

MPSを活用した新規 *in vitro* 評価法の開発 ー心臓安全性評価における提案ー

やまざきだいじゅ

山崎 大樹

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター 薬理部



略歴

2002 年 3 月	名古屋市立大学 薬学部卒業
2004 年 3 月	名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士前期課程修了
2007 年 3 月	名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士後期課程修了
2007 年 4 月	京都大学大学院薬学研究科 博士研究員
2009 年 4 月	日本学術振興会特別研究員 (PD)
2009 年 10 月	京都大学大学院薬学研究科 特定助教
2011 年 4 月	京都大学学際融合教育研究推進センター 特定助教
2011 年 8 月	京都大学学際融合教育研究推進センター 特定講師
2015 年 1 月	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 主任研究官
2018 年 1 月	University of Washington (SA, USA), Visiting fellow (～2018 年 3 月)
2018 年 8 月	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 第二室長 現在に至る

所属学会

日本薬理学会 (評議員)、日本薬学会、日本安全性薬理研究会、日本毒性学会、レギュラトリーサイエンス学会、日本生理学会、Safety Pharmacology Society、Biophysical Society

Microphysiological system (MPS)は、「ヒトや動物の特定の組織や器官の機能的特徴を *in vitro* でモデル化するために、その機能や病態に重要な生理学的側面を模倣した微小環境に細胞を曝露することでマイクロスケールの細胞培養プラットフォームを提供するもの」と FDA では定義されている。つまり MPS は微小空間に様々な臓器の生理学的環境を模倣した臓器コンパートメントであり、複数臓器を連結することで臓器間相互作用を *in vitro* で再現することができる革新的な細胞培養技術である。この MPS が、医薬品開発の非臨床試験において動物実験代替とヒト外挿性向上の 2 つの課題を同時に解決できる可能性のある有力なツールとして世界中で注目を浴びている。MPS 開発が始まった当初、主に特定の組織や器官の生理学的側面を模倣することに注力されてきた¹⁾。さらに最近では医薬品評価における活用事例も報告されてきており、薬物動態領域に関する報告が次々と発表されている²⁾。本邦における AMED・MPS 事業（2017～2021 年度）でも、肝臓・小腸・腎臓・血液脳関門を対象臓器／組織として MPS デバイスの製品化と性能評価、規格化が行われており、薬物動態に関する評価系構築が中心である³⁾。

心臓は生命維持に必須の臓器であることから、非臨床試験において医薬品候補化合物の安全性評価が行われている。2007 年のヒト iPS 細胞技術の発見以来、医薬品による致死性不整脈誘発を検出するため、複数のイオンチャネルが機能的に発現しヒト心筋と薬理学的応答性が近いヒト iPS 心筋細胞を用いた様々な *in vitro* 評価法が提案されてきた⁴⁾。一方で、抗がん剤に関連すると思われる心収縮障害が問題となっている。これは、がんの早期発見および治療法の進歩によりがん患者の予後が改善していることが 1 つの要因である。現在の非臨床試験において、医薬品候補化合物による心収縮障害はモルモット等の動物から摘出した心臓を用いたランゲンドルフ灌流により評価されることが多い。しかしながらこの評価法では慢性的な毒性検出が困難であることやヒト予測性が低いなどの課題が存在する。

以上の背景から、我々はヒト iPS 心筋細胞等を用いた *in vitro* 収縮評価系の開発が必要であると考え、MPS を活用してヒト iPS 心筋細胞から作製したヒト三次元心筋組織（h3D-HT）を用いた収縮評価系の構築を進めてきた。2本の PDMS 製ピラーにヒト iPS 心筋細胞をフィブリンゲルで固め培養することで、自律拍動する h3D-HT を作製した。倒立顕微鏡ステージ上のプレートインキュベーター内に h3D-HT を入れ、高時間分解能カメラにて動画を撮影した。Image J および Phyton を用いて半自動的な動画解析プロトコルを作製し動画解析を行った。構築した h3D-HT の収縮評価システムが正常に収縮変化を評価できるかを検討するため、β アドレナリン受容体アゴニストであるイソプロテレノール（ISO）およびアンタゴニストであるプロプラノロール（PRO）を添加した。想定通り、ISO では濃度依存的な陽性変時・変力作用が、PRO では陰性変時・変力作用を観察することができた。本発表では、我々が構築した MPS 活用による新規 *in vitro* 収縮評価法を提案するとともに今後の可能性について議論したい。

参考文献 1) Bhatia and Ingber, *Nat Biotechnol*, 2014, 32, 760-772.

2) Rubiano et al., *Clin Transl Sci*, 2021, 14, 1049-1061.

3) Ishida, *Frontiers in Toxicol*, 2021, 3.

4) Yamazaki et al., *J Pharmacol Sci*, 2018, 136, 249-256.