

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

Microfluidic device for drug screening tests: *Body on a Chip*

ユーザー氏名：平井 義和 Yoshikazu Hirai, 加藤 義基 Yoshiki Kato, 亀井 謙一郎 Ken-ichiro Kamei, 土屋 智由 Toshiyuki Tsuchiya (京都大学 Kyoto Univ.)

実施機関担当者：大村 英治 Eiji Omura (京都大学 Kyoto Univ.)

Key Words

Grayscale lithography, Microfluidic device, Drug screening, Body on a Chip

概要 / Overview

細胞培養用マイクロ流体デバイスを使った創薬スクリーニング技術として、ヒト体内の薬物動態を模倣するBody on a Chipが注目されている。本研究では、細胞培養チャンバや体内循環を再現するためのマイクロポンプを集積したマイクロ流体デバイスをグレースケールリソグラフィを活用して作製した。ヒト心筋細胞と肝がん細胞を連結したBody on a Chipで抗がん剤の毒性評価を実施した結果、肝臓代謝物による心筋細胞への副作用の再現に成功した。

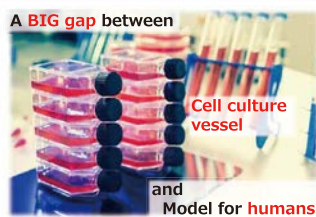
Comprehensive *in vitro* model 'Body on a Chip', that recapitulate physiological condition for investigation of drug efficacy and/or toxicity, have emerged as a promising drug screening technologies. We fabricated a new microfluidic device for Body on a Chip, integrating pneumatic micropump for a medium circulation loop, via original grayscale lithography. We further applied this device to study anti-cancer drug response on human heart and liver cancer cells, and successfully demonstrated metabolite-induced side effects.

新医薬品開発のための'Body on a Chip'

Microfluidic platform 'Body on a Chip' used for drug screening



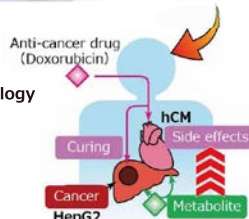
Time: over 10 years
Cost: over ¥100B-
Failure: side effects



Body on a Chip

Microphysiological system with microfluidic technology

- > Two cell lines in a single device (*in this project*)
Heart: Primary human cardiomyocytes (hCM)
Liver: HepG2 hepatocellular carcinoma
- > Controlled cellular environments
- > Integrated micropump to mimic blood circulation
→ Realize '*Inter-tissue interaction*'

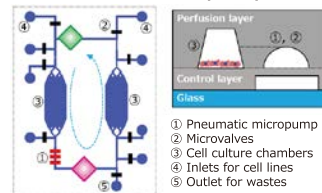


新医薬品開発における前臨床試験の信頼性を向上し、スクリーニングの効率化とコストダウンを目指して、マイクロ流体デバイス技術とヒト由来細胞を用いた*in vitro*モデル"Body on a Chip"の研究を行っています。

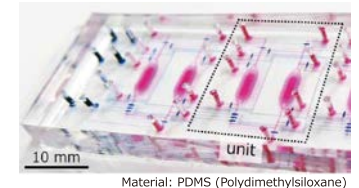
<初> 抗がん剤の副作用の再現に成功

Demonstrated metabolite-induced side effects on heart cells

● Sketch of the device principle



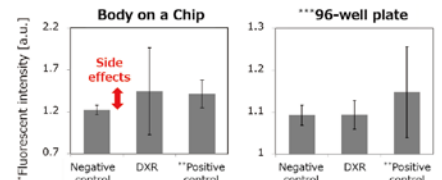
● The fabricated device



● Toxicity assay of anticancer drug on hCM

Model drug: Doxorubicin (DXR)

- *Cell damage indicator: DAPI
→ Stain the damaged cells
- **Positive control: Staurosporine
→ Induce apoptosis
- ***96-well cell culture plate:
→ Conventional cell culture without a circulation system (i.e., pump)



マイクロポンプを集積したBody on a Chipで肝臓代謝物の心毒性、すなわち閉ループ循環灌流による臓器間相互作用を世界で初めて実証することでBody on a Chipが薬物動態試験へ応用できる可能性を示しました。

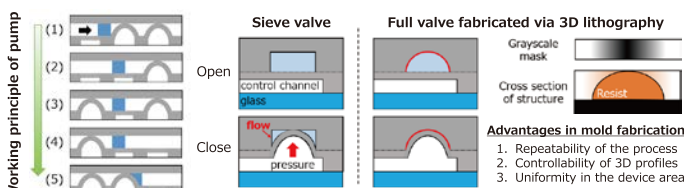


京都大学・ナノテクノロジーハブ拠点の利用でBody on a Chipが作製できたポイント

Two reasons why we could successfully fabricate 'Body on a Chip' at Nanotechnology Hub, Kyoto University

① 3次元加工によるマイクロポンプの高性能化!

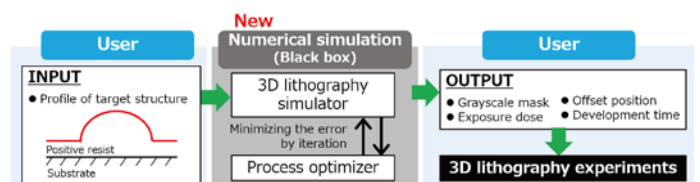
Grayscale lithography for high-precision pneumatic pump



体内循環を再現するためのPDMS製マイクロポンプの加工精度と性能向上のために、グレースケールリソグラフィ（高速マスクレス露光装置）による3次元加工でレジストモールドを作製、ソフトリソグラフィ技術で加工しました。

② 最適な加工条件がプロセスの前に決まる!

Numerical optimization of lithography process parameters



グレースケールリソグラフィで作製したいボジ型レジストの形状を入力すると、最適な加工条件（グレースケールマスクパターン・UV露光量・焦点位置・現像時間）を出力するシミュレータを独自に開発し、高精度加工を実現しました。

【参考文献】加藤義基, 平井義和, 亀井謙一郎, 土屋智由, 田畑修, "3次元微細加工を応用したBody on a Chipの開発", 電気学会論文誌E, 136 (2016), PP.229-236

Contact

Name: 平井 義和, 亀井 謙一郎 (京都大学), 大村 英治 (京都大学・ナノテクノロジーハブ拠点)

