

『富山版バイオプリンティング：医薬品開発に向けての取り組み』

《富山大学大学院理工学研究部（工学）教授 中村真人》

1. 3Dプリンタが生命を救う3つの道

3Dプリンタが世界的な大ブームになっている。2012、3年ごろから、3Dプリンタによるものづくりが世界で国を挙げて進められ、その応用に関心が高まり、医療への応用はその中でも大きな関心事となっている。

2016年3月、「3Dプリンタが生命を救う3つの道」と題する記事がワシントンポスト誌に掲載された（表1）[1]。3Dプリンタによる医療への貢献の3つの道を挙げて解説している。

表1. 3D Printer がいつか人の生命を救う3通りの道

- | |
|----------------|
| 1) 医学画像の再イメージ化 |
| 2) 組織や臓器の置換 |
| 3) 患者中心の医薬品の設計 |

文献[1]より

1) 医学的画像を再イメージングする道：CT スキャンや MR スキャンの 3 次元画像データをもとに 3 次元立体臓器モデルを作ること、医学教育ばかりでなく、個別の患者のデータをもとに作れば手術のアプローチや術式などの治療計画に貢献し、患者の生命を救うことに直結する。

2) 組織や臓器を置換する道：世界中で多くの人々が臓器を待っている。臓器移植の待機期間は長期化し、臓器移植を受けられず生命を落とす患者も少なくない。3Dプリンタの医療応用で、移植用の組織や臓器を作る研究にも大きな注目が集まっている。「バイオプリンティング」と呼ばれる研究で、筆者が取り組んできているテーマである。「バイオプリンティングとは、目的とする2次元・3次元の組織や臓器を製造するために、生きた細胞や生の生体材料を用いてコンピュータ支援2次元、3次元プリンティング技術を利用することによって2次元・3次元のパターンや複雑な3次元構造を作りだして製造するプロセスのことをいう」（邦訳：中村）[2,3]。近年、新しいバイオ3Dプリンタが次々出現し、研究者人口も一気に激増し、研究スピードが加速した。また、それとともに、バイオプリンティングの研究の方向もいろいろな方向へと進み始めた。バイオプリンティングは、今、まさにこのような状況にある。

3) 患者中心の医薬品設計・製造の道：2015年、米国FDAが3Dプリンタで作られた薬を認可した。それを受け、それぞれの患者に応じた治療薬を設計し製造するオーダーメイド医療について述べている。

2. 3Dバイオプリンティングの応用

上記のように3Dプリンタの医療応用が、世界中で広まりつつある中、世界の流れと我々の取り組みを紹介したい。

1) 再生医療・組織工学による治療用組織・臓器作り：日本ではNEDO/AMEDの研究で、

2014 年度より「高機能足場素材とバイオ 3D プリンタを用いた再生組織・臓器の製造技術の開発」のテーマで事業が動いている[4,5]。血管、神経、気管、食道など様々な臓器に対して、動物実験が進んでおり、臨床応用への準備が進んでいるが、5 チーム中 3 チームがターゲットとしている心筋組織については、毛細血管がいきわたり血液が灌流される心筋組織は依然大きな壁で、学会発表での成果はまだまだ感がある。これからの発展と成功に期待したい。

我々は自前で開発したインクジェット 3D バイオプリンタを用いて心筋組織作りに取り組んでいる。パーツとなる組織をデザインし、パーツを作り組み立てるバイオアセンブリのアプローチを紹介する。

2) 創薬のスクリーニングのための 3 次元組織モデル・ミニ臓器モデル：従来、薬の薬効、毒性のスクリーニングには、培養細胞に薬剤を投与して検査されていた。しかし培養皿で培養する 2 次元の培養細胞は生体内の細胞とは別物で、生体内を反映しないため、3 次元組織・3 次元培養での評価が必要とされてきた。また、動物実験を何百何千するよりもヒトの細胞での 3 次元組織材料で評価できれば、ヒトへの影響が検討でき、極めて効率的で有用な創薬ツールとなるため、注目度は高い。

3 次元組織モデルとしては、細胞スフェロイドが注目され、微細加工したマイクロウェルやハンギングドロップという液滴内での細胞培養で細胞のスフェロイドが作られ利用されてきた。しかし、単なる細胞の塊ではなく、生体機能を発現する仕組みをもつ 3 次元組織モデルでの評価が必要との要求から、**Organ on a chip**、**Tissue Chip**、それらをつないだ **Human on a chip** の創薬スクリーニングシステム、そして、3 次元組織としては、スフェロイドから進化したオルガノイド、ミニ臓器という概念に関心が進んで、今、世界で競争が始まっている[6,7]。3D バイオプリンタでの事業化を進める **Orgnovo** 社（米国）は 3 次元組織の製造受託事業を起こしているが、3D バイオプリンティング技術は、オルガノイド、ミニ臓器作製にも貢献することが期待されている。

デザインして 3 次元組織が作れるようになると、難病の患者さんの細胞から iPS 細胞を作った難病の疾患組織モデルが作れる。がん細胞を用いれば、がんの 3 次元組織モデルができる。抗がん剤のスクリーニングや **Cancer stem cell** の研究などにも役立つであろう。

我々も 3 次元組織モデルとして、いろいろなものを作っている。本発表でそのいくつかを紹介し、富山版バイオプリンティングについて、ディスカッションしたい。

3. 医薬品製造への応用

前述のように、2015 年、3D Printer で製造された薬が FDA で認可され、3D Printer が人々の生命を救う新しい道が拓かれた。デジタル時代を牽引してきた印刷技術や 3D プリンタ技術

表 2. 3Dプリンタ技術の医薬品製造への応用の利点

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・印刷技術は生産技術としても優れる・コンピュータと機械の手による医薬品の製造・患者ごとにデザインした医薬品が製造できる・世界に誇る日本の印刷技術、ロボット技術を利用。 |
|--|

を応用すれば、新しい剤形や高度な未来型医薬品の設計および製造がきっと可能になる（表 2）。さらに有効な薬送達技術と結びつけば、さらに大きな発展が期待できる。本発表では、医薬品の設計・製造への我々の取り組みを紹介する。

4. まとめ

本発表において、3D バイオプリンティングの創薬スクリーニングへの応用、医薬品の設計と製造への応用について我々の取り組みを紹介したい。富山の研究者達とのコラボレーションを進めれば、富山の創薬研究力を世界レベルに高められることに貢献できるのではないかと考える。富山版バイオプリンティングについて、ともに考えていただけると幸いである。

Reference

- [1] https://www.washingtonpost.com/news/innovations/wp/2016/03/07/3-ways-in-which-a-3d-printer-may-one-day-save-your-life/?utm_term=.e8eeaa52dee9
- [2] Mironov V, Trusk T, Kasyanov V, Little S, Swaja R and Markwald R. Biofabrication: a 21st century manufacturing paradigm. *Biofabrication* 1(2) 2009. 022001
- [3] Guillemot F, Mironov V, Nakamura M, Bioprinting is coming of age: report from the International Conference on Bioprinting and Biofabrication in Bordeaux (3B'09), *Biofabrication* 2 : 010201-7, 2010.
- [4] NEDO ニュースリリース http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_100328.html
- [5] 立体造形による機能的な生体組織製造技術の開発 日本の研究.com, より <https://research-er.jp/categories/2983>
- [6] <https://ncats.nih.gov/tissuechip/about>
- [7] <https://www.mizuho-ir.co.jp/publication/column/2017/0711.html>

略歴:

1986 年、神戸大学医学部卒業、同年金沢大学医学部小児科学教室入局。1996 年まで同教室関連病院に勤務。黒部市民病院、石川県立中央病院、富山市民病院、国立療養所富山病院、黒部市民病院小児科医長として臨床医活動に従事。

1996 年、国立循環器病センター研究所人工臓器部、

1999 年、東京医科歯科大学生体材料工学研究所助教授、准教授。

2005～2008 年、(財)神奈川科学技術アカデミー・中村「バイオプリンティング」プロジェクトリーダーを務める。

2008 年、富山大学大学院理工学研究部(工学) 教授(現職)