

29AB-pm009

バイオ 3D プリンターで作製したヒト肝臓構造体が高い薬物代謝機能を長期間持続する

長尾 映里¹, 張 光元¹, ○木澤 秀樹¹ (¹サイフューズ アプリケーション研)

【目的】製薬会社では前臨床段階での候補化合物のヒト毒性試験や代謝物の評価を主にヒト初代培養肝細胞の 2D 培養系を用いて行っているが、その薬物代謝機能は 2, 3 日間しか持続しないため、より長期間機能が持続する *in vitro* ヒト肝臓評価系の開発が望まれている。しかしながら、既存の 2D および 3D 肝臓モデルで高い薬物代謝機能を長期間持続できている例は知られていない。そこで、我々は、独自のバイオ 3D プリンター「レジェノバ」を用いてヒト肝臓構造体を作製し、その機能性を評価した。

【方法】市販の非接着性 96-well plate を用いてヒト初代培養肝細胞を含むスフェロイドを作製し、9×9 剣山上に立方体の構造体 1 個当たり 27 個のスフェロイドを含むようにスフェロイドを積層した。剣山に刺したままの構造体を 4 日間培養した後、剣山から構造体を抜去してさらに培養を継続した。このようにして得られた肝臓構造体を以下の実験に用いた。

【結果および考察】本構造体では主要な薬物代謝酵素遺伝子である CYP3A4 の発現が 2 ヶ月以上持続し、その発現レベルは最高で Day 0 肝細胞と同レベルに達した。また、既存薬物の長期間暴露による肝毒性を検出することができた。さらに糖、脂質、コレステロール、胆汁酸および薬物等の各種代謝に関連する代表的な遺伝子の Day 30 での発現が Day 0 肝細胞と比べて同等もしくは高い値を示した。このように本構造体は高い機能を長期間持続することから、創薬候補化合物の前臨床での肝毒性や代謝物の評価系として有用であると共に、将来的には生活習慣病領域（糖尿病、肥満、NASH 等）での *in vitro* 病態モデル構築への応用も可能であると考えられた。