

高機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデルの開発 —より良い生体模倣を目指したモデル開発の取り組み—

Development of *in vitro* human body/tissue-mimicking model using high functional cell devices - Efforts to develop a better biological environment mimic culture system -

開催趣旨:

試験期間の短縮や動物実験の代替の流れから、ヒト化 *in vitro* 試験系の開発が盛んになっている。特に、iPS細胞等に由来する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。昨年度のシンポジウムに引き続き、本年度は国内で機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデル(Microphysiological System: MPS)の開発の最先端にいる研究者をお招きし、より生体に近い *in vitro* 試験系としてMPSの開発の現状を報告いただき、将来展望を議論する。

モデレーター: 石田 誠一 Seichi Ishida

国立医薬品食品衛生研究所
National Institute of Health Sciences

藤田 聡史 Satoshi Fujita

産業技術総合研究所 生命工学領域、先端フォトニクス・バイオセンシング OIL
Photo BIO-OIL, AIST

1. 動物実験代替法のための培養モデルにおける必須要素 —組織チップによる哺乳類合成生物学—

Essential factors in culture models for experimental-animal substitution methods —Mammalian synthetic biology using tissue chip—

田川 陽一 Yoh-ichi Tagawa

東京工業大学 生命理工学院

School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology

形態学、行動学、生理学、解剖学、組織学、生化学、そして分子生物学によって、これまで生物を詳細に分解して観察することによって生命を理解しようとしてきた。このアプローチが「現代生物学」である。近年、部品から生命体を再構築するというアプローチによる生命体の解明を目指す「合成生物学」が注目されている。米国人らのグループは、ゲノム DNA 合成から単細胞生物であるマイコプラズマを創ることに成功した。しかし、我々は、哺乳類の人工生命システムを再構築することにより生命体をさらに深く理解したいと思っている。単純な培養系と個体(動物実験)の大きな違いとして、第一に、個体では、細胞-細胞、細胞-細胞外マトリクス、組織-組織と言ったコミュニケーションがある。第二に、人では 6×10^{13} 個のヒト細胞から個体ができているが、その腸内細菌だけでも 10^{14} 個が共生されているとのことであり、ヒト細胞よりも細菌の数の方が多い。共生細菌が関連している疾患が多く報告されている。また、地球上の生物は概日リズムを有し、様々な生理現象は概日リズムによって制御されている。薬物の代謝は昼間と夜間では異なる。これまでの培養モデルでは、これらのことを再現することは難しかったが、組織工学と流体デバイス工学を用いて人やマウスの個体に対応する培養モデルを構築することを試みている。創薬研究・開発では多数の動物が犠牲になっているが、個体に匹敵する培養モデルが開発できれば、動物実験の代替として期待できると思われる。

2. ヒト多能性幹細胞から分化誘導した 3 次元腎臓の組織構造と薬物試験への応用 Tissue structure of human PSCs-derived kidney organoids and the potential to drug test applications

高里 実 Minoru Takasato

理化学研究所 生命機能科学研究センター

RIKEN BDR

創薬の現場において、マウス等の実験動物における薬物動態が人間のそれとしばしば異なることから、人間の臓器における安全性・薬効を非臨床試験の段階で正確に把握したいというニーズは大きい。例えば、腎臓においては、近位尿細管が小分子の輸送を盛んに行っており、そこに特異的に薬物の副作用が生じるケースが多く、近位尿細管における生理機能・薬物動態を人工的に再現する系の開発が特に求められている。そこで、ヒトの細胞を材料とした 3 次元臓器オルガノイドは、そういった候補化合物の薬物動態を *in vitro* で再現するためのツールとして、大きな可能性を持つ。我々は 2015 年、自己組織化と呼ばれる細胞の天性の力を利用した自律的な 3 次元組織構築法を用いることで、ヒト iPS 細胞から腎臓オルガノイドを作成した。腎臓オルガノイドは主要な腎臓組織(糸球体、近位尿細管、遠位尿細管、集合管、腎間質細胞、血管)を内包するだけでなく、再吸収機能など一部の腎臓機能も備えていた。これは、腎臓オルガノイドが腎毒性検査用途として、ある程度有用なプラットフォームになる可能性を示している。本講演では、ヒト iPS 細胞から作製した腎臓のオルガノイドの機能性や組織構造を紹介し、創薬利用への可能性・課題について解説する。

3. 細胞間接着を誘起するバイオマテリアルを用いた 3 次元培養法の創製と毒性試験への応用

Development of 3D culture system using biomaterials inducing cell-cell interaction for toxicological tests

松崎 典弥 Michiya Matsusaki

大阪大学 大学院工学研究科

Graduate School of Engineering, Osaka University

医薬品開発の非臨床試験である毒性、薬物動態試験において、細胞やスフェロイド培養による *in vitro* 評価、動物モデルによる *in vivo* 評価が広く用いられてきた。しかしながら、細胞・スフェロイド培養では細胞間の相互作用が重要となる組織応答を評価することが難しく、動物モデルでは種差の課題がある。近年、様々な 3 次元培養法が研究されているが、これらの課題を解決することは未だ困難である。

我々はこれまで、細胞外マトリックス (ECM) のナノ薄膜を用いて細胞をコートすることで細胞間の相互作用を誘起し、3 次元組織体を構築する「細胞コート法」を報告してきた。また、最近、ECM 成分をより積極的に添加し、生体の ECM 密度を再現した「沈殿培養法」を考案し、その有用性を検討してきた。本シンポジウムでは、これらの手法を応用した 3 次元培養法と毒性試験への応用について紹介する。