

日時: 2018年10月10日 14:00-15:30

場所: 2階 平安

高機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデルの開発

— 国内産官学連携による国際競争への挑戦 —

Development of *in vitro* human body/tissue-mimicking model using high functional cell devices

- The challenge to global competition based on collaboration between industry, government and academia in Japan -

開催趣旨:

近年、細胞の高機能化研究領域における競争は益々激しさの様相を呈している。特に、それら高機能性細胞のクラスターまたはオルガノイド化されたいわゆる“ミニ臓器”をデバイス上に搭載し、マイクロ流路で連結することで生体を模倣する *in vitro* システムは、動物試験を主としてきた医薬品/化粧品開発における次世代の評価系として、製薬メガ企業をはじめとして、世界のライフサイエンス業界がその研究の動向に注目している。本領域における国際競争の激化は凄まじく、先日、マサチューセッツ工科大学の研究チームが、大学機関紙 MIT News (<http://news.mit.edu/>) 上で、最大 10 個までの臓器をマイクロ流路で連結した *in vitro* モデル、いわゆる“Human/Organs-on-a chip”を作成し、薬物応答をドナー由来の臓器間で網羅的に評価できるプラットフォームの開発に成功したと発表した。iPS 細胞という世界に誇る細胞機能化の大発見を生み出した我が国であるが、細胞システムの応用研究領域では世界に後塵を拝する状況であることは否めない。昨年度、この国際競争に挑むべくAMED 事業として発足した「再生医療技術に応用した創薬支援基盤技術の開発」プロジェクトでは、国内の官庁、アカデミアおよび企業が参画し、その英知を集結させて研究開発を推進する体制を整えた。当事業は、高機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデル(Microphysiological System (以降、MPS))の開発をテーマとし、その究極の目的は、細胞・デバイスの開発者と企業のニーズを綿密にマッチさせ、徹底的に実用化研究に絞ることで、医薬品/化粧品開発研究戦略に真のブレークスルーをもたらそうとするものである。本セッションでは、当事業に参画する各方面の代表者を招いて講演頂き、世界的動向を鑑みながらも、国内における高機能細胞デバイス開発への試みの現状と今後の展望について議論する。

モデレーター: 平林 英樹 Hideki Hirabayashi
武田薬品工業株式会社

1. ウェット *in-vivo* シミュレーターとしての MPS (Microphysiological System) への期待 Microphysiological Systems (MPS) as a Promising Wet Human-*in-vivo* Simulator

金森 敏幸 Toshiyuki Kanamori

産業技術総合研究所創薬基盤研究部門

Biotechnology Research Institute for Drug Discovery, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

5年ほど前に世界中を驚かせたいわゆる“Human-on-a-chip”に関する米国の大型国家プロジェクトは、NIH傘下のNCATS (National Center for Advancing Translational Sciences)がFDAと密接に連携しながら主導し、より現実的なMPS (Microphysiological System)の実用化へと大幅に軌道修正された。MPSとは、マイクロプロセスで精密に制御した環境下でヒト細胞を培養することにより、既存技術では期待できなかった高次な *in vivo* 機能を *in vitro* で発現させる技術体系を指す。我が国でも遅ればせながら昨秋にAMEDがMPS開発を目的とした研究開発事業をスタートさせた。この事業では、ユーザーニーズを如何に引き出し、どの様にビジネス化するかが、成否の鍵となっている。解決すべき具体的な技術要素としては、①細胞の調達、② *in vivo* 機能の誘導、③培地灌流技術、④readout (検出技術の実装)、⑤チップ製造技術、が挙げられるが、この認識はNCATSでも全く同じである。我が国ではあまり問題とされてこなかったチップ材料の選択等、チップ製造技術について、ファーマのユーザーや biologist などにも認識されていることに驚かされる。MPS開発もバイオ分野のいつもの構図、欧米対日本となっており、我が国の国際的プレゼンス確保のために、オールジャパン体制で推進しているところである

2. 技術組合という活動形態による、最終成果への Roadmap と Commitment Roadmap and Commitment to Put Cutting-edge Technology into Practical Use utilizing Activities at Technology Research Association.

赤羽 隆文 Takafumi Akabane

幹細胞評価基盤技術研究組合

Stem Cell Evaluation Technology Research Association

医薬品の研究開発において、ヒトにおける薬理活性不足や毒性が要因で開発中止に至る事例は依然として大きな割合を占めている。これらの課題に対し、高機能性細胞をデバイスに搭載した MPS の関連技術に期待が高まっている。本会では、アカデミアや企業が持つ技術を相互利用して事業化に向けた共同研究を実施する技術組合の活動形態を活用することで、MPS にかかる研究成果を動物実験や従来の *in vitro* 試験に代わる創薬評価ツールとしてどのように実用化につなげ、創薬研究における開発中止リスク低減に貢献できるのかについて、産学連携研究体制の在り方、創薬研究従事者から技術開発への期待、および創薬ニーズと技術のマッチングを中心に議論したい。

3. 企業との連携による MPS 用デバイスと細胞の創出 Creation of device and cells for MPS (Microphysiological System) through cooperation with companies

松永 民秀 Tamihide Matsunaga

名古屋市立大学大学院薬学研究科

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

MPS は、生体を模倣した *in vitro* 系により、薬物動態等のより正確な予測を行うことが期待されている。しかし、精度を上げるにはデバイスだけでなく、使用する細胞が適切でなければならない。また、研究者が独自の解釈のみで開発を行った場合、自己満足に陥る恐れがある。我々は、生体試料として入手することが極めて困難な小腸上皮細胞をヒト iPS 細胞から分化誘導する方法を見出し、より良い細胞を安定供給するため企業と連携して開発している。一方、デバイスはプラスチック容器製造を専門とする企業と連携し、設計から作製まで共同研究を通じて互いの専門性を活かしながら開発を進めている。また、デバイスと細胞の評価は、ユーザーとして期待される製薬企業との連携で行っている。昨年からは国家プロジェクトが始まり、多くの専門家あるいは企業が連携することで、さらに優れた製品の開発が期待される。

4. 製薬企業の視点から MPS への期待と提言 Future capability of MPS from a perspective of pharmaceutical industry

小森 高文 Takafumi Komori

エーザイ株式会社 筑波研究所 薬物動態室

Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Tsukuba, Eisai Co., Ltd.

製薬企業では、高質な開発候補品を効果的・効率的に創出し、精度良くヒトでの薬効・毒性・体内動態を定量的に予測することは、医薬品開発の成功確度の向上のみならず、臨床開発の期間短縮ならびにコスト削減にも繋がる極めて重要なミッションの一つである。しかしながら、従来の動物や *in vitro* ヒト試料を用いたモデルでは、種差あるいは生体の高次機能性、複雑な生理学的環境を再現できていない課題がある。MPS は、マイクロ流路によるメカニカルな刺激を 2D あるいは 3D 培養細胞・組織に与え、生体の高次機能をより模倣した、細胞工学と細胞培養技術が融合された *in vitro* モデルとして、その有用性検証が数多く報告され、近年、実用化・商品化に向け目覚ましい進展を遂げている。本発表では、企業におけるヒト PK 予測での既存評価モデルの課題・ニーズと共に、Liver-, Gut-, Kidney- or BBB-MPS の薬物動態・毒性評価への期待を紹介する。また、医薬品開発でのスクリーニング評価、translational biomarker 探索、定量的 PK/PD 予測における応用実現性含め、MPS の学際的な将来展望にも言及したい。