

# 医薬品・化成品開発に求められる 細胞・組織・臓器工学

## 特集によせて

杉浦 慎治

近年の幹細胞関連技術の進歩によりさまざまな臓器・組織を構成する正常細胞が入手可能となりつつある。また、次世代の再生医療への応用に向けた三次元組織構築技術や臓器再生技術の進歩も著しい。これらの幹細胞工学や組織工学の進歩は、主として再生医療への期待から牽引されてきたが、医薬品や化成品開発のためのインビトロ細胞アッセイへの応用も大きく期待されている。

インビトロ細胞アッセイに求められる細胞培養や組織・臓器構築技術は、インビボでの利用を前提とした再生医療用途のものとは異なって然るべきであろう。また、医薬品や化成品の開発で求められる細胞・組織・臓器モデルの機能には業界ごとの規制やマーケットの状況に則したスペックが求められ、培養スケールや培養プロトコルへの要求性が再生医療用途のものとは大きく異なってくると考えられる。

また、インビトロ培養においては、培養環境の制約が生体内と大きく異なる点についても考慮する必要がある。この点は特に三次元培養のように培養系が複雑になるほど顕著になってくるのではなかろうか。典型的な例として、2013年にTakebeらは肝臓の元となる細胞集塊“liver-bud”を生体に移植することで、移植された細胞集塊が生体の血管組織と吻合し、細胞集塊に血液灌流された状態で正着し、肝臓としての機能を発現することを報告している<sup>1)</sup>。これは生体の生来の性質である血管新生や組織再生能力を利用した再生医療といえる。一方、インビトロ培養においては2017年現在、培養液を灌流可能な血管組織形成はハイドロゲルを用いた微小血管の培養系に関する極めて限定された報告に留まっている<sup>2-6)</sup>。つまり、再生医療においては生体に移植した後に組織や臓器を成熟させて臓器機能を発現させれば良いが、インビトロ細胞アッセイでは、生体外で所定の機能を発現するまで成熟させる必要がある。この点が幹細胞工学や組織工学の技術をインビトロ細胞アッセイへ応用する際の大きな課題の一つとなっていくと考えられる。

以上の点を鑑み、本特集では医薬品・化成品開発におけるインビトロ細胞アッセイの現状と最新の研究動向について俯瞰してみたい。

まず、石田がこの医薬品業界での細胞アッセイの現状の利用状況と課題について紹介する。医薬品業界にお

いては、前臨床試験の信頼性向上や動物実験と臨床試験の種の違いを克服するための技術としてヒト細胞を用いたインビトロ細胞アッセイ法への期待が高まっている。

次に、小島が化学物質の安全性評価に利用されるインビトロ試験法の国際標準化の動向について紹介する。化成品開発に関しては、2013年からEUにおいて動物実験を行った成分を含む化粧品の取引が完全に禁止されており、化学物質安全性試験のための動物実験代替法として、培養細胞を用いたインビトロ細胞アッセイ法への期待が高まっている。

インビトロ細胞アッセイに関する技術開発の近年のトレンドとして、単層培養系から三次元組織、organ-on-a-chipなどのチップ技術の利用へと技術的な推移が見られる。小腸や肝臓は化学物質の体内動態に大きく関わる臓器であるため、世界的にも競争の激しい開発領域である。松永ら、篠原ら、竹澤は小腸や肝臓組織の構築方法に関する現状の課題と最新の研究成果についてそれぞれ紹介する。金森らはorgan-on-a-chipに関する世界的な技術開発と産業化の動向について紹介する。

本特集で紹介するように、培養細胞を用いたインビトロアッセイへの医薬品・化成品業界の期待は大きい。一方、organ-on-a-chipのような集学的な技術開発を進めるためには、遺伝子組換えや分化誘導因子の探索などに代表される分子生物学・細胞生物学のアプローチに加えて、アッセイ系に関わるイメージング・計測技術、産業化のための製造技術や培養自動化技術といったさまざまな技術要素の結集が必要である。本特集により、生物工学会の会員の皆様に次世代のインビトロ細胞アッセイに対する産業界の期待を感じていただき、関連分野の研究に興味を持っていただくことができれば幸いである。

- 1) Takebe, T. *et al.*: *Nature*, **499**, 481 (2013).
- 2) Moya, M. *et al.*: *Tissue. Eng. Part C Methods*, **19**, 730 (2013).
- 3) Kim, S. *et al.*: *Lab Chip*, **13**, 1489 (2013).
- 4) Jeon, J. S. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 214 (2015).
- 5) Sobrino, A. *et al.*: *Sci. Rep.*, **6**, 31589 (2016).
- 6) Nashimoto, Y. *et al.*: *Integr. Biol.*, **9**, 499 (2017).