

薬物動態評価のための複合細胞培養マイクロ流体デバイスに関する研究

著者	中山 秀謹
学位授与年月日	2014-03-14
URL	http://doi.org/10.15083/00006540

審査の結果の要旨

氏名 中山 秀 謹

本論文は、「薬物動態評価のための複合細胞培養マイクロ流体デバイスに関する研究」と題し、マイクロ流体デバイス技術を活用し異種臓器由来の培養細胞を複合灌流培養することで、静脈投与薬物の *in vivo* における体内動態を再現・評価することが可能な *in vitro* マイクロ複合培養系を構築することを最終目的として、体内動態の中で特に分布・代謝・毒性発現プロセスに着目してモデル薬物の体内動態評価を行ったものであり、補章を含め全6章からなっている。

第1章は緒言であり、本研究の背景及び目的を述べている。冒頭では、薬物の個体レベルの動態評価の重要性について述べると共に、ヒトでの影響発現メカニズムを再現しながらも動物の使用を極力抑制する評価体系確立の重要性についても言及している。さらに、この体系で求められる培養ヒト細胞を用いた *in vitro* 複合培養系について、既往の研究と問題点を述べている。特に、これまでに行われた大型複合培養系やマイクロ複合培養系における煩雑な操作という実用上の課題を解決する必要性を指摘し、本研究の具体的な目的とアプローチを示している。

第2章では、複数の異種臓器由来培養細胞について、臓器個別及び全体灌流を可能するポリジメチルシロキサン (poly-dimethylsiloxane; PDMS) 製のマルチコンパートメントデバイスの設計と製作についての成果を述べている。灌流回路内に配備した簡易バルブの開閉により、臓器細胞ごとの個別並列灌流・複数臓器細胞全体に渡る完全灌流の2つの運転モードの選択が可能であることを示し、異なる培養条件での個別臓器細胞の培養や育成と、薬物添加時の複数臓器が関与する影響評価とが、同一デバイスにて自由に実施可能であることを示している。

第3章では、体内動態に大きな影響を与える脂肪細胞と肝モデル細胞の三次元安定固定化と、薬物の分布プロセス評価に関する成果を述べている。不織布担体を使用することで、成熟脂肪細胞および肝モデル細胞を高密度かつ安定的に分散固定化可能であることを示した上で、脂肪組織の有無による蛍光性かつ疎水性のモデル薬物の動態の違いを、蛍光イメージング法にて経時的に非破壊計測可能であることを示している。

第4章では、製作したデバイスを用いたモデル薬物の分布・代謝・毒性発現

プロセスの再現に関する成果を述べている。肺由来細胞を標的として、肝モデル細胞および脂肪モデル細胞の有無を様々に変えた一連の実験を通じ、肝モデル細胞を含む実験群では標的細胞への毒性が肝代謝により一貫して低減され、このとき標的組織における薬物濃度の時間積分値が有意に低減されていたことから、当該薬物の *in vivo* 体内動態を定性的に再現可能であると述べている。また、標的細胞への薬物負荷と影響に関する簡単な数理モデルを用いた初期的な解析を試みている。さらに、体内動態評価・予測におけるマイクロ複合細胞培養デバイスの有用性と限界とについて考察を加えている。

第5章は総括であり、本論文全体のまとめ・意義と研究を通じて抽出された問題点について述べると共に、個体レベルの薬物体内動態評価の *in vitro* 法に基づく予測を展望した場合に求められる *in vitro* 複合細胞培養系の今後の発展の方向性とそこでの課題についても述べている。

第6章は補章として、煩雑な細胞培養操作を必要最小限とするアプローチとして、肝細胞を肝ミクロソーム固定化カプセルで、脂肪細胞をミネラルオイル包括カプセルでそれぞれ代替する試みについて、カプセルの製作と初期評価について述べている。

以上、本論文は、これまで *in vitro* 細胞培養系において評価が特に困難であった体内動態の一部を再現することを可能とする簡便なマイクロ複合細胞培養デバイスを開発し、モデル薬物の負荷・動態解析実験を通じて当該デバイスの有用性を示したものである。これらの成果は、マイクロ複合細胞培養系の有効性と限界に関する有用な知見を提供すると共に、ヒトでの影響発現メカニズムを再現しながらも動物の使用を極力抑制する薬物体内動態の評価手法体系の確立に大きく寄与するものであり、生体システム工学・薬物動力学・医用工学及び化学システム工学へ大きく貢献するものと考えられる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。