

生体模倣システムは新薬開発難化時代の救世主になり得るか？

木村 啓志

読者の皆さんは、生体模倣システムと聞いてどのようなものを想像するだろうか？ 鮫肌の表面形状を模倣して水の抵抗を減らすことのできる水着や、蚊の口針をヒントにした無痛針のようなものを思い浮かべる方が多いと思われるが、これらは生物模倣（英語：biomimetics）と呼ばれるものであって、ここで紹介する生体模倣システム（Microphysiological Systems；MPS）とはまったくの別物である。それでは、生体模倣システムとはどのようなものかという点、誤解を恐れずに言えば、臓器のサイボーグである。すなわち、人工物と生きた細胞を組み合わせることで、臓器の機能や構造の一部を実現する技術である。

近年、一つの新薬開発にかかる費用は数百億～数千億円にもおよぶと言われ、新薬開発の難易度は年々上昇している¹⁾。一般的に、新薬開発研究ステージは非臨床試験と臨床試験に大別されるが、製薬企業にとってもっともダメージが大きいのは、時間と費用がかかる臨床試験において新薬候補物質が何らかの理由によって開発中止に追い込まれてしまうことである。これを回避するためには、非臨床試験によって薬効や安全性を正確に予測することが肝要である。そこで、ヒトと実験動物との種差に起因する予測ミスという動物実験が抱える深刻な問題を解決する一つの手段として、ヒト培養細胞を利用した生体模倣システムの活用が議論されるに至っている。今、この生体模倣システムが、創薬分野で新薬開発の難化の危機を救う切り札として世界的に注目されている。

生体模倣システムを構成する人工物の基盤技術は、液体や気体流れる微小な流路構造を持つマイクロ流体デバイスと呼ばれるものである。このマイクロ流体デバイスを細胞培養に応用する場合、生体内の微小な空間や、血流や伸縮運動に伴う機械的な刺激のある生理的な環境を人工的に構築することができる。このような環境下で培養して細胞をだますことによって、従来の培養皿を使って培養される細胞に比べて高い機能の発現や維持を期待することができる。関連研究の黎明期から血管の内皮細胞や肝細胞などをマイクロ流路内に配置して培養液の流れのある環境下で培養することで、細胞の形状や機能が変化することが報告されている^{2,3)}。その後、特殊な構造の微小流路内部で、臓器の主要な機能を果たす細胞とそれをサポートする働きを持つ細胞と一緒に培養して生理的な組織内の構成を模倣することで、その臓器の

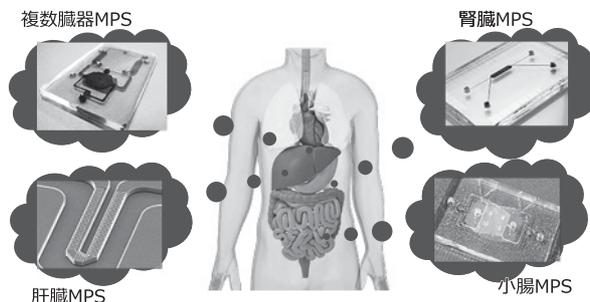


図1. 単臓器型および複数臓器型生体模倣システムの一例

特徴的な機能を発現した生体模倣システムが実現されるようになってきている⁴⁾。近年のiPS細胞培養技術の発展も相まって、創薬でしばしば研究対象となる肝臓、小腸、腎臓、血管脳関門をはじめとする、さまざまな臓器や組織の機能や構造を再現した生体模倣システムが提案されている（図1）⁵⁾。さらに、複数の臓器の機能を一つのデバイスに集積化した複数臓器型の生体模倣システムも提案されており、従来の細胞実験では不可能だった臓器間相互作用の評価も実現されている。

冒頭に生体模倣システムを臓器のサイボーグと紹介したが、無論、現状では臓器の機能を完全に再現するものは存在しない。しかし、限定的な機能の向上であっても、新しいヒト細胞実験系を提供する生体模倣システムを使えば、これまでの非臨床試験では予測し得なかった現象を捉えられる可能性は十分にある。欧米では、生体模倣システムの実用化を目指すベンチャー企業が多数立ち上がっており、この1、2年でいくつかの有力な製品が発売された。このようにシステム供給のインフラも整いつつあり、世界中の製薬企業の研究者が実用的な実験プラットフォームとしての評価を開始するだろう。今後数年間で生体模倣システムの真価が問われるようになる。生体模倣システムは新薬開発難化時代の救世主になり得るか、その挑戦はすでに始まっている。

- 1) 厚生労働省： <https://www.mhlw.go.jp> (2019/9/14)。
- 2) Borenstein, J. T. *et al.*: *Biomed. Microdevices*, **4**, 167 (2002)。
- 3) Leclerc, E. *et al.*: *Biomed. Microdevices*, **5**, 109 (2003)。
- 4) Huh, D. *et al.*: *Science*, **328**, 1662 (2010)。
- 5) Kimura, H. *et al.*: *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **33**, 43 (2018)。