

## 創薬スクリーニングを目的としたマイクロ流体デバイス

利用者：京都大学工学研究科 平井 義和, 加藤 義基, 亀井 謙一郎  
研究支援者：京都大学 大村 英治

## 【研究目的】

薬剤開発プロセスは10年以上の期間と多額の研究開発費を要しており、その主要因は「全臨床試験」における動物試験にあるとされている。実験動物はヒトとは異なる薬剤反応性を示すことがあり、薬剤開発における致命的な問題となっているので、これに代わる新しい薬剤評価試験法の開発が世界的に急務となっている。そこで我々はナノ・マイクロ加工技術で作製した細胞培養用マイクロ流体デバイスを利用した創薬スクリーニング法の開発を進め、最終的にはヒト多能性幹細胞 (iPS) を使用したオーダーメイド医療の実現を目指している。本研究ではソフトリソグラフィ技術で作製したPDMS製のマイクロ流体デバイス内に異種の臓器モデルを連結し、かつマイクロポンプによる培養液の循環灌流系を構築することで、動物実験よりも正確なヒト体内の「代謝物+循環器系による異種臓器間の影響」が評価できる*in vitro*生体モデル「Body on a Chip」を開発する。

## 【成果】

本研究の「Body on a Chip」は生体適合性を有するPDMS製のマイクロ流体デバイス内にヒト由来の2つの組織細胞を培養してマイクロ流路で連結し、マイクロポンプで薬剤や代謝物を含む培養液の「流れ」を形成してヒトの体内動態を模倣する。この代謝物の循環を再現するためのニューマチックポンプは、京大ハブ拠点で独自開発した3次元フォトリソグラフィ技術を適用してデバイス内に集積加工した(Fig.1)。本加工技術を使用することで、薬物動態試験の要求仕様を満たすマイクロポンプの高精度加工やポンプ性能の再現性が容易に達成できるようになった。

作製したマイクロ流体デバイスへ心筋細胞 (ヒト由来初代細胞) と肝臓細胞 (HepG2) を導入し、マイクロポンプで模倣した閉ループ循環灌流系で抗がん剤DOXの副作用の評価を行った。その結果、循環灌流を再現できない通常の96マイクロプレートではDOXの副作用は確認できなかったが、Body on a Chip上 (Fig.2) では副作用が明瞭に確認できた(Fig.3)。マイクロ流体デバイスを用いた薬物動態試験では、世界で初めて肝臓代謝物の心筋への副作用を実証した結果である。(参考文献[1]) このことから我々の提案するBody on a Chipでは代謝物の閉ループ循環灌流による臓器間相互作用を評価することが可能であり、薬物動態試験へ応用できる可能性を示した。

なお、関連研究に対して、第32回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム (2015年10月、新潟)・五十嵐賞、平成27年電気学会優秀論文発表A賞が授与された。

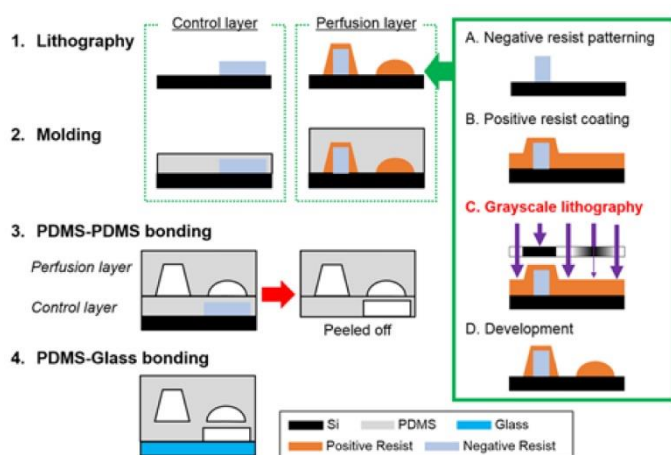


Fig.1 Fabrication process of the microfluidic device for "Body on a chip".

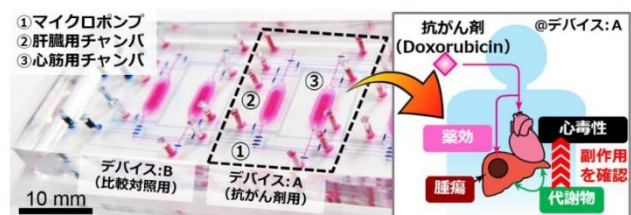


Fig.2 Optical image of "Body on a Chip".

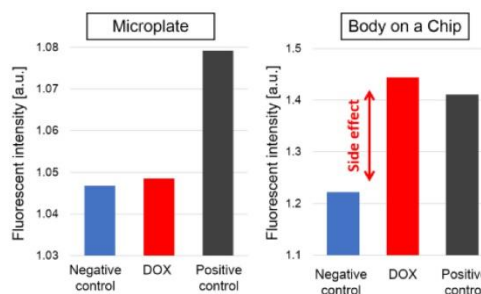


Fig.3 Evaluation of the effects of DOX.

## 【支援実施機関からのコメント】

高速マスクレス装置のグレースケール露光機能を駆使した自由局面加工でマイクロポンプの性能向上につながりました。

## 【参考文献等】

[1] 電気学会論文誌E, 136, pp.229-236 (2016).