Microphysiological system (MPS) の期待と現状

石田 誠一¹⁾, 金森 敏幸²⁾

要約: 生体模倣システム (microphysiological system: MPS) とは, MEMS (micro electro mechanical systems) 技術を用いて作製された微小な空間に, 生体 (in vivo) に近い培養環境を再構築した in vitro 培養系のことである. 薬物動態の観点からは, 薬物の ADME (吸収-分布-代謝-排泄) を担う臓器を模倣した培養ユニットを灌流する培地で連結した wet PBPK/PD シミュレータと考えることができる. 本総説では, 薬物動態を模倣する MPS を構成する培養ユニットを barrier tissue 型と parenchymal tissue 型に分け, その特徴を解説する. また, それら培養ユニットが満たすべき技術的要件について培養環境と細胞の両面から議論したのち, 関連する製品の開発状況について世界的動向を紹介する.

1. はじめに—microphysiological system とは?

Microphysiological system (MPS: 生体模倣システム) もようやく耳にする機会が増えてきたが, 以前から呼びならわされてきた organs-on-a-chip や body-on-a-chip, human-on-a-chip という名称のほうがまだ通りがよいかもしれない. もとは, 実験室で行われる各種操作 (原料の混合と化学反応, 反応物の分離と精製, 生成物の検出など) を MEMS (micro electro mechanical systems) 技術によって微細化し, チップ上に組み込んだ, μ TAS (micro total analysis systems) や “lab-on-a-chip” と呼ばれる技術を細胞培養に応用したもので, organs-on-a-chip 等々は in vitro の限られた培養空間にヒトの組織を複数配置してミニチュア化したヒト型試験系を作り出すことを意図して名付けられたものである. 当初は複数の臓器/組織を組み込んだ organs-on-a-chip (もしくは body-on-a-chip, human-on-a-chip) を目的とした開発が進められたが, 現在はまず基本の培養ユニットである organ-on-a-chip すなわち単臓器/組

織で生体を模倣するシステムの開発に軸足が置かれているようである. そして, 近年はこのような培養手法全般を MPS と呼ぶようになってきている. いずれにせよ, 基本は MEMS により作製したごく小さな空間に生体を模倣した細胞生育環境を再構築しようとする培養技術である.

2. 創薬における MPS への期待

そもそも, 限られた培養空間にヒトの組織を複数配置してミニチュア化した in vitro ヒト型試験系が organs-on-a-chip (以下 OoC) と呼ばれていたことからわかるように, 本培養技術は複数臓器の培養ユニットを連結して培養することで人体における臓器間の相互作用を in vitro の培養器に再現することを試みるものであった. それゆえ薬物動態との関係も古く, Cornell University の Shuler らのグループは 2000 年代初めから micro cell culture analog と称して, physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic (PBPK/PD) の培養系を提唱した(1). このモデルでは, 肝がん由来培養細胞 (HepG2/C3A) で抗がん薬のプロドラッグである Tegafur を代謝させ, 生成した抗がん薬の活性本体 5-fluorouracil の細胞障害性を大腸がん由来培養細胞 (HCT-116) の毒性として評価している. この例でもわかるように, MPS は各培養器を培養する培養ユニットを臓器コンパートメントとして連結した wet PBPK/PD シミュレータとして考えられる (図 1). 薬物動態を解析するツールとしての MPS は, 各臓器コンパートメントに相当する培養ユニットとそれをまとめた全体をさす in vitro 培養システムとしてとらえらる整理しやすいかもしれない. 薬物動態の諸相 (吸収→分布→代謝→排泄) は医薬品のやり取りを行う吸収, 分布, 排泄と代謝の二つに大別することができる. 吸

キーワード: microphysiological system, 薬物動態, 生理学的薬物動態モデル, in vitro 細胞アッセイ, マイクロプロセス

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 (〒210-9501 川崎市川崎区殿町 3-25-26)

²⁾ 国立研究開発法人産業技術総合研究所 (〒305-8565 つくば市東 1-1-1 つくば中央事業所)

E-mail: ishida@nihs.go.jp 原稿受領日: 2019 年 7 月 24 日, 依頼原稿

図1 Wet PBPK/PD シミュレータとしてのMPSを構成する臓器/組織と医薬品の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）
 実線で囲んだ臓器/組織は parenchymal tissue, 点線で囲んだ臓器/組織は barrier tissue.

収、分布、排泄はいずれも選択性のある膜を介した物質交換であり、吸収は投与された医薬品を体内に取り込む過程、分布は血流に乗り体内を循環する医薬品が標的臓器に取り込まれる過程、排泄は体内から体外に医薬品を排出する過程である。一方、代謝は医薬品を排泄しやすい分子に変換する機能を担っている。それぞれ、医薬品を吸収する肺や小腸、吸収された医薬品の体内分布を担う血液が流れる血管、医薬品を体外に排出するための肝臓（胆汁排泄）や腎臓、および、代謝臓器である肝臓が該当する。前者は細胞同士が結合した膜状の構造を形成し医薬品を透過する際の障壁となるのが基本的な機能と考えられる臓器/組織（barrier tissue）、後者は実質細胞が代謝機能を担う臓器/組織（parenchymal tissue）として捉えることが可能である（表1）（2, 3）。それぞれを担う培養ユニットも barrier tissue か parenchymal tissue かによって基本に満たす

べき機能を整理することができる（表1）。Barrier tissue 型の培養ユニットの基本は barrier 機能であり、それを担うのは細胞間で形成されるタイトジャンクションである。また、barrier の内外での物質のやり取りをするためにトランスポーターが方向性を持って発現している必要があり、細胞の配向が重要である。一方、parenchymal tissue 型の培養ユニットの一つである肝臓は、薬物代謝の中心的臓器であるが、その機能は薬物代謝酵素が担っており、薬物代謝の培養ユニットとして機能するためにはその活性が十分に発現していることが重要である。

培養器の形状も、各培養ユニットが満たすべき機能を考えると、図2にあるような形状に模式化することができる。Barrier tissue 型の培養ユニットは、平面型（図2A, B）と管腔型（図2C）が代表的な形状である。平面型の一つはセルカルチャーインサートを用いるものである（図2A）。腸であれば小腸粘膜上皮細胞、腎臓であれば近位尿細管上皮細胞、血管であれば血管内皮細胞を多孔性のセルカルチャーインサート上に播種し、平面状に膜を形成させる培養方法である。セルカルチャーインサート内側の培養液面に細胞の apical 面、セルカルチャーインサートの多孔質膜面側に basal 面が配向して形成されることで、セルカルチャーインサートの内側に投与された医薬品が外側に向かって透過し、さらには吸収、排泄を再現する。細胞はセルカルチャーインサート内に存在するため、基本は静置培養であり外的な刺激は受けない。

一方で、barrier tissue は、in vivo では例えば腎臓の尿細管中の原尿や血管内の血液のように、常に流れに接している細胞が多い。このような細胞は液体の流れにより生じる shear stress（ずり応力）がかかっており、細胞への機械的な刺激となっている。このような shear stress を MPS で再現することで in vivo の細胞環境に近づける工夫がなされており、例えば図2Bに示すように、上下二つの流路の間におかれた多孔質膜上に細胞を播種し、培地を灌流することで細胞に shear stress による刺激を与えるものである。Shear stress の

表1 臓器/組織のタイプと MPS として満たすべき機能

臓器/組織のタイプ	臓器/組織	満たすべき機能	機能を担う基本分子/構造
barrier tissue	小腸	バリアー機能 方向性のある物質輸送	タイトジャンクション トランスポーター
	腎臓		
	血管		
	血液脳関門		
parenchymal tissue	肝臓	薬物代謝	薬物代謝酵素

図2 MPS 培養ユニットの基本構成

In vitro培養系としてのMPSをbarrier tissue型の培養ユニット（barrier tissue MPS）とparenchymal tissue型の培養ユニット（parenchymal tissue MPS）に大別した。Barrier tissue型の培養ユニットは、さらに、A) 平面型、B) shear stress（すり応力）がかかる平面型、C) 管腔型に分かれる。A) 平面型：セルカルチャーインサートを用いるもので細胞はセルカルチャーインサートに播種する。B) Shear stressがかかる平面型：上下の流路の間に多孔質膜を配してあり、細胞は多孔質膜上に播種される。図の場合、多孔質膜の上面に播種された細胞は上部の流路を流れる培地からのshear stressを受ける。下図は流路方向の断面図、右図は流路と垂直方向の断面図。C) 管腔型：二つの流路が細胞外基質（ECM）の層を挟んで位置している。流路内に播種された細胞は流路の壁面に沿って管腔上に接着する。右図は流路と垂直方向の断面図。

大きさは流速を変化させることで調節することが多く、この刺激により細胞の機能亢進やapical-basalの配向が生じると期待されている。Barrier tissue型の培養ユニットのもう一つの型である管腔型は、一方の流路の壁面に沿って細胞が管状に接着することで管腔様構造を形成し、その中を培地が流れる（図2C）。管腔と接して細胞外基質（ECM）層を置くことで管腔の内と外の配向性を誘導させ、管腔側の培地に投与された医薬品は管腔外に透過し反対側に配置されている流路から回収される。平面型の培養ユニットと違い、細胞が管腔を形成しその中を培地が流れることでそれぞれの臓器／組織を模倣する。

代謝型の肝細胞培養ユニットは、流入した培地中の医薬品が培養器内に配置された肝実質細胞により代謝反応を受けたのち、培養ユニット外に流れ去る構造をとっている。培地が培養ユニットのチャンバーに滞留する間に、培地中の医薬品を代謝するに十分な活性の維持が要であるとともに、培地の滞留時間を長くするために培地の流速を遅くすることや流れをon/offするプログラムなどの工夫もされている。

細胞播種後の各培養ユニットが示すべき性能である

が、barrier tissue型の培養ユニットは臓器／組織間で共通する部分も多い。Barrier機能を有するという点で、タイトジャンクションによりapical面とbasal面の間のイオン透過性が制限されることにより生じる経上皮電気抵抗（transepithelial electrical resistance：TEER）が重要な指標の一つとなっている。また、タイトジャンクションの構成分子であるZO-1の局在も構造面からの確認手法となっている。さらに、膜のイオン透過性の観点から、トランスポーター（BCRP：breast cancer resistant protein、P-gp：P-glycoproteinやOAT：有機アニオントランスポーター、OCT：有機カチオントランスポーター、など）の配向が医薬品の取り込みと排泄を評価するためには必要な機能である。Parenchymal tissue型の培養ユニットである肝臓は、主として肝実質細胞が搭載されており薬物代謝を担うが、そのための機能分子としては薬物代謝酵素のなかでも代表的なcytochrome P450（CYP）（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4など、医薬品代謝の第I相反応を担う酵素）の活性発現が必須と考えられる。

ここまで、医薬品開発のwetシミュレータとしてMPSが満たすべき要件を考察してきたが、対象となる

医薬品は低分子化合物を想定していた。一方で、近年の医薬品モダリティの変化は、医薬品開発の標的が低分子化合物から、抗体医薬や核酸医薬などの高分子化合物にシフトしてきている状況にあり、このような流れからは上述の細胞機能の見直しも必要になってくるであろう。例えば抗体医薬の体内動態として脳内での作用発現のために脳内移行性が必要条件となるケースや逆に中枢性の副作用を回避するために脳内移行性の評価が必要となる事例が考えられる。抗体のような高分子は血液脳関門を構成する血管内皮細胞に存在する受容体のトランスサイトosisを利用することが脳内移行性の高分子医薬品の開発戦略の標的の一つとなっている。この際によく利用されるのがトランスフェリン受容体やインスリン受容体である。このような新しい医薬品モダリティの観点からすると、今後は血液脳関門を評価する培養ユニットとしては高分子を透過するために利用されるトランスフェリン受容体やインスリン受容体の発現のほうに重点が移っていくかもしれない。

ちなみに、モダリティの変化はMPS開発の技術的側面から見ても重要である。MPSの開発が盛んになった理由の一つにPDMS (polydimethylsiloxane) による造形技術(4)が開発され、微細流路の成型が容易になったことが挙げられるが、一方でPDMSは収着(疎水性の高い低分子化合物がPDMS内部に吸収されてしまう現象)があるため、低分子の医薬品(疎水性の場合が多い)をPDMSで成型したMPSに循環させると急激に培地中の医薬品濃度が低下することが知られている。そのため、低分子医薬品開発に用いるMPSは素材として脱PDMSが避けられない要件となってきた。しかしながら、医薬品モダリティが変化している今、高分子新医薬品の体内動態予測シミュレータとしてMPS開発の方向性も変化させる可能性を秘めている。

さて、今までは、薬物動態の観点から各培養ユニットとしてのMPSが満たすべき要素について議論してきたが、各培養ユニット単体では各臓器/組織の医薬品の動態パラメータが取得されるだけであり、体内動態を予測するためには各培養ユニットを連結して医薬品の体内循環を再現することでwet PBPK/PDシミュレータとして機能するようになる。このようなシミュレータでまず試される組み合わせは小腸と肝臓であるが、これは市販薬の70%は経口薬という事実から見れば妥当なところである。経口投与により小腸に到達した医薬品は、腸管壁から吸収されたのち(一部は腸管で代謝され)門脈に乗り肝臓に流れ込み代謝を受け、さらに血流で全身へ送り出される。たとえば、MITの

Griffithの研究グループは、小腸の培養ユニットを通して分子を小腸培養ユニットの下流に接続した肝臓の培養ユニットに灌流する独自のMPSプラットフォームを開発し、ヒトへの経口投与後に起こる腸管透過性と肝臓での代謝を調べている(5)。その結果、二つの培養ユニットを共通の培地で培養し、培地を循環させながらdiclofenacとhydrocortisoneのPKパラメータを取得し、それを元にPKモデルで解析することで膜透過性や肝代謝クリアランスの導出が可能であることを示した。同グループは、さらに4臓器、7臓器、10臓器の培養ユニットを連結したMPSを用いたPK解析の報告もしている(6)。同様の解析例が、ベルリン工科大学のMarxの研究グループからも報告されている(7)。これら報告では、複数の培養ユニット間を適切な流量で培地循環する共培養プラットフォームを構築することでMPSがwet PBPK/PDシミュレータとして稼働可能なことが示されており、非臨床段階におけるヒトPK予測への応用が期待される。

3. MPS および OoC の技術的課題

MPSは、マイクロプロセス、中でもmicrofluidicsを利用して、細胞を培養する微小環境をごく精密に制御することにより、ヒト細胞によってin vivo(臓器/組織特異的)機能を誘導する技術と定義できる。極めて雑ばくな書き方をすると、「良い細胞」を「上手に培養」すればよいことになる。OoCは複数種のMPSを生理的に結合してさらに高次の機能を発現させるので、MPSの要件に加え、結合する技術、例えば、各MPS間をどのような液体(体内では血液やリンパ液などに相当する)でどのような機構で循環させるか、が課題となる。

ヒト細胞を用いた既存の化学物質アッセイ技術(細胞アッセイ/cell-based assay)においても、しばしば「良い細胞」が無いことが問題となる。しかしながら、この「良い」を突き詰めて考えると、極めて曖昧であることに気付く。たとえば、肝細胞の場合、究極の「良い」は生体の肝臓と同等の機能を有するものと漠然とイメージされているが、しかしながら、生体の肝臓を構成するのは1種類の実質細胞のみでは無く、様々な細胞が機能を分担、相補して肝機能を担保していることが分かってきている。「肝機能」を発現する単一の「良い細胞」などあり得ないのである。

したがって、「肝機能」のうち何を評価したいのかと、評価項目それぞれについて基準を設けるべきである。もちろん、全ての機能が基準を満たすことが理想であるが、ある目的で必要となる最低限の機能を発現

させる培養系を確立することが現実的である。さらに、前述の通り目的とする機能は細胞と培養技術の組み合わせによって発現するが、その機能がいつ、誰がやっても安定して得られることが極めて重要である。これは他の科学技術分野ではごく当たり前のことであるが、バイオ分野では実現は困難であると思われる感がある。MPSを製品化するに当たって、培養技術については、培地の調製も含め、通常の工業製品同様に高度な品質管理が見込めるので、所定の品質を有する細胞を如何に安定して供給するかが最大の課題となる。初代細胞の入手が容易かどうかなど、臓器によって事情は多少は異なるものの、ヒト iPS 細胞などの幹細胞に期待されるのは、この点においてである。

培養技術については、physiological という目的を鑑みて、in vivo との生理学的相似性、あるいは既存のディッシュ等での培養環境と in vivo で細胞が置かれている環境との相違などを勘案して、酸素の供給不足、shear stress の負荷、共培養の効果などについて研究がなされている。中でも、Harvard University の Wyss Institute の Huh（現在は University of Pennsylvania に所属）による lung-on-a-chip についての一連の研究(8)は世界的に有名であり、MPS の意義を明確にした。MPS や OoC に関する研究報告は無数にあって、ここで逐一掲げることはできないが、優れた総説(9-11)を挙げておく。

実用的な MPS や OoC のチップを開発するに当たって解決しなければならない大きな技術上の課題は、チップ素材への化学物質の収着防止、チップの組み立て技術（特に接合）、および送液技術である。

収着については2で詳しく述べたが、欧米では以前より biologist もこの現象を認識していたが、我が国においては筆者らが以前より啓発に努めてきたところである。PDMS の利点は、小回りの利く開発・生産に適することの他、ゴム弾性を有することと酸素透過性が高いことが挙げられる。これら欠点と利点を考慮した上での材料の選択と製品開発については、次の項でもう少し詳しく述べることにする。

MPS や OoC のチップは複数の部品を接合して組み上げるのが一般的であるが、その際の部材の接合が思いの外困難であることを、筆者らの研究開発で実感しているところである。極めて精緻な構造を有する部品を組み立てて滅菌してチップ製品とし、ユーザーが使用する際に液漏れが無いことを保証しなければならない。この問題について国内ではほとんど議論されていないが、驚くことに、2018 年末にリスボンで開催された学術イベント (<http://www.worldpreclinicaleurope.com/>)

では、複数のバイオチップベンチャーの CTO や CEO が、MPS や OoC のチップのビジネスモデルの鍵は製品の歩留まりであって、中でも接合（漏れ対策）は最重要である、と述べていた。

MPS や OoC のチップでは、液体（通常は培地）の送液が必要であり、複数種類の液体をチップ上の異なった箇所へ供給できる技術が必要不可欠となる。ラボレベルでは、チップ外部にシリンジポンプ等を必要数設置し、チップとチューブにより接続することが一般的であるが、スループットやユーザビリティの観点から実用化、製品化には適さない。筆者らはこの問題を解決するために、圧力駆動による送液技術を開発し、MPS や OoC のチップへ応用を計ってきたが(12)、世界的には様々な方法が実用化されているので、次項で概説する。

4. MPS および OoC の国内外の開発状況

米国で 2012 年に NCATS (National Center for Advancing Translational Sciences, NIH (National Institute of Health) の 1 部局) を司令塔として開始された国家プロジェクトは、少なくとも 10 種類の臓器をチップ上に実装し、生理的に連結して高次の機能を発現させることを目的とするものであった (<https://wyss.harvard.edu/wyss-institute-to-receive-up-to-37-million-from-darpa-to-integrate-multiple-organ-on-chip-systems-to-mimic-the-whole-human-body/>)。目的は達せられなかったものの、マイクロプロセスによって臓器／組織特異的機能を発現させる技術は飛躍的に向上し、現在では MPS というターミノロジーで括られる技術体系として成長している。現在米国では NCATS の強力なイニシアチブの元、ユーザーと技術提供側 (companies と呼称されている) の情報交換の場として IQ Consortium (International Consortium for Innovation and Quality in Pharmaceutical Development, <https://iqconsortium.org/>) を設立し、MPS の実用化と普及を強力に推進している(13)。

欧州では、OECD ガイドラインへの対応への必要性から、動物代替法としてのヒト細胞利用に関する技術開発が活発で、その方向性は米国と一致する。CAAT-Europe (Center for Alternatives to Animal Testing – Europe) は 2 年ごとにベルリンにこの分野の主要な関係者を集め、OoC あるいは MPS の世界における研究開発状況について議論し、その結果を ALTEX に総説として報告している(14, 15)。また、European Medicines Agency (<https://www.ema.europa.eu/en>) でも MPS や OoC の研究開発を推進しており、その牽引役である F. Hoffmann-La Roch 社の Roth のプレゼンテーション資

表2 現在入手可能な MPS, OoC 製品の一覧

国	企業名	代表的な製品名 *: SBS フォーマット	特徴	主な対象臓器
アメリカ	Emulate	Lung/Liver/Intestine-Chip	伸展負荷により細胞を高機能化 接続機器の工夫により Easy handling を実現 (~ 48/Batch) PDMS 製	肺, 肝臓, 小腸
	Nortis	ParVivo™	腎臓 3D モデルを実現 専用ポンプで 72/Batch (手動: 30/batch) 最近の進捗が不明 (2017 以降の論文なし?)	腎臓, 肝臓
	DRAPER 研究所	PREDICT96™ *	圧縮空気を使ったマイクロポンプで 96/plate の HTS 還流培養モデルを実現 シェアストレスはコントロールできない	肝臓, 小腸, 腎臓
	SynVivo	SynBBB, SynTOX	集中研で購入可 推奨プロトコルが公開 PDMS 製, 10/batch	肝臓, BBB
	TARA Biosystems	Bioware™II	事業の対象臓器外のため参考情報	心臓
イギリス	CN Bio Innovations	PhysioMimix™	集中研で購入可? PD-MPS に類似? 詳細は不明	肝臓, 小腸
	Kirkstall	Quasi Vivo	集中研で購入可 PDMS 製 作業が煩雑 実績データが不明	デバイスのみ (肝臓などで利用)
ドイツ	TissUse	2/4 Organs Chip	Multi Organ on Chip 流路が PDMS 作業が煩雑?	肝臓, 小腸, 腎臓
オランダ	Micronit	Organ-on-a-chip	Zonation 効果を実現 ガラス製で収着回避 スルーブットが低い (専用機 1 台に 1 チャンネル)	肝臓
	MIMETAS	OrganoPlate™ *	Phaseguides による共培養により多様性と 96/ plate のスルーブットを実現 シェアストレスはコントロールできない	肝臓, 小腸, 腎臓, BBB, 脳, 血管
スイス	InSphero	Akura™Flow, 3D Insight™	シンプルな構造で臓器連関を実現 シェアストレスはコントロールできない。	肝臓, 脾臓 (スフェロイド)

幹細胞評価基盤技術研究組合の赤羽隆文技術部長作成の資料を元に作成

料が https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-advanced-cell-models-organs-chip-microphysiological-systems-drug-development-roth_en.pdf で入手できる (2019 年 6 月時点)。

ここ数年, 様々な学術集会企画会社が OoC や MPS をテーマとしたイベントを頻繁に開催し, さらには関連学会の中でもシンポジウム等で取り上げられるようになって, 欧米においてこの分野の研究開発が急速に進展していることを実感している。特にここ 1 年については, 商業ベースで購入できる製品が多数出現していることが特筆できる (11)。幹細胞評価基盤技術研究組合 (<http://www.scetra.or.jp/>) によって調査した結果を表 2 にまとめたが, 現時点で製品化されているのは MPS のみで, OoC は試作レベルのようである。学術集会等での情報と照らし合わせると, これらの製品は欧米の開発者 (アカデミアや企業, NPO 等) が製薬企業と一体となって開発したことは明らかである。

Emulate 社は前述の Wyss Institute の所長である

Ingber の技術を元に設立されたスピニアウトベンチャーで, 基本的には lung-on-a-chip で用いられた, 細孔を有する PDMS 製の膜の両面で細胞を培養する構造であり, チップの流路にも PDMS が用いられている。筆者らは, 収着の問題により医薬品アッセイには到底応用できないと考えていたが, ユーザビリティを考慮したチップとそれを駆動するシステムを開発し, ある程度スルーブットも確保した製品を発表している。ここで興味深いのはスイスの Alveolix 社で, Emulate 社から lung-on-a-chip に関する技術を導入し, 類似した製品を欧州で展開している。2018 年 10 月に学術集会企画会社 SelectBio (<http://selectbiosciences.com/conferences.aspx>) がサン・ディエゴで開催した Organ-on-a-Chip World Congress and 3D-Bioprinting 2018 において概要が報告され, その際の質疑応答で収着の問題が取り上げられたが, 中分子量物質の評価を対象としているので, 問題とならないとのことである。場所柄, 抗体医薬の開発に力点を置く Roche 社と製品

開発を進めていることが想像できる。

我が国でも、2017年の秋に日本医療研究開発機構 (AMED) によって「再生医療技術を応用した創薬支援基盤技術の開発」事業 (通称 AMED-MPS プロジェクト, https://www.amed.go.jp/koubo/01/02/0102C_00053.html) が開始され、筆者らは研究代表者を努めているが、ユーザーニーズを反映させた製品開発が急務となっている。そのため、アステラス製薬のつくば研究センター内に集中研究拠点 (表2における集中研) を整備し、幹細胞評価基盤技術研究組合が主導してユーザー、開発者、アカデミア、企業が一体となってプロジェクトを推進している。

5. おわりに

ディッシュやマルチウェルプレート、フラスコなど、現在一般的に用いられている細胞培養容器や器材ではヒト細胞の機能発現に限界があることは衆目の一致するところで、MPSが世界中で注目を集めているのは必然である。MPSの研究開発における最重要課題は、化学物質評価における既存技術に対する“圧倒的”な優位性の提示である。医薬品メーカーでは、コンビナトリアルケミストリーと high throughput screening を基盤としたパイプラインテクノロジーによる創薬プロセスが確立されているため、既存技術を圧倒的に凌駕する機能が無いと、既存技術の置き換えどころか、創薬プロセスでの普及すら困難であろう。四半世紀前に話題を呼んだ破壊的イノベーション程では無いにしろ、少なくとも improvement ではなく innovation である必要がある。

OoC については、MPS に基づく複数臓器を生理的に結合したものであるため、その必要性の提示はさらに困難である。しかしながら、完成度が高いものが開発されれば、動物実験の代替が期待できるため、3Rs 尊重の世界的潮流と合致するだけでなく、種差に起因するいわゆる“化学物質評価のジレンマ”を根本的に解決できる。

MPS や OoC は製品開発の支援技術であり、また、問題点を抱えていながらも長年に亘って用いられてきた既存技術が存在するため、民間企業内でのプロジェクト化は勿論、公的研究開発資金の獲得も困難であり、また、相応の研究開発期間が見込まれるため、主にユーザーからの必要性の発信が極めて重要である。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Sin A, et al. *Biotechnol Prog.* 2004;20:338-345.
- 2) Wang YI, et al. *Adv Healthc Mater.* 2018;7. doi: 10.1002/adhm.201701000
- 3) Zhang B, et al. *Nat Rev Mater.* 2018;3:257-278.
- 4) Xia Y, et al. *Annu Rev Mater Sci.* 1998;28:153-184.
- 5) Tsamandouras N, et al. *AAPS J.* 2017;19:1499-1512.
- 6) Edington CD, et al. *Sci Rep.* 2018;8. doi: 10.1038/s41598-018-22749-0
- 7) Maschmeyer I, et al. *Lab Chip.* 2015;15:2688-2699.
- 8) Esch E, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14:248-260.
- 9) Bhatia SN, et al. *Nat Biotechnol.* 2014;32:760-772.
- 10) Zheng F, et al. *Small.* 2016;12:2253-2283.
- 11) Zhang B, et al. *Lab Chip.* 2017;17: 2395-2420.
- 12) Hattori K, et al. *Methods Mol Biol.* 2014;1104:251-263.
- 13) Low LA, et al. *Clin Transl Sci.* 2017;10:237-239.
- 14) Marx U, et al. *ALTEX.* 2016;33:272-321.
- 15) Beilmann M, et al. *ALTEX.* 2019;36:289-313.

Microphysiological system as a promising technology for drug assay

Seiichi Ishida¹⁾, Toshiyuki Kanamori²⁾

¹⁾National Institute of Health Sciences

²⁾National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Abstract. MPS (microphysiological system) is in-vitro cell-culture environment, which is precisely maintained in a micro space manufactured using MEMS (micro electro mechanical systems) technology, to derive in-vivo like functions from human cells. From the viewpoint of pharmacokinetics, it can be considered as a wet PBPK/PD simulator consisting of the micro organs (cell culture units) connected each other with a circulating medium, which mimic the organs responsible for the drug's ADME (absorption-distribution-metabolism-elimination). In this review, we identify two types of the cell culture units consisting of the MPS for pharmacokinetics, and overview the characteristics of each type. Then, we discuss about the technical requirements needed for the cell culture unit from the point of view of both cell-culture environmental design and cell function, and introduce the world-wide current situation of the commercialization of the MPS.