

Body on a Chip: 生体外ヒトモデルの開発とその応用

Body on a Chip: Towards developing an *in-vitro* human model and its application

京都大学 iCeMS¹ ○亀井 謙一郎¹

WPI-iCeMS, Kyoto Univ.¹, °Ken-ichiro Kamei¹

E-mail: kkamei@icems.kyoto-u.ac.jp

創薬における前臨床試験では、薬剤候補化合物の薬理効果・薬物動態・副作用を詳細に検討する必要がある。しかし、前臨床試験にて用いる動物ではヒトとは異なる反応を示すことが多く、その評価を正確に判断・予測することが難しく、その結果、臨床試験で失敗する薬剤候補化合物が多い。また、動物実験自体も、倫理的な観点から「3R の原則 (Replacement: 代替法の利用、Reduction: 使用動物数の削減、Refinement: 実験方法の洗練と実験動物の苦痛軽減)」が求められている。そこで、動物を使わず、かつ、よりヒトの生理学的な環境に近い新しい試験法の開発が急務となっている。

そこで近年、「Organ on a Chip (OoC)」というマイクロ流体デバイスを用いた生体外臓器モデルが世界的に着目されるようになってきた。これは昨年の世界経済フォーラム (ダボス会議) において「Top 10 Emerging Technology 2016」にも取り上げられた技術であり、その実用化が非常に期待されている。しかし、OoC のような単一臓器モデルでは臓器間相互作用を再現できない、という課題があった。また、薬物動態試験に必要な ADME (Absorption (吸収)、Distribution (分布)、Metabolism (代謝)、Excretion (排出)) を再現できていない。そこで本研究では、薬剤に対するヒトの生体応答をより正確に模倣する新しい技術「Body on a Chip (BoC)」を開発した。これは、複数組織を単一デバイスに集積し、薬剤の各臓器に対する影響の評価だけでなく、臓器間相互作用も検証するデバイスである。これを用いて、従来は困難であった、抗がん剤副作用の生体外における再現に取り組んだ。

この BoC では、Polydimethylsiloxane (PDMS) 製の単一マイクロ流体デバイス内で複数種の微小组織を培養し、デバイス内で細胞培養液と薬剤を内蔵ポンプにより循環して薬物動態試験を行う。微小组織を独立に培養するためのバルブ、代謝物循環用ポンプを内蔵することで、サンプル損失が少なくなり、より正確に臓器間相互作用を評価する。モデル細胞として正常細胞としてヒト心筋細胞 (hCMs)、がん細胞としてヒト肝がん由来細胞株 HepG2 を使用した。抗がん剤として Doxorubicin (DXR) を用い、細胞ダメージを評価するために死細胞のみを染色する DAPI を用いて蛍光顕微鏡観察を行い、得られた画像を用いた解析を行った。

従来から使用されている 96 ウェルプレートを使った単一組織細胞の薬物試験では、DXR の hCMs への毒性は確認できなかったが、Body on a Chip のみで心筋組織に毒性が見られた。これは HepG2 細胞において DXR が代謝された産物 DXRol による作用であり、内蔵ポンプを使った循環灌流により代謝物を通じた臓器間相互作用であることを示唆している。この結果から本研究で開発した Body on a Chip は代謝物の循環により異種臓器間の相互作用を観測でき、創薬スクリーニングに応用できることを実証した。

最後に、BoC 技術を取り巻く世界情勢と、これからの展望について述べたい。