

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：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

Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer:
Adaptable and Seamless Technology Transfer Program through Target-Driven
Research and Development

研究開発課題名：積層化細胞シートを用いた創薬試験用立体組織モデル

3-dimentional tissue model for drug screening using layered cell sheet

研究開発担当者 日本光電工業株式会社 荻野記念研究所 所長 小林直樹

所属 役職 氏名：NihonKohden Corporation Ogino Memorial Laboratory, General Manager,
Naoki Kobayashi

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

研究開発分担者 (日本語) 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 教授 清水達也

所属 役職 氏名：(英語) Tokyo Women's Medical University Institute of Advanced Biomedical
Science, Professor, Tatsuya Shimizu

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究開発では、東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 清水達也教授のグループと共に、細胞シート積層化技術を用いることにより、立体心筋組織および肝組織を作製し、薬理安全性試験用として用いる組織モデルの作製とその評価システムの開発を行っている。

本年度、心筋組織に関しては、心筋組織表面電位と等尺性の収縮力を同時計測するシステム等を開発した。ユーザーとなる製薬企業と連携し、毒性評価モデルとしての有効性の検証試験として、一般の製薬企業にて使用されている陽・陰性対照薬を用いたコントロール試験を実施した。開発したシステムにおいては、陰性対照薬では心筋組織の筋収縮能には影響を及ぼさないことを確認し、陽性対照薬では心筋の収縮能を低下させる現象が確認された。また、本システムの安定性の向上や長期計測の実現に向けて、培養チャンバーや心筋組織の構築に関する様々な改良を試みた。具体的には細胞シート積層化技術を応用し、厚さを制御した心筋組織を構築する手法の確立や、組織の灌流培養システムを構築した。こ

れにより長期間の安定した計測が可能となった。

肝組織に関しては、既存の *in vitro* 肝臓モデル系の薬物代謝能の報告値・維持期間を超える立体肝組織モデルの構築を到達目標とした。本年度は、まず日本国内で市販されている *in vitro* 肝臓モデル系のうち、特に薬物代謝維持に優れた系の一つをベンチマーク系として選定し、アルブミン産生量および薬物代謝活性の経日変動データを取得した。続いて本年度改良をかけた立体肝組織モデルを用いて、対応するデータ群を取得しベンチマーク系との定量比較を実施した。その結果、アルブミン産生量に関しては、ベンチマーク系に比べ、より高い値を出すことが示唆された。また薬物代謝におけるシトクロム P450 (CYP) 酵素活性に関しても、ベンチマーク系に比べ、同等か同等以上の高い活性がみられた。今後は、本系の薬物代謝モデルとしての有用性の実証のため、同一条件での再現性実験を実施すると共に、培養液の選定等の培養条件最適化を行っていく。

多連化した立体組織モデル作製を実現する自動積層化装置の開発では、先行して収縮力測定用心筋組織サンプルを作製するための機構設計の検討と第一次の試作設計を行った。本システムにて心筋組織サンプルの収縮力測定と、基本的な陽・陰性対照薬での薬剤投与試験を行った。さらに現在は多連化かつ灌流機構を組み込んだシステムの試作を進行させている。

In this project, we aim to develop three-dimensional myocardial and liver tissue models and a system for evaluating the states of these models, which are applicable to pharmacological toxicity tests based on the cell sheet layering technology, by collaborating with Professor Tatsuya Shimizu of Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University, and his research group.

In this fiscal year, we improved our prototype system which simultaneously measures electrical potential and isometric contraction force made by the myocardial tissues. In addition, we executed a verification test by using positive and negative control drugs to confirm the effectiveness of our model as a toxicity evaluation model with a pharmaceutical company, one of the potential users. We confirmed that the contraction ability of our myocardial tissues was not affected by the negative control drugs, while it was decreased by the positive control drugs. Furthermore, we applied various improvements on the construction of culture chambers and myocardial tissues to improve the stability of this system for a long-term measurement.

For the development of a liver tissue model, we firstly set a goal to develop a model whose performance in drug metabolism is better than commercially available existing models. In this fiscal year, one of the models which are easily available in Japan and particularly prominent in drug metabolism was selected as a benchmark. Using this benchmark model, we obtained data of daily changes in the albumin production and the cytochrome P450 (CYP) enzymatic activities towards drug metabolism. Subsequently, we obtained the corresponding data by using our improved liver tissue model, and quantitatively compared the performance of our model with that of the benchmark model. The results implied that the albumin production rate was higher in our model than the benchmark model, and the CYP enzymatic activities in our model were equal to or higher than the benchmark model. In the future, to demonstrate the utility of our model as a liver tissue model for predicting drug metabolism, we will execute the reproducibility experiment under the same condition and improve our model by optimizing culture conditions, including selection of the culture medium.

Finally, in the development of an automatic layered device that support simultaneous fabrication of

multiple three-dimensional tissue models, we investigated mechanism design for preparing myocardial tissue sample for measuring contraction force and designed the first prototype in advance. We measured the contractile force of myocardial tissue sample in this system and tested drug administration with basic positive / negative control drug. In addition, we are currently developing prototypes of systems incorporating multiple links and perfusion mechanisms.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし