

# 動物実験を代替する 生体模倣マイクロチップ

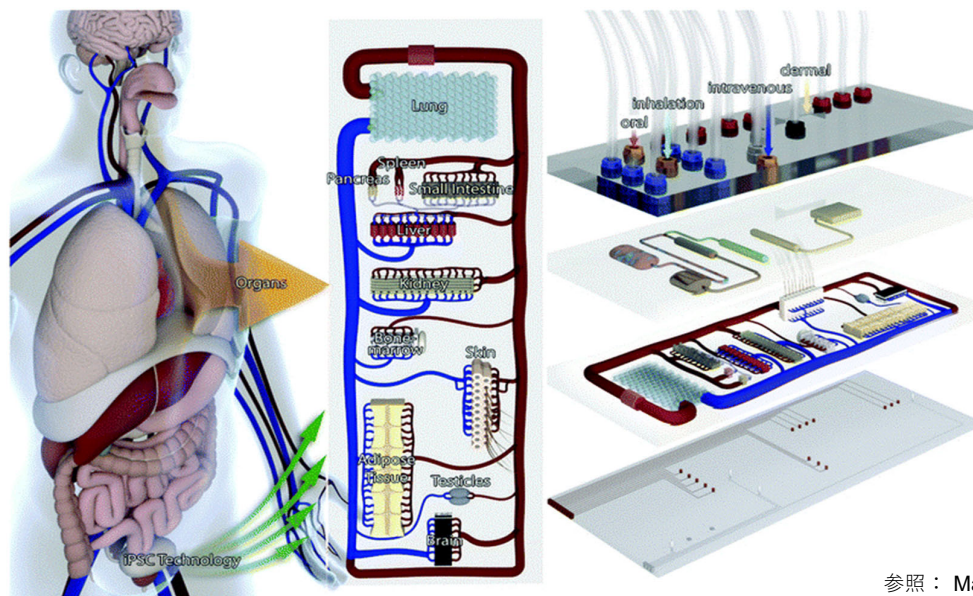
国研) 産業技術総合研究所 生命工学領域  
先端フォトンクス・バイオセンシングOIL  
副ラボ長 藤田 聡史

2024年9月10日

## 従来技術とその問題点

# MPS（生体模倣システム）とは？

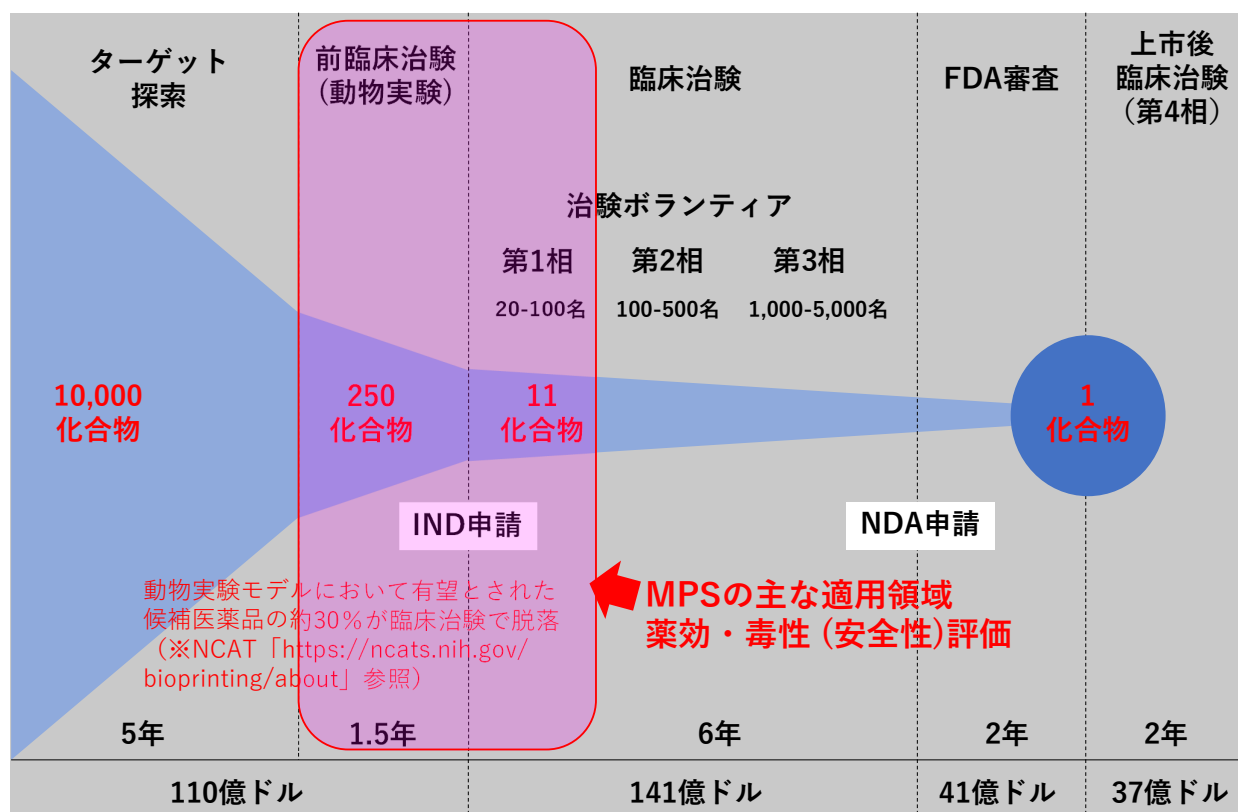
- ✓ Micro-physiological Systems (MPS)、Multi-organ on a chip (MOC)、Body on a chip (BOC), Human on a chip, Organs on a chip (OOC), Body parts on a chip, など様々な別称で呼ばれているが、コンセプトは同じ
- ✓ モデル培養細胞、初代細胞、幹細胞、iPS細胞等から組織を再構築
- ✓ 生体機能を模倣した、3D人工臓器や器官を作製した臓器を1つのチップに実装、又は複数の臓器チップを複合化する技術開発
- ✓ Don Ingber や Michael Shulerらが1970sより構想



- ✓ 還流培養
- ✓ リアルタイム検出系

参照：Marx, U. et al, (2013) Lab Chip, 13, 3481

# 創薬開発は非常にリスクの高いビジネス



参照：PhRMA, 2005

## ◆動物愛護管理法「動物の愛護及び管理に関する法律」

- ✓昭和48年9月：制定
- ✓平成17年6月：法改正→**動物実験の3Rsを規定**（平成18年6月施行）
- ✓令和元年6月：法改正→動物の不適切な取扱いへの対応の強化

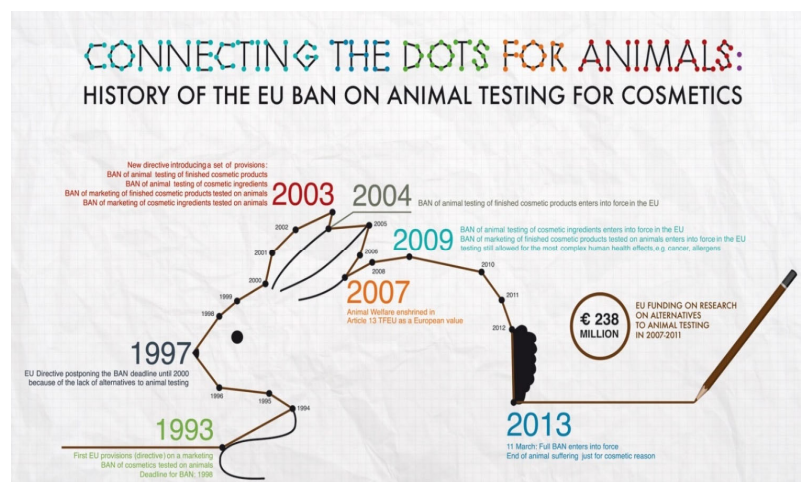
## 動物実験の3Rs（Russel and Burch 1959）

- Replacement**（できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用する）  
（例）In vitro エンドトキシン試験法
- Reduction**（できる限りその利用に供される動物の数を少なくする）  
（例）固定用量による単回投与試験
- Refinement**（できる限りその動物に苦痛を与えない方法を利用する）

## →実験動物における3Rsの徹底

参照：動物愛護管理法 & 国立医薬品食品衛生研究所小島肇先生資料（一部改変）

# EU化粧品における動物実験の禁止



## 2003年3月：EU第7次改正発効

- ✓ 化粧品製品やその成分への動物実験禁止
- ✓ 動物実験を行った化粧品やその成分の販売禁止

## 2004年9月：各国国内法施行期限

- ✓ 化粧品製品への動物実験禁止施行

## 2009年3月：

- ✓ 化粧品成分への動物実験禁止施行
- ✓ 動物実験を行った化粧品の販売禁止（※癌やアレルギーなどの最も複雑な評価については除外）

## 2013年3月：完全禁止

# なぜ今、MPS研究が必要か？

## 細胞アッセイ

### 利点：

- ・ヒト細胞を用いた評価が可能

### 欠点：

- ・組織間の複合的な作用の評価が不可
- ・ADMET（吸収,分布,代謝,排泄,毒性）の評価が不可
  - ✓ 血管還流
  - ✓ 全身性の機械的動作
  - ✓ 免疫システム
  - ✓ 菌叢との共存

## 動物実験

### 利点：

- ・組織間の複合的な作用の評価が可能
- ・ADMET評価が可能

### 欠点：

- ・ヒトでは無い
- ・動物実験禁止の潮流
  - ✓ EUにおいて、化粧品開発での動物実験の禁止



MPSは両者の利点を併せ持つ!!

MPSは、特に創薬・医薬品開発プロセスの  
パラダイムシフトをもたらす技術として期待大

## MPS技術の応用分野

### 創薬開発における適用例

ターゲット  
評価

化合物スク  
リーニング

リード  
最適化

前臨床治験

臨床治験  
(Phase I ~ III)

コンピュータ予測

細胞実験

動物実験

MPS

ヒト治験

### 創薬開発以外でMPS技術を使用する可能性のある分野

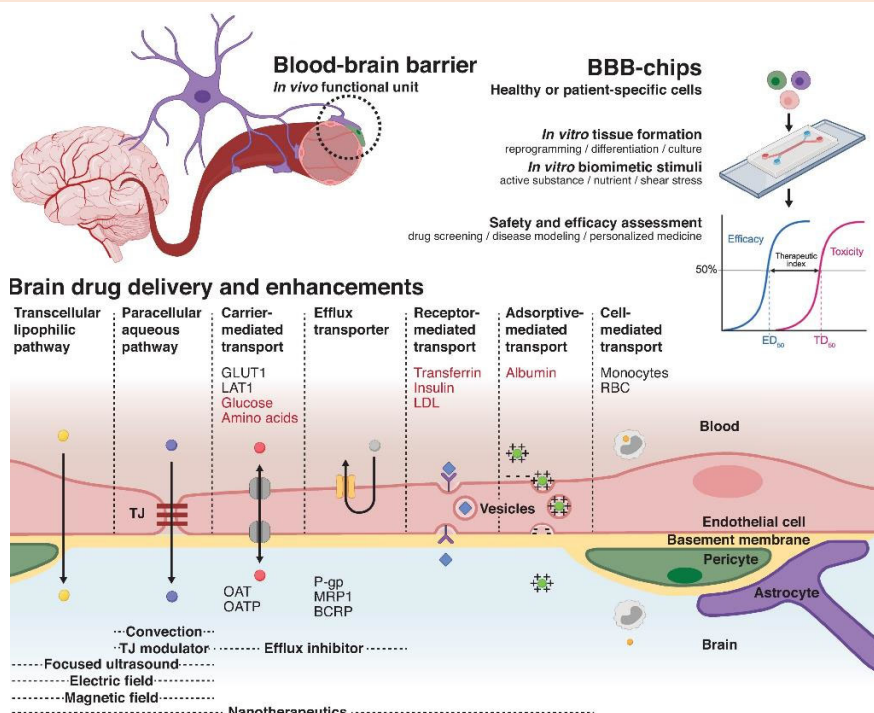
- ✓ 医療・創薬開発
- ✓ 診断技術
- ✓ マイクロバイオーム解析
- ✓ 化粧品開発・ヘルスケア
- ✓ 農薬開発
- ✓ 化成品評価
- ✓ 軍事・防衛
- ✓ テロ対策
- ✓ 航空宇宙医学
- ✓ 動物医薬品応用

# 新技術の特徴・従来技術との比較

～血液脳関門（BBB）モデルを例として～

## 血液脳関門（BBB）とは？

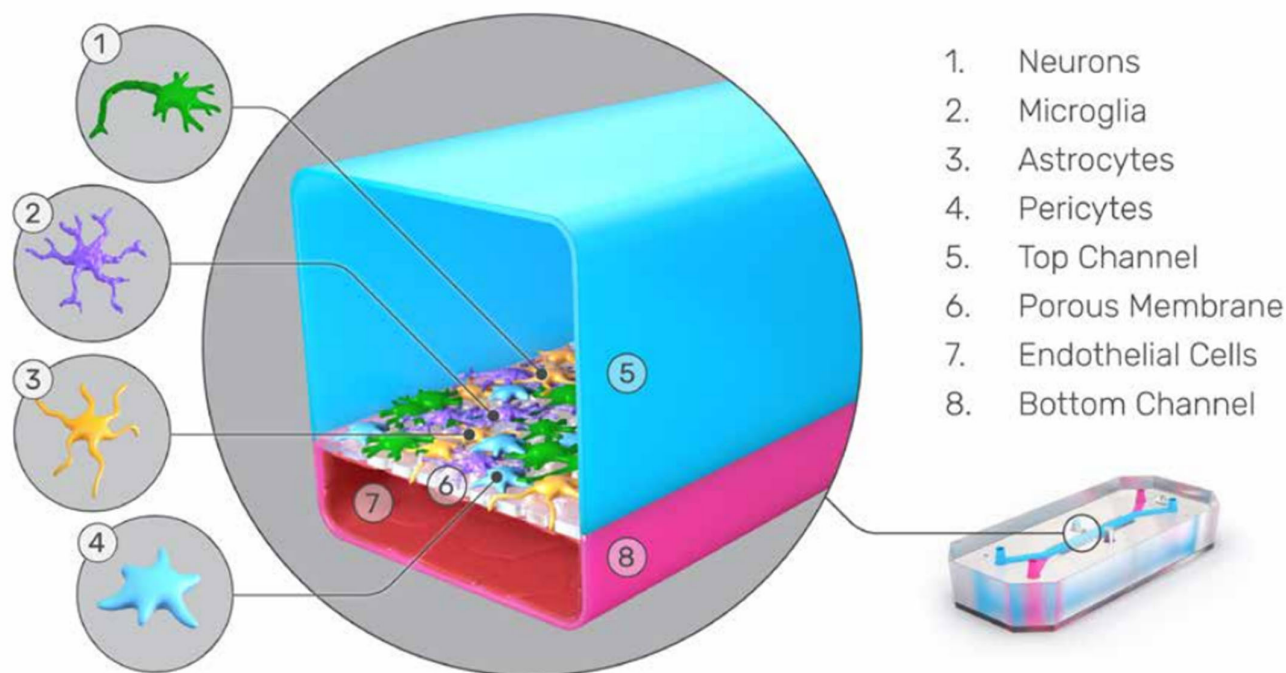
- ✓ 血液と中枢神経系との間の栄養素やイオンを含む分子の輸送を制御
- ✓ 中枢神経系の恒常性を維持
- ✓ 巨大分子化合物の中枢神経系への浸透を制限 ⇒ 中枢神経系の創薬を困難にしている。



Reference : Caleb, S, L. et al, (2020) Curr. Opin. Biotech. 66, 78



# 典型的な2次元BBB-MPSモデル



Ref: <https://emulatebio.com/>

NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

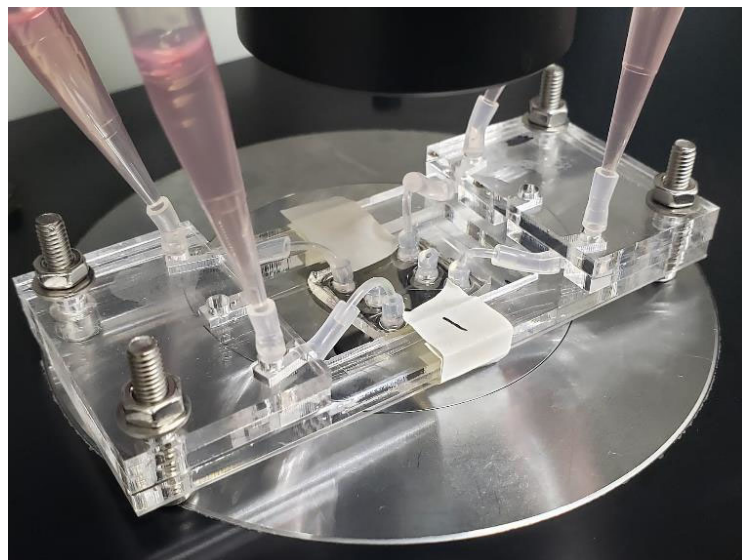
**AIST**  
Create the Future, Collaborate Together



11

## 開発した3D-BBBチップの優位点

- ✓ スライドガラス上にPDMSで3次元組織構造を持つBBBモデルチップを構築
- ✓ 受容体媒介トランスサイトosis (RMT) の計測が可能
- ✓ ローディングが容易で失敗がない
- ✓ 取扱いが極めて簡単
- ✓ 様々な臓器モデル (肝臓/小腸/大腸) などに転用可能



PCT/JP2024/018363

NATIONAL INSTITUTE OF ADVANCED INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY (AIST)

**AIST**  
Create the Future, Collaborate Together



12

# チップ構造の最適化

低粘度液体  
(水)

高粘度液体  
(ゲル)

デザイン 1 :



リーク無

デザイン 2 :



Easy leak when agitated

リーク無

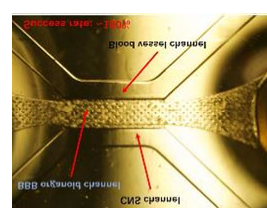
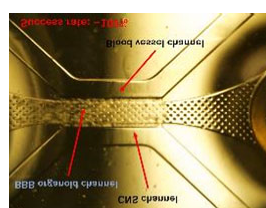
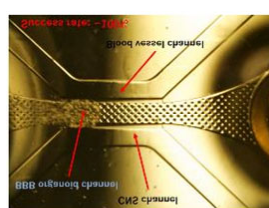
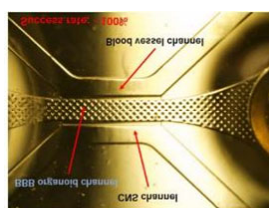
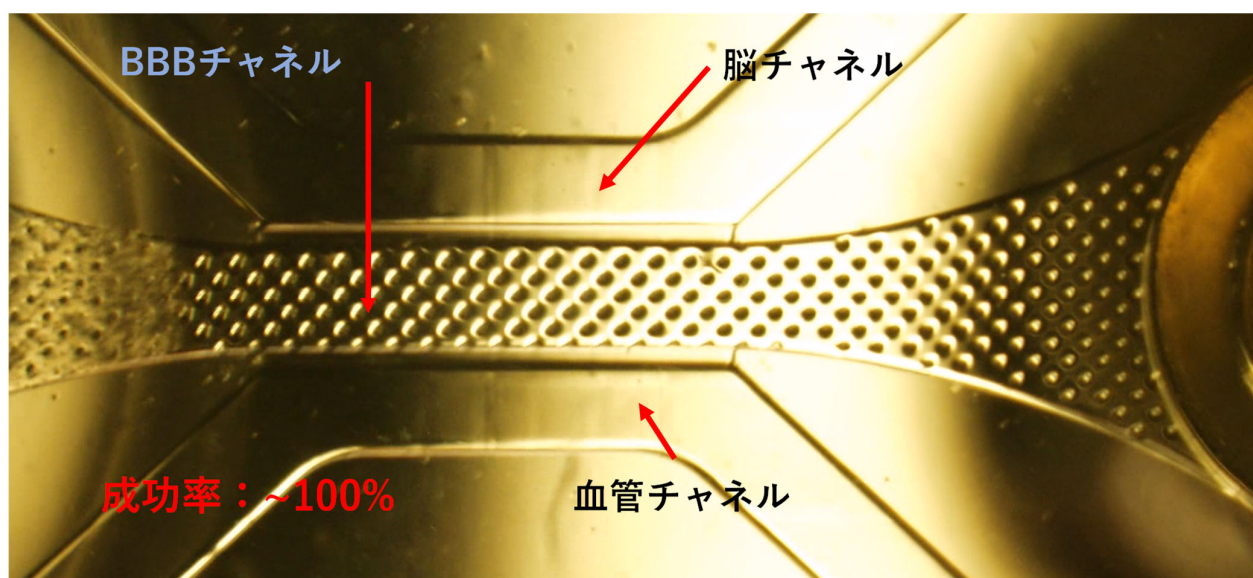
デザイン 3 :



リーク無

リーク無

# フィブリンゲルのローディング



# 想定される用途

- ✓ 動物実験を代替する様々な生体模倣システム（MPS）
  - ✓ 本チップを用いて血液脳関門（BBB）だけではなく、小腸、大腸、肝臓、腎臓、心臓などのモデル作成が可能



**MPS市場（世界）は、2030年に7億2,143万ドルに達する。**

- |               |           |
|---------------|-----------|
| ✓ 医療・創薬開発     | ✓ 化成品評価   |
| ✓ 診断技術        | ✓ 軍事・防衛   |
| ✓ マイクロバイオーム解析 | ✓ テロ対策    |
| ✓ 化粧品開発・ヘルスケア | ✓ 航空宇宙医学  |
| ✓ 農薬開発        | ✓ 動物医薬品応用 |

# 使用例

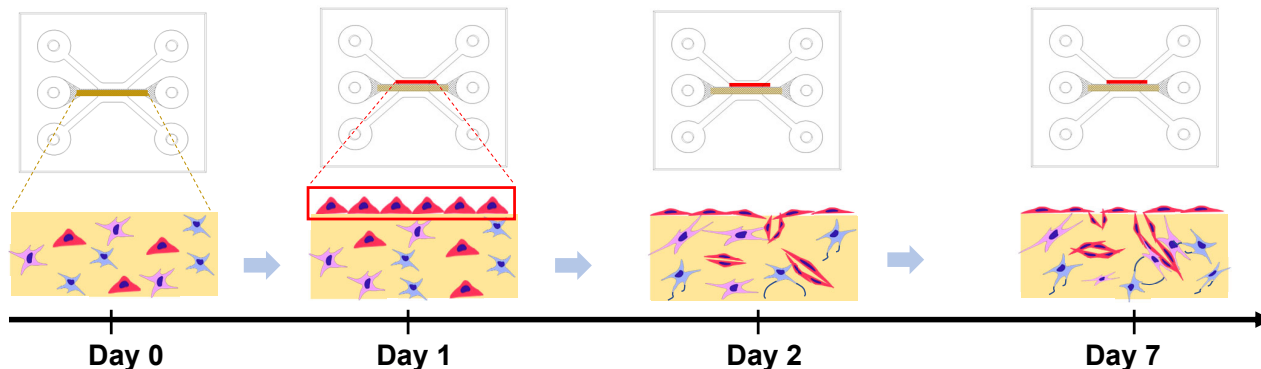
～血液脳関門（BBB）モデル～



# 3D-BBB構造作成の培養

ヒト条件不死化細胞株 3 種を使用

- ▲ 微小血管内皮細胞 (BMEC)
- ★ 周皮細胞(Pericyte)
- ✧ アストロサイト (brain astrocyte)



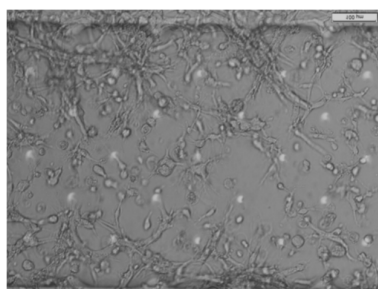
**3Dゲルの調製：**  
トロンピン、フィブリン、3種類の細胞を含む培地をローディングする。

**HBECの再播種：**  
HBECを血管チャネル側のゲル表面に播種。

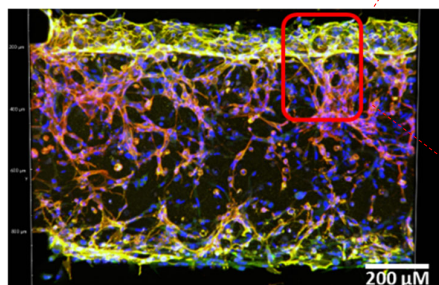
透過性試験  
免疫測定など

# 血管構造の染色イメージ

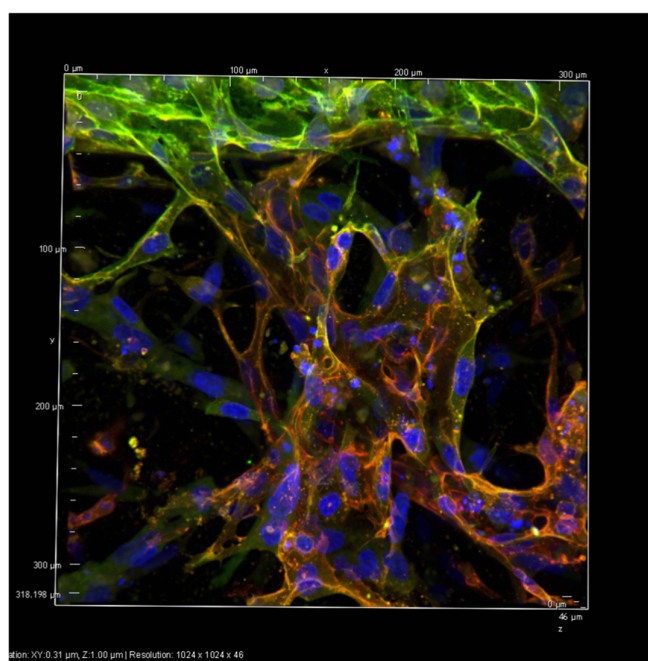
明視野像



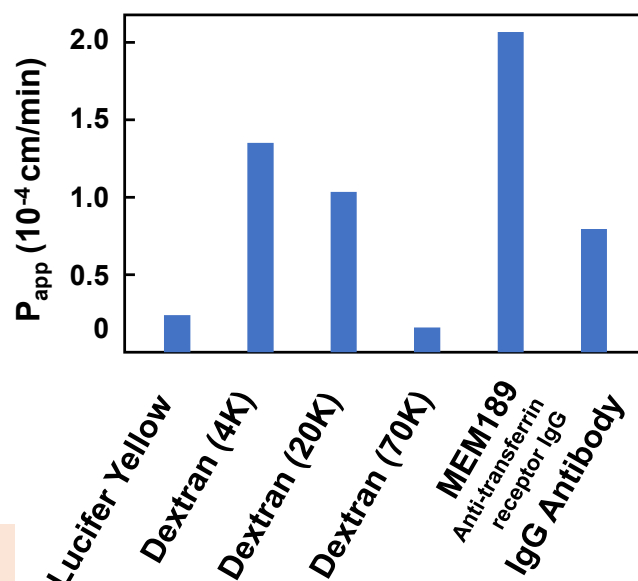
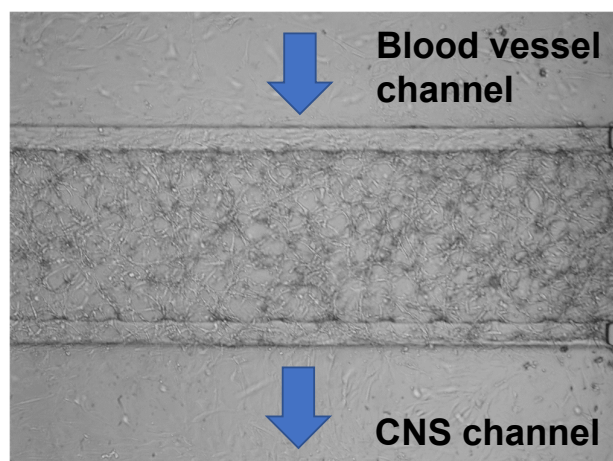
蛍光像



拡大イメージ



赤色: Anti-CD31 (Staining for BMEC)、緑色: Anti-ZO1 (Staining for tight junction)、  
黄色: Anti-AQP-4 (Marker for astrocyte)、青色: Hoechst(Marker for nuclei)



## Lucifer Yellow:

脳移行が遅い事が知られる低分子薬剤モデル

## FITCラベルデキストラン:

分子サイズ依存的に脳移行速度が変化する事が考えられる試薬

## トランスフェリン受容体抗体（AF488-MEM189）:

RMT依存的に脳移行する薬剤モデル

## 実用化に向けた課題

- 本チップの中量生産手法の確立
  - 射出成型によるチップ製造
  - 素材（PDMS+ガラス）の変更
- 中量生産における安定したチップ性能の維持
- 様々な臓器モデルの構築と使用実施例
  - 不死化株化細胞・初代培養細胞の利用
  - iPS細胞からの臓器誘導

# 企業への期待

- 社会実装に向けた共同研究の実施
  - 中量生産プロセスの共同開発
  - 射出成型による製造に関する共同開発
  - 知財が絡まない場合は、コンサルティングも可能
- 知財技術移転による企業様主体の事業実施
  - チップの製造販売（大学、研究機関、製薬企業などを対象）

# 企業への貢献、PRポイント

- 個別相談への対応
  - 於、産総研/大阪大学連携サイト（阪大吹田キャンパス内）
- デモ用チップの配布
- 社会実装に向けた連携体制
  - 共同研究契約の締結
  - 技術指導/コンサルティングによる対応も可能（要相談）

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : マイクロ流体チップ
- 出願番号 : PCT/JP2024/018363
- 出願人 : 国研) 産業技術総合研究所
- 発明者 : 藤田 聡史 他

## お問い合わせ先

### AIST Solutions

知的財産本部 知財戦略渉外部

E-mail : [aisol-syougai-all-ml@aist-solutions.co.jp](mailto:aisol-syougai-all-ml@aist-solutions.co.jp)