

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度成果報告書 (公開)

研究開発担当者(企業)	日本光電工業株式会社 荻野記念研究所 所長 小林 直樹
研究代表者	学校法人東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授 清水 達也
研究開発課題	積層化細胞シートを用いた創薬試験用立体組織モデル

1. 研究開発の目的

本研究では「細胞シート工学」を用いて、創薬開発における安全性・薬効薬理試験、疾患メカニズム研究に有用な細胞シート積層立体組織モデルの作製及び組織培養・計測システムの構築を目的とする。

2. 研究開発の概要

創薬開発においては、臨床試験へ入る前に、培養細胞を用いた *in vitro* 試験及び実験動物を用いた *in vivo* 試験が行われている。しかし、培養細胞を用いた評価では生体内と環境が異なり、実験動物を用いた評価ではヒトとの種の違いが存在する上に、動物愛護の観点から禁止される方向にあり、よりヒト生体に近い環境での *in vitro* 評価系が求められている。

本研究により、開発薬の臨床試験におけるリスクを低減すると共に、将来的には実験動物による *in vivo* 試験を代替する手段として創薬開発に大きく貢献することが期待される。

本研究の終了時に提供可能となるのは、創薬支援に使用可能な細胞シートの積層化による立体心筋組織モデル、立体肝組織モデルとし、これら立体組織モデルを均一、安定的に製造するために必要な、細胞シート積層化装置、及び組織培養システム、活動電位、筋収縮能の計測システムを開発する。

3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

(1) 電気生理学的な解析に加え、心収縮能が測定可能な立体心筋組織の作製

【日本光電工業株式会社】【東京女子医科大学】

心筋組織については、積層化ラット心筋細胞シートの作製を通じ、シートの積層化技術の確立と組織培養、表面電位計測、心収縮能が計測できる測定系の開発を行った。また、対象細胞をヒト iPS 細胞由来心筋細胞とし、本細胞を用いた心筋組織を作製し、作製した心筋組織の表面電位計測と、心収縮力が計測できるシステムを開発した。

(2) 立体心筋組織の安全性薬理試験モデルとしての有用性の証明

【日本光電工業株式会社】【東京女子医科大学】

作製した心筋組織の表面電位計測を行い、催不整脈作用のある陽性対照薬剤である E4031 等を作用させ、薬剤応答試験を実施し、QT 延長作用の確認と不整脈誘発作用の確認を行った。その結果、組織での QT 延長に相当する FPD(Field Duration Potential)の延長が認められた。さらに、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートの拍動にともなう収縮能を数日間安定に連続計測することに成功し、本システムを用いて、心毒性を有することが知られている薬剤の添加が収縮力と拍動数に及ぼす影響を、時系列的に計測した。その結果、心筋の収縮力の低下が認められ、予測された反応が作製した心筋組織において再現すること

を確認した。

(3) 安定した薬物酵素活性を有する立体肝組織の作製

【日本光電工業株式会社】【東京女子医科大学】

肝組織においては、まず、ラット由来の肝細胞を用いてシート状に回収可能かの検討を行い、回収した肝細胞シートの機能性を解析するため、アルブミン産生能の経時的測定を行った。さらに、肝細胞シートを内皮細胞シートで挟み込み、三層構造立体組織を構築し、アルブミン産生能の経時的測定を行った。結果、通常培養においてはアルブミン産生能が著しく日々低下していくものに対して、肝細胞シートでのアルブミン産生能は1週間程度上昇し続けた。三層構造立体組織については培養2週間以上経過してもアルブミン産生能は上昇し続けたのを観察した。

(4) 立体肝組織の安全性薬理試験モデルとしての有用性の証明

【日本光電工業株式会社】【東京女子医科大学】

作製した肝組織に対し、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6の代謝試験を実施した。その結果、CYP1A2代謝活性については肝臓シートが単層培養より大きな値を示すことを確認した。CYP3A4代謝活性、CYP2B6代謝活性については単層培養より低値、若しくは同等の結果となり、今後のシート作製法についてさらなる検討を行うこととした。