフトフラボン曝露下での遺伝子発現では、*in vitro*と*in vivo*においては極めて大きな差異が見られた。しかし*in vitro*でIEC-6膜を介さない初代肝細胞への直接曝露とIEC-6膜を介する間接曝露を比較すると、IEC-6膜を介した間接曝露のほうが、よりよく経口投与による動物実験の結果を模倣することがわかった。以上の結果は、環境中化学物質のヒトへの経口曝露を評価する上で、*in vitro*複合培養系の有用性を示唆するものである。

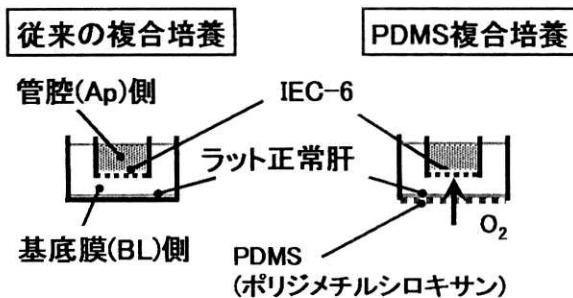


Fig. 1 各培養系でのラット正常細胞の複合培養

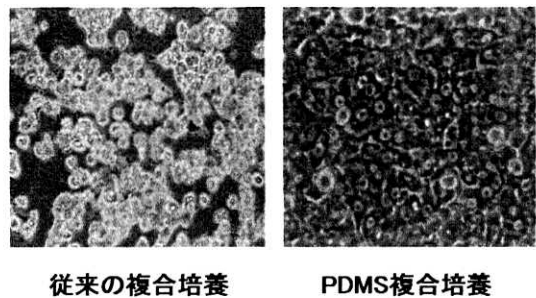


Fig. 2 複合培養 48 時間後のラット正常肝

II (1) 学術雑誌等に発表した論文A (掲載を決定されたものを含む.)

共著の場合、申請者の役割を記載すること。

(著者、題名、掲載誌名、年月、巻号、頁を記入)

Sue Hyung Choi, Masaki Nishikawa, Akiyoshi Sakoda, Yasuyuki Sakai,

**Feasibility of a simple double-layered coculture system incorporating metabolic processes of the intestine and liver tissue: application to the analysis of benzo[a]pyrene toxicity**

*Toxicology in Vitro*, June 2004, Volume 18, Issue 3, Pages 393-402

実験の一部を分担

II (2) 学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文  
(共同研究者 (全員の氏名)、題名、発表した学会名、場所、年月を記載)

(口頭発表)

西川昌輝、伊藤大知、山口猛央

NIPAM・超分子複合体の体積相転移に及ぼす東縛水の影響

化学工学会第36回秋季大会、東北大学、2003年9月

西川昌輝、小島伸彦、酒井康行

*In vitro* 小腸・肝複合培養による臓器間相互作用とその機構の解明

化学工学会秋田大会、秋田ビューホテル、2004年7月

西川昌輝、小島伸彦、北河恵美子、岩橋均、酒井康行

*In vitro* 小腸・肝複合培養系における化学物質に対するシステムの応答

動物実験代替法学会第18回大会、長崎新聞文化ホール、2004年11月30～12月2日

M. Nishikawa, N. Kojima, E. Kitagawa, H. Iwahashi, T. Yamamoto, T. Fujii, Y. Sakai

Enhanced responses to chemical exposures in a simple *in vitro* cytotoxicity test based on coculture of liver and small intestinal cells

APBioChEC'05, Jeju Island, Korea, 05/05/15-19

Masaki Nishikawa, Nobuhiko Kojima, Emiko Kitagawa, Hitoshi Iwahashi, Takatoki Yamamoto, Teruo Fujii, Yasuyuki Sakai

Gene Expression Analysis of Responses to Xenobiotics of Primary Rat Hepatocytes in Double-layered Coculture Systems with Small Intestinal Cells

5th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences,  
Berlin, Germany, 05/08/21-25

(ポスター発表)

西川昌輝、小島伸彦、北河恵美子、岩橋均、山本貴富喜、藤井輝夫、酒井康行

小腸・肝複合培養系における化学物質への遺伝子応答解析

動物実験代替法学会、伊勢原、2005年12月