

バイオ 3D プリンタ技術で創るスキャフォールドフリー立体細胞製品とその医療応用

(株式会社サイフューズ) ○前川敏彦

Scaffold-free 3D cell products created with bio 3D printer technology and their medical applications. (Cyfuse Biomedical) ○Toshihiko Maekawa

Abstract

In recent years, three-dimensional tissue construction technology has been attracting attention in many fields such as regenerative medicine, drug discovery and alternatives to animal experiments, and development at each research institution is accelerating. Together with Professor Koichi Nakayama of the Department of Regenerative Medicine and Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Saga University, we have developed a three-dimensional stacking technology and a bio 3D printer that can create three-dimensional tissues and organs using only cells without using any other artificial scaffolds. We are developing cell products that can be applied to the field of regenerative medicine and drug discovery. This bio 3D printer uses a cell aggregate (spheroid) that utilizes the phenomenon of cell aggregation, and its characteristics make it possible to apply it to various tissue constructions. In this talk, I will introduce some of the 3D tissue construction technologies and medical application using our bio 3D printer.

Keywords: Bio 3D printer, Scaffold-free, Cell aggregation, Regenerative medicine, Cellular product

概要

近年、再生医療分野をはじめ創薬及び動物実験代替法分野等、多くの分野で三次元組織構築技術が注目されており、各研究機関での開発が加速している。我々は佐賀大学医学部臓器再生医工学講座の中山功一教授と共にスキャフォールドを用いずに、細胞のみで立体的な組織・臓器を作製できる三次元積層技術並びにバイオ 3D プリンタを開発し、再生医療及び創薬分野に応用可能な細胞製品の開発を行っている。本バイオ 3D プリンタは、細胞の凝集現象を利用した細胞塊（スフェロイド）を用いるもので、その特性から様々な組織構築への応用が可能である。本講演では、バイオ 3D プリンタを用いた三次元組織構築技術及び医療応用事例の一部について紹介する。

1. スキャフォールドフリー三次元組織作製法

我々が開発してきたバイオ 3D プリンタ「商品名：レジェノバ®」は、複数の針を剣山様に整列配置させた治具に対し、あらかじめデザインした位置にスフェロイドを積層することで所望の形状の細胞構造体前駆体を作製する。剣山様治具に積層された前駆体を専用培地を満たした培養容器に入れ数日間培養を行うことで、精度高く配列されたスフェロイドが互いに融合しあい最終的に立体的な細胞構造体が完成する。このようにスフェロイド作製工程と積層工程の 2 段階の工程を経ることで細胞が死滅することなく大きな三次元構造体を作製することが可能となった。

2. 再生医療への応用

現在、国内外の様々な研究機関において、本バイオ 3D プリンタ「レジェノバ®」が使用されている。当社でもこの「レジェノバ®」及び独自の基盤技術を用いて、骨軟骨再生、血管再生、神経神経再生をはじめとする様々な再生医療パイプラインの臨床開発を進めている。

現在、腎不全等により血液透析を必要とされる患者様の多くは、自己血管内シャントや人工血管を使用したバスキュラーアクセス法による治療を受けているが、自己血管を用いた治療では血管の採取に限界があり、人工血管では感染症や狭窄が生じるなどの課題がある。我々は、AMED の支援を受け、「バイオ 3D プリンタで造形した小口径 Scaffold free 細胞人工血管の臨床開発」において、佐賀大学医学部附属病院と共同で患者様の細胞のみで細胞製の血管構造体を作製し、人工透析用のシャントとして置換する新たな治療法の開発を進めている。このスキヤフォールドを使用せずに作製した細胞製血管は、非臨床試験において体内の血管と同等の強度及び長期生存を確認しており、2020 年より臨床研究をスタートしてヒトでの安全性と有効性の試験を実施中である。

3. 創薬への応用

新薬開発において、投与された薬物もしくは肝臓で代謝された反応生成物が肝細胞にダメージを与える肝毒性は、新薬開発中止の原因になる場合も多く、ヒトに投与する前に毒性を評価できるシステム開発が望まれている。我々は、NEDO の支援の元、バイオ 3D プリンティング技術を活用してヒト肝細胞を原料として肝小葉の大きさに近い肝臓構造体の開発を進めた。得られた球状の構造体中の肝細胞は 1 ヶ月近く生存すると共に代謝関連の遺伝子発現や酵素活性を維持しており、長期間肝臓の代謝機能を *in vitro* で持続する組織体の開発に成功した。この肝臓構造体の培養培地に薬物を添加して数日培養を継続すると、培地上清中には複数の薬物代謝生成物が蓄積した。その構造解析からヒト体内での反応と同等の代謝反応が進行しており、ヒト肝臓の代謝機能を再現する *in vitro* 評価モデルとなりうることがわかった。

この肝臓構造体を、ヒトでの肝毒性が報告されている薬物の肝毒性評価に応用した結果、従来の *in vitro* 評価法では検出が難しかった肝毒性を高い検出率で評価することに成功した。

4. 今後の展望

紹介例の他にも国内外の共同研究先と共に、脊髄損傷や心筋、肝臓、泌尿器、皮膚など様々な組織の構築、組織再生への応用に取り組んでいる。いずれも治療法がない、もしくは既存治療法では治癒に至らず困っている患者様に新しい再生医療製品を早期に届けることを目標にしている。