

## 2021年に特集した Lifeline 製品の半年レビュー

2021年12月9日



2021年は、米国では1種ではなく2種のCOVID-19ワクチンが画期的に承認され、他の多くの候補が臨床パイプラインで承認され、科学の記念すべき年となった。われわれが mRNA 配列の選択から前臨床評価まで行ったスピードは前例のないものであり、COVID-19のような予想せぬ世界的課題の克服に役立っている技術の驚くべき生態系にスポットライトを当てた。「Lifeline cell technology」では、イノベーションと創薬を推進するために必要なツールを研究者に提供する科学界の一員であることを誇りに思う。年末には、年2回のレビューでブログに掲載された出版物の一部を振り返ってみよう。

### Lifeline の皮膚細胞を特徴とする研究

紫外線(UVR)、特に紫外線 B (UVB)曝露は、メラノーマのような皮膚癌の主要原因の1つである。正常な概日時計リズムの維持とメラニン産生は、それぞれ日光 UVB 誘導 DNA 損傷に対する保護において重要な役割を果たすが、これら2つの機構の間に関連は十分に理解されていない。DermaLife Ma Comp kit で培養した Lifeline のヒトメラニン細胞(NHEM)を、[Sarkar ら](#)による研究で用いて、概日時計遺伝子 BMAL1 とメラニン形成の関連性、および概日時計リズムの崩壊がどのようにメラノーマの発症につながるかを調べた。in vivo と in vitro の両研究は、BMAL-1 が小眼球症関連転写因子(MITF)蛋白質を介してメラニン形成を直接調節することを示した。BMAL1 を過剰発現するように誘導され、UVB に曝露された NHEM は、MITF およびメラニン合成のレベルが増加し、これは対照細胞と比較して細胞生存を増加させた。メラニン形成に対する BMAL1-MITF 軸の正の効果は、メラニン合成を増強する潜在的な治療標的として役立つ、それにより将来の日焼け止め剤開発戦略における UVB 誘発損傷に対する保護を増加させる可能性がある。

### Lifeline の肺動脈細胞を特徴とする研究

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、炎症が肺への気流を減少させ、肺動脈内皮細胞(PAEC)機能不全、肺動脈平滑筋細胞(PASMC)の制御不能な増殖、肥大、および血管壁におけるコラーゲン蓄積を特徴とする、低酸素誘導肺血管リモデリング(PVR)を生じ得る慢性肺状態である。[Liu ら](#)は、以前に発表された研究に基づき、内因性硫黄化合物(SO<sub>2</sub>)/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1(AAT1)経路が COPD 誘発低酸素 PVR に関連する病態をどのように駆動するかを同定することに焦点を当てた。研究者らは、Lifeline

社のヒト PASM C と PAEC の in vitro Transwell 共培養を用いて、動物試験から決定された最初の知見を確認した。下のコンパートメントに播種した HPASM C と、上のコンパートメントの SO<sub>2</sub> 濃度をノックダウンするために AAT1 shRNA をトランスフェクトした HPAEC を用いてトランスウェル培養を確立し、SO<sub>2</sub> 抑圧によって引き起こされる遺伝子発現変化を調べた。筆者らは、PAEC の炎症、PASM C の増殖、コラーゲンの蓄積の増加が原因であることを見出し、PAEC 由来の SO<sub>2</sub> が PVR の病態の進展を防ぐと結論づけ、さらに解析を行った結果、SO<sub>2</sub> は細胞内 p50 を調節することによって作用することが明らかになった。したがって、SO<sub>2</sub> は COPD のような心肺疾患における低酸素性 PVR の潜在的な治療法となり得る。

## Lifeline の子宮内膜上皮細胞を特徴とする研究

I 型子宮内膜癌(EC)の発生率は肥満の有病率の増加により過去 20 年間に増加している-ボディマスインデックス(BMI)と EC 発生率の間の既知の正の相関が存在する。[Lin ら](#)の研究は、脂肪組織由来幹細胞(ASC)によって分泌されるパラクリン分子プラスミノゲン活性化因子阻害剤-1(PAI-1)が子宮内膜上皮細胞(HEuEC)の転写プログラムを変化させ、腫瘍形成に向けてそれらを増強できるというエビデンスを提供した。研究者らは、Lifeline の正常な初代 HEuEC と比較して、肥満者から分離された HEuEC において PAI-1 レベルの上昇を認めた。PAI-1 の増加は子宮内膜腔への ASC 浸潤を促進し、HEuEC における TGF-β/SMAD4 シグナル伝達をダウンレギュレートし、これが in vitro での JAC 抑制につながった。これらの遺伝子は抗腫瘍応答において役割を果たす;したがって、それらの抑制は上皮腫瘍形成および肥満誘導子宮内膜癌を促進すると考えられる。PAI-1 の腫瘍形成促進性パラクリン作用は、子宮に近接して脂肪組織の濃度が上昇する(およびそれに伴う PAI-1 分泌の増加)ため、肥満者でより高い頻度で生じる。

## Lifeline の細胞培養製品を特徴とする研究

世界的なパンデミックの間に COVID-19 が急速に広がったことから、多くの科学者が既存の FDA 承認薬を再利用して、SARS-CoV-2 感染によって引き起こされる急性肺損傷に対する有効な治療法を従来の創薬よりも迅速に見つけることに目を向けるようになった。[Kost-Alimova ら](#)は、MUC1 レベルが ALI および急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の発症を予測し、不良な臨床転帰と相関するという知見に基づいて、SARS-CoV-2 誘発急性肺損傷(ALI)の治療としてムチン-1(MUC1)蛋白レベルを低下させることができるものを見出すために、FDA 承認化合物のライブラリーをスクリーニングした。MUC1+腎疾患患者から分離した不死化腎上皮細胞株(P細胞)とヒト腎上皮細胞を、いずれも Lifeline の RenaLife Renal Basal Medium に RenaLife Life Factors を添加して培養し、その高含量免疫蛍光(IF)イメージングスクリーニングに用いた。候補分子を同定するための成功指標として MUC1 蛋白質レベルと生存細胞数を用いた。慢性免疫性血小板減少症(ITP)の治療に初めて承認された、脾臓チロシンキナーゼ(SYK)の阻害剤、フォ

スタマチニブ(R788)は、ALI の治療のための再利用候補としてここに同定された。作業の範囲は、ARDS および肺損傷における SYK 媒介プロセスに関する他のグループによって提示されたデータと一致しており、急性 COVID-19 関連肺損傷に罹患した患者において R788 治療を検証するための臨床試験を追求する強力な理論的根拠を提供する。

## Lifeline の大動脈内皮細胞を特徴とする研究

タバコの煙は心血管疾患(CVD)発症の主要な寄与因子である。化学毒性物質のレベルが低下した電子タバコのような次世代タバコおよびニコチン製品(NGP)は、人気が高まっているが、タバコ煙と比較した単球接着および血管内皮細胞機能障害のような CVD プロセスに対する電子タバコ煙の差次的効果は明らかではない。[Makwana ら](#)は、生体内血管流を模倣した微小流体チャネルを有する BioFlux システムを用いた新しい生体外モデルを設計し、CVD 発生に対する電子タバコ煙とタバコの影響を調べた。VEGF Liferactor を有する Vasculife VEGF 内皮細胞培養培地で増殖した Lifeline の初代ヒト大動脈内皮細胞(HAEC)を用いて、BioFlux マイクロ流体チャネルにおける単層を確立した。単球接着アッセイの前に、内皮細胞をタバコまたは電子タバコ煙調整培地で 24 時間処理した。研究者らは、タバコと電子タバコの両方の煙が HAEC への単球接着を増加させるが、電子タバコの煙はその程度がはるかに低いことを見出した。タバコ煙誘発接着は ICAM-1-CD11b 経路により優先的に媒介されたが、結果は電子タバコ煙に対する単球接着を駆動する作用の代替分子機構を示唆する。本研究では、THP-1 単球接着アッセイと組み合わせることで、将来の共同研究および世界的研究を可能にするための標準化を提供するために、他の研究所によって実施可能なタバコリスク連続体を研究するためのより優れた in vivo モデルである BioFlux マイクロ流体システムの検証に成功した。

## 関連製品：正常ヒト細胞製品

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/>

本記事の内容は Lifeline Cell Technology 社の website 内容を日本語訳したものとなり、その内容・翻訳の精度について弊社では責を負いかねます。

原文・詳細は下記を参照ください。

<https://www.lifelinecelltech.com/semi-annual-review-blog-posts-august-december-2021/>