

高機能細胞デバイスを用いた生体模倣モデルの開発 －薬物動態を指向した活用法を考える－

Development of *in vitro* human body/tissue-mimicking model using high functional cell devices - Consideration for pharmacokinetic-oriented applications -

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。Microphysiological Systems (MPS、生体模倣システム) という呼称も浸透しつつある Organs-on-a-chip は、スライドガラスからマルチウェルプレートのサイズの培養器に配置された複数の培養コンパートメントに様々な臓器由来細胞を培養し、培地を循環させることで生体環境を *in vitro* で再現しようとする新規の培養技術である。特に、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。昨年度は、より生体に近い *in vitro* 試験系としての MPS の開発の動向を報告したが、本年度は MPS の実用化を目指した薬物の体内動態予測への応用の可能性について、最先端の研究成果をご報告いただく。

モデレーター： 石田 誠一 Seichi Ishida

崇城大学 生物生命学部 応用生命科学科

国立医薬品食品衛生研究所

Department of Applied Life Science, Faculty of Biotechnology and Life Science

Sojo University

National Institute of Health Sciences

樋坂章博 Akihiro Hisaka

千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学

Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

Chiba University

1. 多臓器型 Microphysiological system を用いた薬剤相互作用の検討 Drug-drug interaction studies using a multi microphysiological system

木村啓志 Hiroshi Kimura

東海大学 工学部機械工学科

Department of Mechanical Engineering, School of Engineering, Tokai University

近年、創薬プロセスにおける新規医薬品候補化合物の薬効・安全性評価手法の一つとして、マイクロ流体デバイス技術を活用した生体模倣システム (Microphysiological system、以下 MPS) が世界的に注目されている。この MPS を使って細胞を培養する場合、液性因子を時間的・空間的に制御できること、流れや伸縮による物理刺激を付与できることなど、従来の実験系では不可能であった様々な培養条件を試すことが可能であり、極めて操作性の高いシステムを構成できる。特に iPS 細胞とその分化誘導手法の発展により、MPS 技術を活用した創薬のための組織モデルや疾患モデルの開発、さらには *in vitro* 臨床試験といったことも議論され始めるに至っており、MPS は薬物動態や毒性を *in vitro* でテストする新規のアッセイプラットフォームとして大きく期待されているところである。我々の研究グループでも、MPS 研究の黎明期から肝臓や小腸、腎臓といった薬物動態に関連する臓器のモデルとしての MPS や、これらの臓器の機能を一つのチップに集積化した多臓器型 MPS を開発し、薬物動態試験への活用を模索してきた。本公演では、我々がこれまでに開発を進めてきた多臓器型 MPS の概要と、これを用いた薬剤相互作用の検討について紹介する。

2. 腸肝連結型 MPS を用いた薬物代謝と臓器間相互作用の解析

Evaluation of drug disposition and organs interaction using entero-hepatic microphysiological system

荒川大、河西巧、加藤将夫 Hiroshi Arakawa, Takumi Kawanishi, Yukio Kato

金沢大学医薬保健研究域薬学系

Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

近年の医薬品開発コストが飛躍的に増加している一方、薬効が不十分であったり、毒性発現による医薬品開発の失敗がその要因となっている。薬効や毒性は血中あるいは組織中の薬物濃度と密接な関わりがあることから、より予測精度の高い新規薬物動態評価系への期待が高まっている。特に、近年 Microphysiological systems (MPS)は、生体に近い in vitro 細胞培養系として、ヒトにおける薬物応答予測への応用が期待される。一方で、薬物動態や毒性予測に用いる場合、薬物や毒物の主要代謝酵素について、発現量や活性、in vivo との相同性などの特徴づけが求められるものの、MPS での定量的な薬物動態解析例は未だ限られている。我々は、産総研で開発された圧力駆動型循環培養システムを用い、腸管と肝臓のモデル培養細胞が連結された MPS を用い、薬物代謝の定量的な解析を試みた。本シンポジウムでは、我々の研究事例を中心に MPS の薬物動態評価について報告する。

3. 生体模倣システム(MPS)を用いた生理学的薬物速度論(PBPK)による生体予測の戦略

Strategies for in vivo extrapolation from data obtained in micro-physiological system by physiologically-based pharmacokinetics

樋坂章博 Akihiro Hisaka

千葉大学大学院 薬学研究院 臨床薬理学

Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

iPS 細胞などの高機能性細胞の技術の発達で、生体に近い複数の活性を有する細胞系が実現し、その組み合わせで複数臓器の連関をチップ上に再現する、いわゆる生体模倣システム(MPS)が実現しつつある。その完成で、in vitro から in vivo の予測(IVIVE)の精度が高まると、私も含め誰もが期待している。しかし、MPS が完成すれば実験結果が直ちに生体の機能を反映するので、PBPK モデル解析は不要になると考えるのであれば、残念ながら全くの誤りである。なぜなら、酵素活性を理想的に再現しても、臓器内の細胞の配置、血管構造や血流の組成や量が生体と異なると、臓器としての機能は全く異なるからである。また仮にそれらを理想的に制御しても、スケールが違えば時間推移は大きく異なってしまう。現実には、酵素活性の理想的再現は容易ではなく、そのような細胞を複数種類、同時に再現性良く培養するのも非常に難しい。したがって、MPS を用いた予測にも、PBPK 理論に基づく精密な補正が必ず必要なのである。このときに、PBPK 理論は活性を個別に扱うので、そのままだと MPS で評価しても従来法に比べ、実は何ら精度の向上が望めない。MPS の特徴を活かすには、これまでの IVIVE とは異なる解析戦略が必要であることをこの講演で述べる。