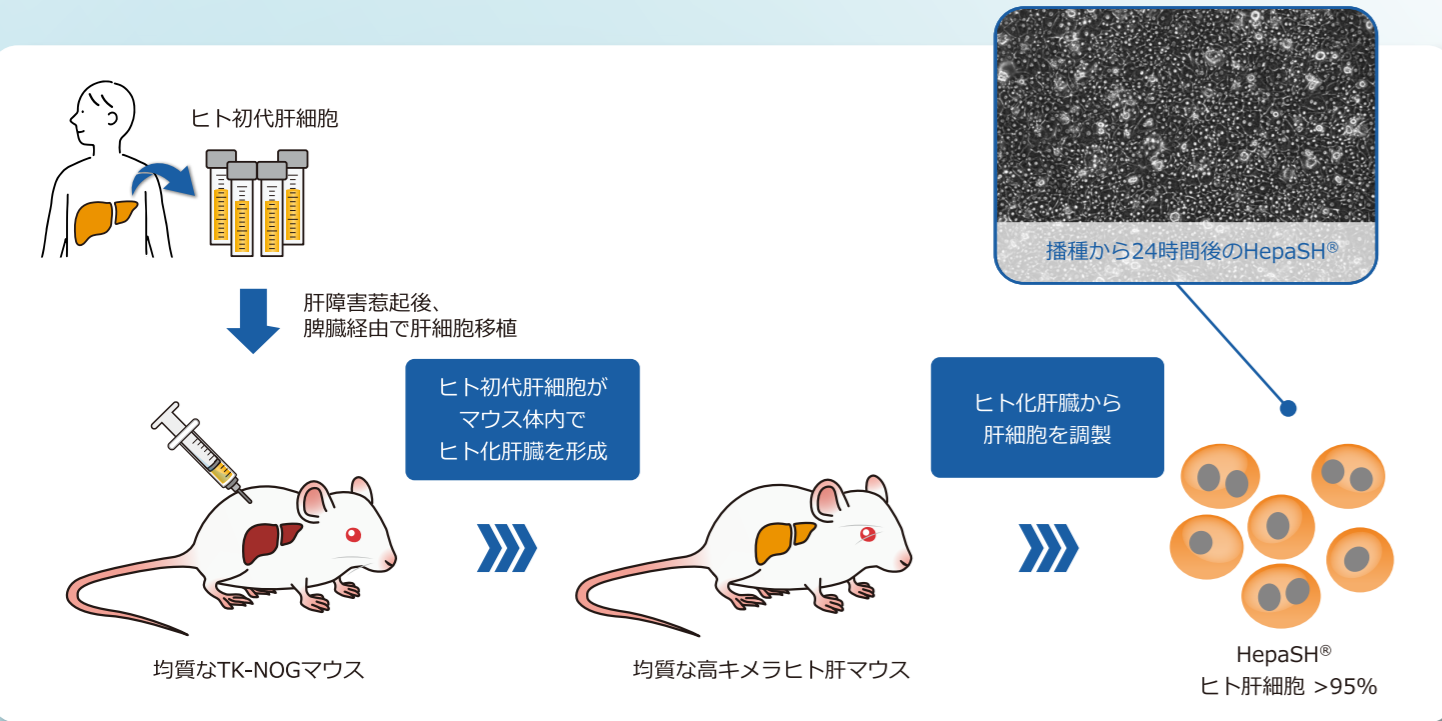


HepaSH® とは

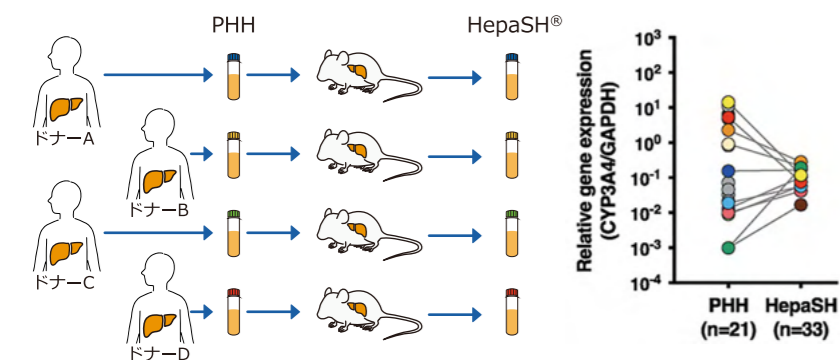
HepaSH®は公益財団法人中研（CIEM）で研究・開発された細胞で、TK-NOGマウスの体内で再構築させたヒト化肝臓から単離調製した新しい肝細胞です。ヒト初代肝細胞における個体間のバラつきを平準化した新しい細胞ツールとして創薬研究にご活用いただけます。使用に際してはLimited Use License Agreement への同意が必要です。



HepaSH® の特徴

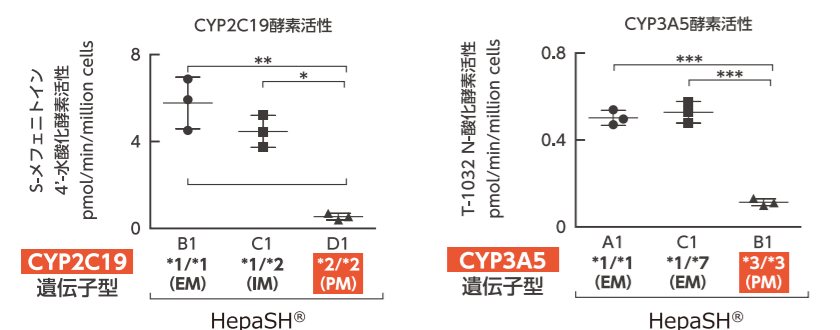
HepaSH® は、ヒト初代肝細胞のドナーの遺伝的要因は受け継がれますが、統御されたマウス体内で増殖させるため、由来となるドナーの外部・生活環境の影響が排除され薬物代謝酵素発現などの個体間のばらつきが均質化されています。

HepaSH® は外部・生活環境の影響を受けない



HepaSH® の薬物代謝関連遺伝子の発現量は、由来となるヒト初代肝細胞の発現範囲内のレンジで分布し、ドナー間の発現差が大きく減少した。（※1 Graphical abstract）

シトクロムP450遺伝子多型を反映した酵素活性



CYP2C19およびCYP3A5の低活性遺伝子多型をもつヒト初代肝細胞由来のHepaSH® では、他由来のHepaSH® に比べ低い活性を示した。

EM : Extensive metabolizer * p < 0.05
IM : Intermediate metabolizer ** p < 0.01
PM : Poor metabolizer *** p < 0.001

製品一覧

HepaSH®

BIOPREDIC International社製

製品番号	製品名	ドナー情報	包装	価格（税抜）
FSSH001	Fresh Suspended Ready-to-plate HepaSH®	Female, Caucasian, 12 years old	5x10 ⁶ cells/単位	¥160,000
FSSH002		Male, Caucasian, 3 months		
FSSH003		Male, Caucasian, 5 years old		

※国内輸送費として、1回の輸送につき¥3,000を別途申し受けます。

培地

BIOPREDIC International社製

製品番号	製品名	製品構成	包装	価格（税抜）
MIL130C	OneStep PHep Thawing Medium for hepatocytes	MIL130C×1	40mL	¥9,000
MIL221	Seeding medium	MIL600C×1、ADD221C×1	100mL	¥17,000
MIL222	Culture medium	MIL600C×1、ADD222C×1	100mL	¥17,000

※基礎培地と添加物（ADDs）の混合後は1か月以内にご使用ください。

Limited use license agreement (LULA) of HepaSH® cells

The current LULA lists and defines the rules that apply to the HepaSH® cells.

If recipients of the HepaSH® cells are unwilling to accept the terms of this LULA, they should not order the product, and if already received, they should immediately return it in are-usable state. Violations of this LULA will be prosecuted to the fullest extent of the law. If there are doubts about the interpretation of that LULA please enquire to BIOPREDICINTERNATIONAL SARL, the marketer of the product, at customersinquiries@wepredic.com

The HepaSH® cells are subject to the following rules:

- 1.The HepaSH® cells must be considered as a single-use disposable product to be destroyed upon conclusion of an experiment.
- 2.Subculturing, passaging, in vivo and in vitro amplification, and re-freezing for further cell amplification purposes, of HepaSH® cells or its recombinant derivatives are prohibited.
- 3.Using the HepaSH® cells themselves or their derivatives to act as, produce, or manufacture commercial products for sale or intended for sale, is not covered by the terms of this LULA and requires special agreement from Biopredic International.
- 4.Transfer of the HepaSH® cells, whether for compensation or not, to (i) anyone who is not employed within the same organization, or (ii) who is not involved in a formally-established Scientific Collaboration with the original recipient of the Cells, is prohibited. Transfer of the subcellular fractions of HepaSH® cells to a Third Party is allowed as far as the original recipient of the HepaSH® cells is committed to let enforce the adherence of the recipient to the rules of the present LULA.

お問い合わせ

試薬事業部
〒661-0978
兵庫県尼崎市久々知西町2丁目1-20
TEL:06-6435-9747 FAX:06-6435-9748
E-mail:shiyaku-info@kacnet.co.jp

試薬営業グループ
〒110-0005
東京都台東区上野1-4-4 藤井ビル3F
TEL:03-5807-7162 FAX:03-5807-7163
E-mail:shiyaku-info@kacnet.co.jp

弊社HPにも、製品情報を掲載しています。



2024.6

Powered by
CIEM

KAC 株式会社 ケーエーシー

安定した再現性と良好な特性を示す
実験ヒト肝細胞

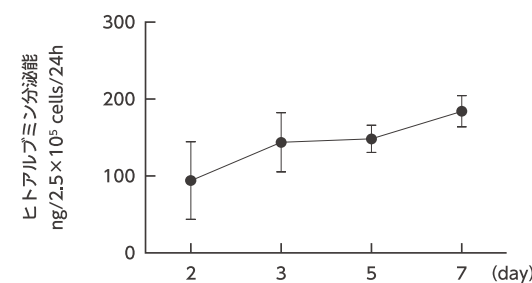
HepaSH®

各種試験データ

アルブミン分泌能

ヒト由来細胞率が高く、アルブミン分泌能を有しています。

HepaSH [®]				
Line	Cell Yields (×10 ⁷ /head)	Viability (%)	HLA (%)	H2Kd (%)
A	5.2 ± 2.2	74.5 ± 2.4	92.1 ± 3.2	6.6 ± 3.2
B	16.0 ± 1.4	82.7 ± 1.6	95.2 ± 0.6	2.4 ± 0.6
C	9.2 ± 0.6	84.8 ± 1.0	95.2 ± 0.4	3.9 ± 0.4
D	8.7 ± 1.0	79.2 ± 2.6	93.3 ± 1.0	5.3 ± 1.0
E	11.2 ± 0.2	86.0 ± 0.4	94.9 ± 0.1	4.0 ± 0.1
F	8.6 ± 0.8	80.9 ± 1.7	91.8 ± 1.2	6.1 ± 1.0

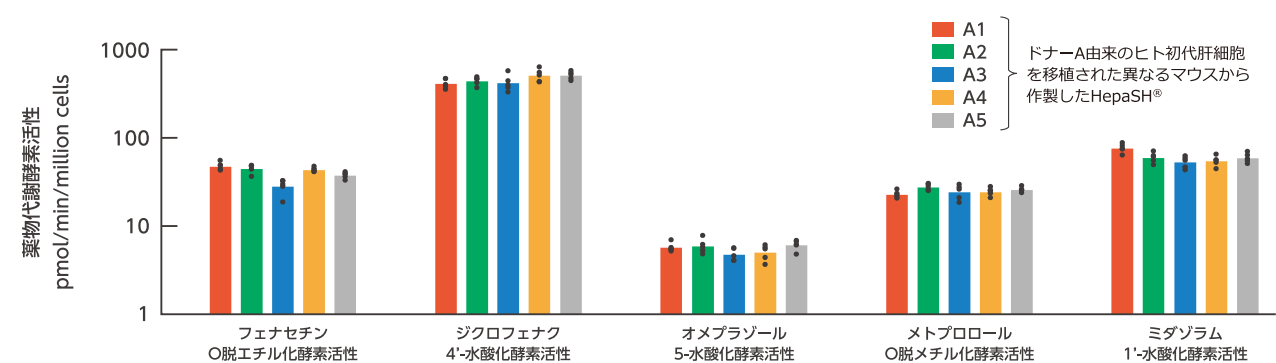


抗HLAモノクローナル抗体および抗マウスH-2Kdモノクローナル抗体を使用した蛍光活性化細胞の選別により、ヒトとマウスの細胞の比率を測定した。(※1)

HepaSH[®] を7日間平面培養 (37℃、5%CO₂) した時の培地中のヒトアルブミン濃度をhuman albumin ELISA quantitation kit (Bethyl Laboratories) により測定した。

代謝試験

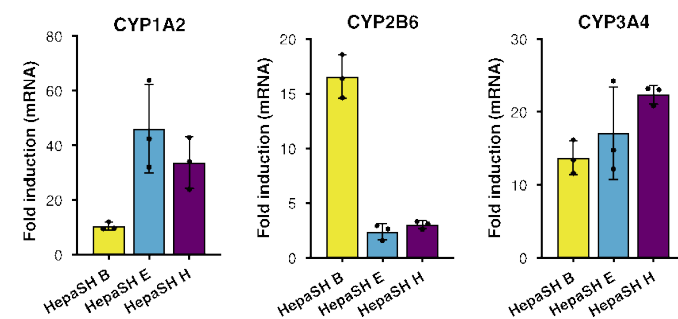
シトクロムP450の代謝活性は製造間でばらつきがほとんどなく、安定した結果が得られます。



代表的なシトクロムP450基質 (フェナセチン,100μM : ジクロフェナク,40μM : オメプラゾール,10μM : メトプロロール,5μM : ミダゾラム,5μM) をサスペンションHepaSH[®] とインキュベーション (30分間、37℃、5%CO₂) した後、培地中の代謝物濃度をLC-MS/MSにより測定した。

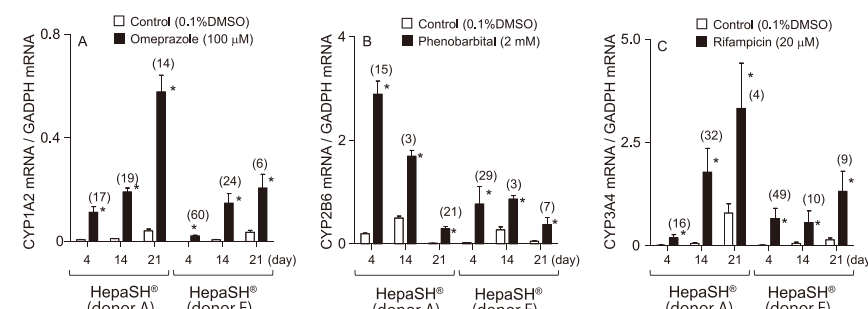
酵素誘導試験

高いシトクロムP450酵素誘導能を有しています。



単層培養したHepaSH[®] にOmeprazole (CYP1A2基質)、Phenobarbital (CYP2B6基質)、Rifampicin (CYP3A4基質) を48時間暴露し、各CYPsの酵素誘導をそれぞれのmRNA発現レベルで評価した。(※1)

長期培養

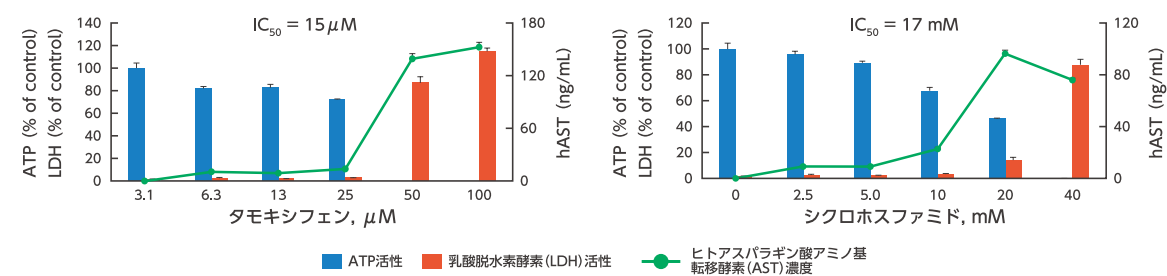


シトクロムP450の酵素誘導能は培養21日目まで維持されており、長期培養での肝細胞機能評価が可能です。

単層培養したHepaSH[®] を0.1%DMSOおよび代表的なシトクロムP450誘導剤とともに48時間インキュベートし、P450のmRNAレベルをqPCRで測定した。(※2)

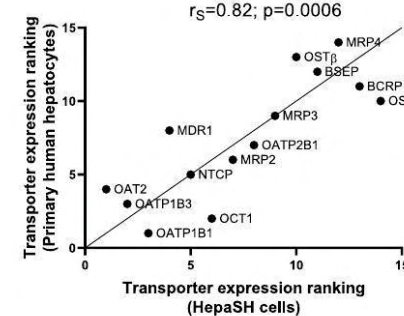
毒性試験

肝毒性が知られている化合物暴露によって、容量依存的な細胞毒性を示しています。



単層培養したHepaSH[®] の培地に肝毒性物質を添加し、インキュベーション (48時間、37℃、5%CO₂) 後のATP活性、培地のLDH活性、培地中AST濃度をそれぞれCellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega)、CytoTox-ON Homogeneous Membrane Integrity Assay (Promega)、AlphaLISA Human AST kit (PerkinElmer)により測定した。

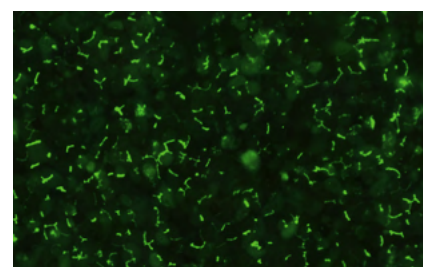
トランスポーター発現



HepaSH[®] の各種トランスポーター発現割合はヒト初代肝細胞と高い相関を示しています。

サスペンションのHepaSH[®] およびヒト初代肝細胞からRNAを抽出し、SLC、ABCトランスポーターのmRNA発現レベルをqRT-PCRで測定した。(※3)

胆汁排泄機能

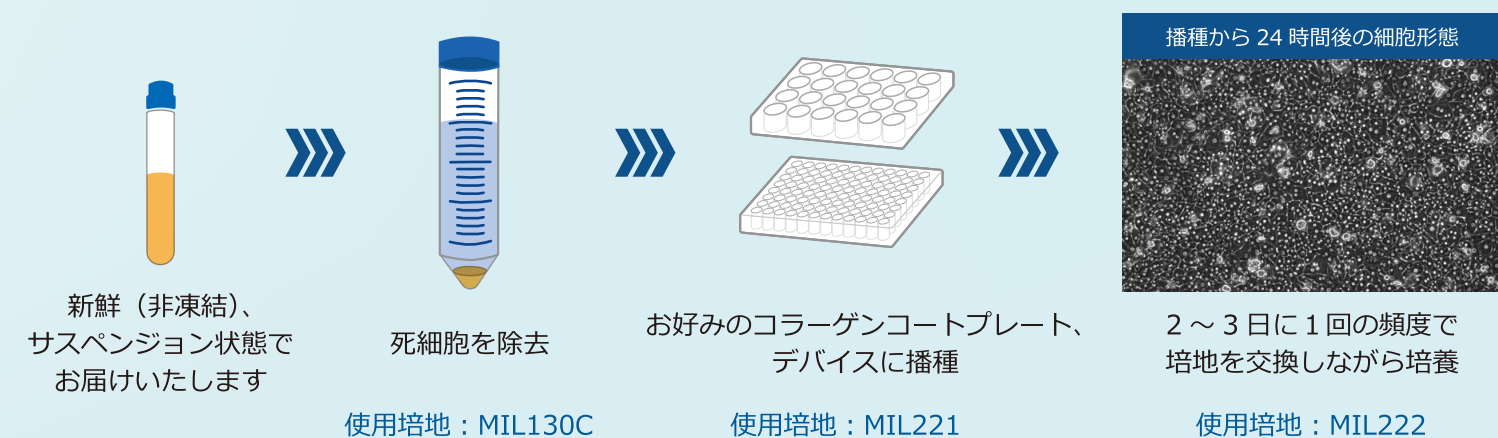


胆管腔への基質のトランスポーター介在輸送が観察可能です。

サンドイッチ培養したHepaSH[®] における胆管腔の形成、MRP2基質であるcarboxydichlorofluorescein(CDF)の胆管腔への蓄積が観察された。

データ提供：北里大学薬学部薬剤学教室 前田 和哉 教授

使用手順



FAQ

Q1

HepaSH[®]は受領当日にプレート等へ播種することが必要ですか。

A. HepaSH[®]は単離後、懸濁状態で水中に3日間置いた後でもプレートへの高い接着能を保持していることを確認しています。受領後出来る限り速やかに播種することを推奨していますが、送り状に記載された期限内であれば、受領した翌日に播種しても接着培養することができます。なお、培地交換の頻度は2-3日に1回ですが、木曜日に接着培養を開始する場合には翌日金曜日に初回の培地交換を行ってください。

Q2

HepaSH[®]の推奨培地はありますか。

A. 死細胞除去、播種、その後の短期間の培養には、BIOPREDIC International社の推奨培地をお使いください。また、1週間以上の長期間培養する場合には、タカラバイオ株式会社のCellartis[®] Power[™] Primary HEP Mediumを推奨します。平面培養下でHepaSH[®]細胞の機能を4週間保持することを確認しています。

Q3

ヒト肝キメラマウスとしての提供はありますか。

A. TK-NOGヒト肝キメラマウスをインビボサイエンス株式会社から購入することが可能です。

引用文献

- ※1 : Uehara, S., et al., "HepaSH cells: Experimental human hepatocytes with lesser inter-individual variation and more sustainable availability than primary human hepatocytes." *Biochem Biophys Res Commun.* 2023 Jun 30;663:132-141.
- ※2 : Bachour-El Azzi, P., et al., "Expression and functional activity of cytochrome P450 enzymes in human hepatocytes with sustainable reproducibility for in vitro phenotyping studies." *Adv Pharmacol.* 2022;95:285-305
- ※3 : Zerdoug, A., et al., "Drug transporter expression and activity in cryopreserved humanhepatocytes isolated from chimeric TK-NOG mice with humanized livers." *Toxicol In Vitro.* 2023 Aug;90:105592