

新規in vitro細胞アッセイとしての Microphysiological Systems (生体模倣システム) - MPSの開発を色々な面から眺めてみる

Microphysiological Systems as a Novel In Vitro Cell Assay -
Looking at the Development of MPS from Various Perspectives

石田 誠一
Seiichi Ishida

崇城大学大学院 工学研究科 応用生命科学専攻 教授
Division of Applied Life Science, Graduate School of Engineering, Sojo University (Professor)

KEYWORD ▶ Microphysiological systems (MPS)

序

01

本稿では、新規in vitro細胞アッセイとして近年学会や専門誌で目にする機会が増えているMPS (Microphysiological Systems:生体模倣システム)について論じる。MPSの定義や、使用目的から求められる機能、模倣の対象とする臓器/組織によるMPSの構成要件、規制側から見たMPSの位置づけなどについて、それぞれにまつわる異なる視点からの議論を対比させて扱うことで、MPS開発の将来展開を考えてみたい。MPSについては、近年多くの総説が出ており、筆者が参加したAMED-MPSプロジェクトの概要も含め、そちらも参考にされたい^{1, 2, 3, 4, 5}。

MPSとは

02

ヒトの組織/臓器から細胞を単離し実験室で培養すること、つまり試験管内 (in vitro)においてヒト組織/臓器を模倣しようという試みは古くから行われており、HeLa細胞が樹立された1950年代から現在まで連続として試みられている。人工臓器やバイオリアクターのような大がかりな培養装置は別として、長らくは培養ディッシュの中で細胞を平面的に培養するだけにとどまっていた。しかし培養器への微細加工技術が進化したことや、初代培養細胞の維持培養法やES細胞、iPS細胞に代表される幹細胞分化誘導法の開発が進むにつれて、さまざまな培養器と細胞資源が利用できるようになり、近年多様な細胞培養手法が提供されるようになってきた。それらをスループット性と生体機能の反映度か

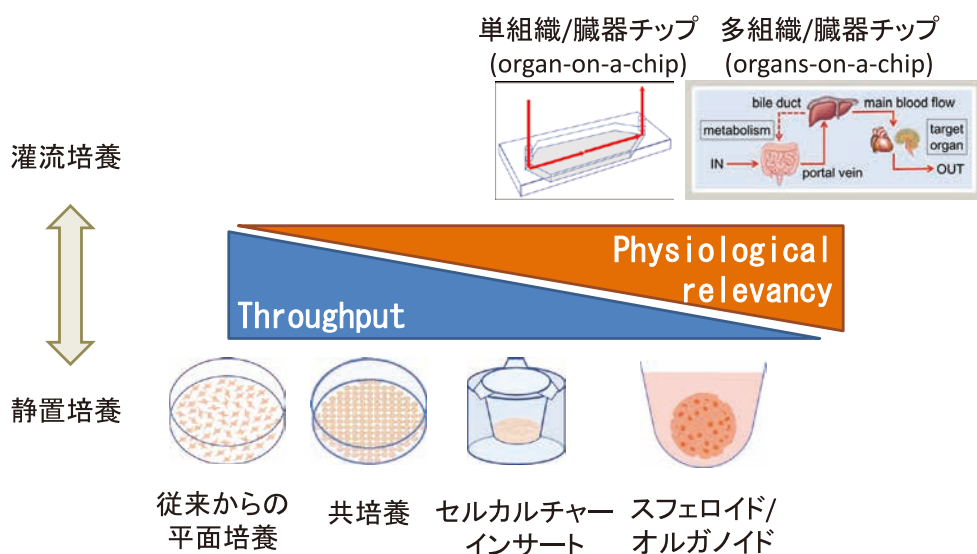


図1 in vitro培養系の分類

ら分類すると図1のようになる。スループット性は従来からの平面培養がやはり優れているが、生体機能を模倣するという点では限界がある。それらを両立させるために、生体を構成する複数の細胞を共培養する系や膜透過性を再現するセルカルチャーインサートの系などが開発されてきた。また、幹細胞からの分化誘導技術が開発されたことにより、組織分化の系譜をなぞることで三次元的なミニ組織をin vitroで構築する、オルガノイドの形成も可能になってきている。このような培養を行うことで、生体機能を高度に模倣することが可能になってきた⁶⁾。以上は、生物学的な側面からのin vitro細胞培養の生体模倣を目指す技術である。一方で、生体の中で見られる血流のような力学的効果を培養に取り入れて生体模倣を目指す、灌流培養も考えられている(灌流培養に対し、従来の培地が循環しない培養を静置培養と呼ぶ)。元々、灌流培養はバイオリアクターによる細胞の大量培養や人工臓器で検討されてきた技術であった。ところが微細加工技術を用いることにより、灌流培養はチップサイズでも可能になったため、ごく普通のインキュベーターがあれば灌流培養を行えるようになってきた。細胞の培養面で培地を灌流することで流れの効果を取り込むための培養器が構成の基本である。その一方でこれらの培養器を複数連結させることにより、複数の組織もしくは臓器間の連携を模倣することも可能である。従来これらは、それぞれ単組織/臓器チップ(organ-on-a-chip)、多組織/臓器チップ(organs-on-a-chip)と呼ばれているものである(図1)。

そもそもMPSとは何であろうか。近年、MPSの開発が進む中、米国食品医薬品局(FDA)から「生体模倣システム(MPS)は、ヒトや動物由来の特定の組織や器官の機能的特徴をin vitroでモデル化するために、その機能や病態に重要な生理学的側面を模倣した微小環境に細胞を曝露することによって、マイクロスケールの細胞培養プラットフォームを提供するもの。」⁷⁾という定義が提唱され、MPSの守備範囲が広範囲に広がったように感じる。一方で、Pfizer社のグループからは、「Complex in vitro Models (CVM)」⁶⁾という概念で従来からある培養ディッシュを用いた平面培養を除く培養系すべてがMPSである、という主張がされており、欧米の製薬企業が中心となり活動するIQコンソーシアムのMPS分科会ではこの理解が一般的になっているようである。しかし、このような細胞培養技術を広範囲に包含する定義では、論点がぼやけるため、本稿ではMPSを「組織臓器内の血液の流れをin vitroで模倣し、血流が細胞に及ぼす力学的影響と共に、細胞の栄養素や代謝老廃物、または薬剤などの物質移動の影響をin vitroで解明できる新規の灌流培養装置」という観点で扱ってみたい。

MPSに期待されているもの

03

では、MPSにより何を解明することが期待されているのだろうか。「新規」の培養装置という点において、従来の培養法では難しかった細胞アッセイ系としての用途(Context of Use:CoU)

が期待値であろう。一方で、MPSを利用する業界によって、当然ながらCoUが異なる点は注意を要する。筆者が今まで関わってきた分野を例に挙げると、化学物質の分野と医薬品分野では、CoUが異なっている印象である。

まず化学物質の分野では、ヒト健康影響評価の代替法の開発が大きな課題となっている。そのため従来の実験動物で行っていた評価項目に対して、いかにMPSというin vitro細胞アッセイが当てはまるかが、注目される点であろう。化学物質の分野における動物実験の代替においては、MPSは従来から用いられている試験法の延長線上に位置づけられると考える。すなわち、化学物質による有害事象をAOP(Adverse Outcome Pathway:有害性発現経路)に沿って解析した際、そこに含まれるkey event(遺伝子やタンパク、免疫系に生じる事象)の評価に有効な試験系がMPS開発に期待されるころではなからうか。もともとAOPが一連の有害事象をkey eventという細胞内の応答に還元していく考え方であるため、MPSに求められる性能も細胞全体より、注目する遺伝子やタンパク、免疫系など、細胞内で起こる個々の反応をいかに的確に評価できるかが、考慮する点になると考える。一種、組織や臓器、それを構成する細胞、というブラックボックスから、有害事象を惹起する分子生物学の反応を理解していくリバースエンジニアリングに似た視点からの開発が求められているともいえる。ただし、AOPによる有害事象の理解が進むことで、次のステップはkey event同士を繋いでいくこと、さらには、複数のAOPの連関を見る方向がみえてくる。Key event一つを再現するのが単組織/臓器チップであるとすれば、今後、それらをいかに連結していくか、言い換えれば、多組織/臓器チップに組み上げていくかが論点になってくるとと思われる。現在、IATA(Integrated Approaches to Testing and Assessment:さまざまな情報(in vitro, in silicoなど)を統合して有害事象の評価をする手法)構築の一環として、化学物質の体内動態をdry simulatorの一種であるin silicoで予測するために各機関において議論されているが、MPSがwet simulatorとして用いられるようになる日が来るかもしれない⁸⁾。

次に医薬品分野におけるMPSへの期待は、開発品の体内動態を考慮した毒性評価や安全性評価、薬効評価である。これらの中でも特に、従来の手法では評価が難しかった項目(アンメットニーズ)を解決するための、新規細胞アッセイとしてMPSが期待されているであろう。医薬品の開発においては、化合物(開発品)を投与後、血流により体内に分布して組織/臓器に取り込まれ、どこどのような効果を示すかを細胞全体で評価することが望まれる。特に、今まで細胞アッセイでは難しかった薬効や毒性の判別、分子機構解析ができる細胞アッセイ系は“アンメットニーズ”に答えるものとして期待が高い。この場合、化合物が標的とする細胞応答だけでなく、化合物の細胞内への取り込みや細胞内での代謝、標的以外の細胞応答を含めた評価系である必要がある。そのため医薬品開発の場におけるMPS開発においては、組織/臓器らしい応答(我々はこれを「臓器らしさ」と呼んでいる)を評価できる、in vitro評価系が期待されているようである。

MPSに求められる性能と特徴

04

MPSに求められる性能と特長を説明するためには、まず物質がどのように体内へ取り込まれてどのように代謝され排泄されるかを知る必要がある。そこで体外から取り込まれた物質が体内を巡り、体外へと排泄される主な経路をまとめた様子を図2に示す。物質が体外から体内に取り込まれるためには、肺や小腸などの細胞膜を透過する必要があり、細胞膜を透過した物質は血流に乗って全身へ行き渡る。小腸から吸収された物質は門脈に乗り肝臓に入る。肝臓は、小腸門脈や肝動脈血内の物質を処理し、体内で利用できる分子に変換するか、不要なものは体外に排泄されやすい分子に変換したのち、全身の血流に戻す。一部の物質は胆汁とともに小腸へ戻り、糞便中に排泄される。また全身を巡る物質のうち、不要な物質は腎臓から尿中に排泄される。末梢に運ばれた物質は組織/臓器に分布する。この物質の体内の動きと組織/臓器の関係を物質の視点からまとめると、表1ようになる。すなわち、物質の取り込みや排泄の際に通過する小腸や血管のような組織(バリア組織)と、組織/臓器に取り込まれた物質を利用する実質細胞からなる組織(実質組織・臓器)の2種類に分けられる。それぞれの組織における機能の特徴を見てみよう。まずバリア組織では、物質透過の方向性が重要である。例えば、小腸粘膜上皮では腸管の管腔から血管へ、血管では血管内から組織/臓器へ、という物質の流れを保つために物質の取り込みと排泄が極性を持って行われることが必須である。このような極性を持つためには、それに関わる分子機構(例えばトランスポーター)が配向性をもつことや、細胞間隙からの漏れを防ぐために細胞—細胞

の接着(タイトジャンクション)が維持されていることは重要である。一方、実質組織・臓器では、化学物質への応答を惹起するさまざまな分子機構が細胞に備わっていることは重要である。また上記に加えて、化学物質を細胞内に取り込む機構が必要になる場合もある(例えば肝実質細胞における物質の取り込み機構)。

MPSはこれらの組織が有する機能を、in vitroで再構成しやすいようにさまざまな工夫がなされており、従来の培養器とは区別される利点である。代表的な例を、図3にまとめた。バリア組織MPSは、従来からあるセルカルチャーインサート培養器を発展させたものが基本である。例えば、A)では培地の流れが培養下面に限られるが、B)では細胞培養面の上下で培地の流れを持たせることにより、細胞を透過する前と後で物質(培地)のやり取りが容易になっている。以上の二つのバリア組織MPSは、細胞を透過性のある孔の空いた膜(トラックエッチング膜)の上に播種しているため、細胞が形成する膜における上下の透過率は膜自身の開孔率によって制限を受ける。その一方で、C)のバリア組織MPSはトラックエッチング膜よりも開口率の高いECM(Extracellular Matrix:細胞外基質)の界面に沿って細胞が膜を形成するため、物質交換の効率がが高いのが特徴である。またD)の実質組織MPSは培地を灌流させることにより、流れによる刺激を細胞に与えることが可能となっている(後述)。

培地灌流の効果

05

冒頭でMPSの定義を議論した際、本稿でのMPSに付与されている機能として、「血流が細胞に及ぼす力学的影響」と「細胞の栄養素や代謝老廃物、または薬剤などの物質移動の影響」を挙げた。ここでは、培地を灌流する効果について触れてみたい。

培地を灌流することができるのはMPSの特徴であるが、培地(液体)に流れを持たせることで引き起こされる現象として、剪断応力と層流が挙げられる。MPSの培養器内における細胞の上面に培地が流れる際、培地は粘性のある液体であるため、培地と接する面にある細胞へ力を及ぼす(剪断応力)。このような剪断応力の影響は、生体内では血流と血管内皮の間でよく知られており、血流による剪断応力によって内皮細胞が流れ方向に配向し、物質の透過性や生理活性物質の生産能に対して影響を及ぼすことが報告されている。このような灌流がもたらす剪断応力の効果は従来の静置培養では期待できず、MPSがin vitroで再現できる特有の効果と言える⁹⁾。もう一つ、培地の灌流を行えることにより再現することが期待される生体環境の模倣として、肝臓の構造に見られるゾネーションがある。肝臓の類洞は、門脈から中心静脈に向かって肝実質細胞が並び、その間を門脈からの血液が流れている。門脈側からは肝動脈も流れ込んでおり、酸素や栄養に富んだ環境にある。一方で、中心静脈側へ向かうにつれて酸素は肝実質細胞に消費され、肝実質細胞からの老廃物や代謝産物が増えてくる。その結果、門脈側に位置する肝実質細胞と中心静脈側の肝実質細胞では環境が異なっており、実際、糖代

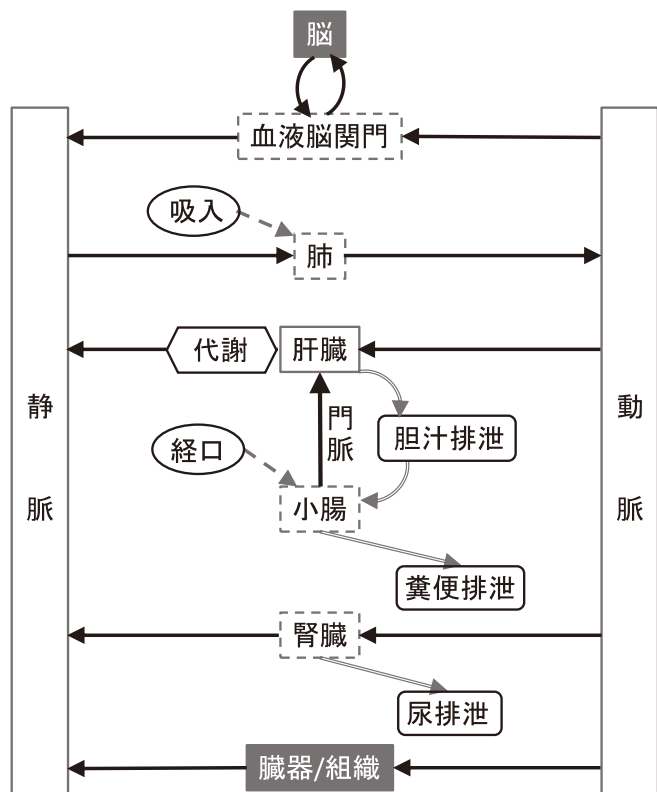


図2 体内における化合物の流れ

謝(糖新生、解糖)をはじめとする細胞機能に差異が生じている。また肝実質細胞に対する化合物の応答も類洞の位置により異なり、例えば四塩化炭素の毒性は中心静脈周辺に認められるということが知られている。そこで実質組織MPSのように閉じられた空間で液体をゆっくり流すと、乱流を生じず流れに沿って規則正しく流れる状態(この状態を「層流」という)を作ることができる。これを応用すると、上述した肝ゾネーションをin vitroで再現でき、肝障害の詳細な解析が可能になると期待される¹⁰⁾。

単組織/臓器チップ(organ-on-a-chip)から多組織/臓器チップ(organs-on-a-chip)へ 06

冒頭でMPSの定義を議論した際に気づいた読者もいるかもしれないが、FDAの定義やPfizer社の提唱するCVMIは、どちらも単一の組織/臓器を想定して議論しているように思われる。元々、MPSは人体を模倣する培養系としてコンセプトが提案され、多組織/臓器を同時に培養する培養系の構築が目標であったが、構成する単組織/臓器の機能再現に注力する時代がしばらく続

き、MPSの解釈が冒頭のように広げられたように感じる。しかし、最近になり、単組織/臓器の培養系が技術的に成熟し始めると、また、多組織/臓器を連結させるMPSの開発が活発化する兆しが見えてきた。多組織/臓器を連結させる方法は色々と試行されているが、基本は図4に示すような、単組織/臓器チップを複数流路で連結したものである。先に行われたMPS World Summit (<https://mpsworldsummit.com/>)でも、複数の組織/臓器を連結させたorgans-on-a-chipの報告が多く見られた¹¹⁾。ただ、ここで注意しなければならないのは、「高機能の単組織/臓器チップを単純に連結させれば多組織/臓器チップが作れる」というほど、ことは単純でない。それぞれの単組織/臓器チップでは培養の至適条件が異なっているため、単純に単組織/臓器チップを連結し培地を循環させると、ほかのチップから流入してくる培地に含まれる因子が培養を阻害するといった事象が懸念される。実際、筆者の経験でも、2つの組織/臓器チップを連結することで、それぞれの機能が落ちてしまう、ということは経験している。この点は、培養条件や培養器の工夫だけでは解決が難しく、多組織/臓器チップに適した培地の開発が待たれるところである。

表1 臓器/組織のタイプ

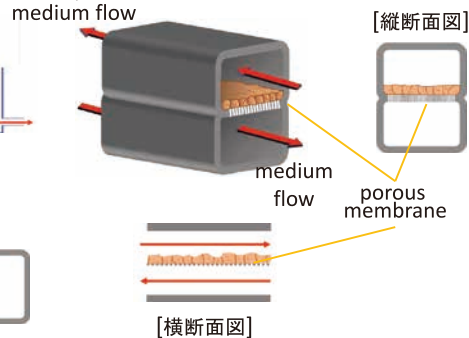
| 臓器/組織のタイプ(対応するMPS) | 臓器/組織 |
|---------------------|------------------------------|
| バリア組織(バリア組織MPS) | 小腸 肺 腎臓 血管 血液脳関門 |
| 実質組織・臓器(実質組織・臓器MPS) | 肝臓 心臓 筋肉 |

バリア組織MPS

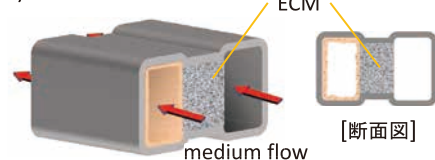
A) 平面灌流MPS



B) 膜上下灌流MPS



C) チューブ形成MPS



実質組織・臓器MPS

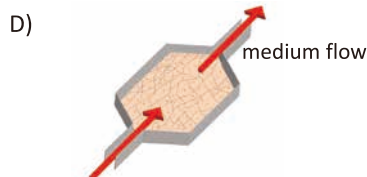


図3 バリア組織MPSと実質組織MPS

培養器か細胞か

07

今までの議論では、MPSという新規培養法について論じてきたが、実際のところMPSは培養器と細胞からなる細胞培養プラットフォームである。MPSの特徴である、培地の灌流を行うためには培養器の道具立てが重要なのは言うまでもないが、培養器のみで期待される「臓器らしさ」が構築できるわけではない。例えば、iPS細胞を分化誘導して得られる臓器細胞は幼若な細胞までの分化にとどまっているのが現状である。肝実質細胞でも、化合物の代謝活性が「肝臓らしさ」にとって重要な項目となっているが、iPS細胞由来肝実質細胞をMPSに搭載しても、期待する活性値は得られておらず、やはり細胞自体が高機能であることも重要である。その反面で、培地の灌流が可能でも、細胞培養面が通常の細胞培養ディッシュやセルカルチャーインサートと同じ、という培養器も散見される。このような培養器では、細胞の培養環境を構築するために、複数細胞の共培養により培養ニッチの再構築を試みている例も多いが、培養手技が複雑化する点を考慮すると必ずしも好ましくないように見受けられる。一方で、今日ではさまざまな三次元細胞培養基材が広く手に入る。特に日本はこの分野において多くの強みを持っている⁵⁾。今後、日本が得意とする三次元培養基材を搭載したMPSが開発されてくることを期待したい。

A) 単組織/臓器 MPS



B) 組織/臓器結合型 MPS



[上面図]

図4 単組織/臓器 MPSと組織/臓器結合型 MPS

個別化医療、疾患モデルとMPS

08

CoUを議論した際、MPSを適用する分野によっては、CoUが大きく異なることを論じた。ここでは、CoUによりMPSの使い方が異なってくることを搭載する細胞の背景から論じてみたい。

化学物質の分野では、ヒト健康影響評価のlegacy dataは実験動物を用いた病理試料である。ここでは、遺伝的バックグラウンドがコントロールされた実験動物が使われており、たとえ実験施設

が異なっても、系統を指定することで実験結果にかなりの再現性が担保されている。MPSで同様の試験を行う際は、細胞株として維持が可能な細胞を用いることが望まれる。医薬品分野でも、薬物動態や毒性試験においては、同様の状況が期待されると思われる。その点において細胞の規格化と維持が重要である一方で、薬物動態では人種差があることは広く知られている。このような場合、人種差を反映するMPSを揃えることができれば、薬物動態の評価に有用と考えられる。さらに個別化医療に至っては、患者ごとの特性を反映したMPSの構築が求められるようになってくる。またMPSを疾患の解析に応用することも当然ながら行われている。このような評価系においては、培養器は再現性のある培養環境を提供することが重要であり、細胞は患者個人の細胞や疾患モデルとなる細胞を用いることが必要になる。このような場合、患者個人や特定の疾患から樹立されたiPS細胞を目的とする臓器に分化誘導することが重要な技術要素となると考えられる。

MPS開発の流れ

09

最後に、今後の期待が大きいMPSの開発について、日米欧の公的な開発の状況を簡単にまとめておきたい。

MPSがin vitroで生体を模倣する技術ということで、バイオの技術としては珍しく、当初は表2と表3で示すように、アメリカよりも欧州での開発が先行していた。現在は、それぞれで独自のコンソーシアムが活発に活動している。それぞれの活動については、表4に挙げるURLを参照していただきたい。日本では、2017年より、経済産業省がバックアップしてAMED-MPSプロジェクトが行われた。現在、同プロジェクトの二期目がスタートしたところである。また、厚生労働省のバックアップによるAMED事業もこの4月からスタートしている(表4)。

おわりに

10

本稿では、MPSの新規in vitro細胞アッセイとしての開発を俯瞰的に論じてきた。個別の開発例は総説^{1, 2, 3, 4, 5)}を当たっていただきたいが、まだまだ開発途上の技術であり、多くの論文はProof of Conceptの域を出ていないものが多い。その一方で、最近の話題としては、Sanofi社がHEPEROS社のHuman-on-a-Chip[®]を用いて得られたデータを、FDAが臨床試験の承認資料として認めたという事例¹²⁾もある。この事例のようにMPSが実用化の域に入ってきている例も報告され始めている。MPSの捉え方に統一された見解がなくとも、新規in vitro細胞アッセイとしての技術開発は日々進歩している。本邦でも、厚生労働省や経済産業省がバックアップするAMEDプロジェクトがスタートしており、MPSの実用化に日本が立ち後れないように進むことを期待している。

表2 米国における公的機関の活動

| 年 | 組織 | 活動 |
|------|-----------|--|
| 2010 | IQコンソーシアム | IQコンソーシアム設立 |
| 2012 | DARPA | MPSプログラム開始→2019年終了 |
| 2012 | NCATS | Tissue Chip Programを設立 |
| 2017 | FDA | "FDA's Predictive Toxicology Roadmap"を公表(毒性予測の新技术としてMPSが筆頭) |
| 2018 | IQコンソーシアム | Affiliated GroupとしてIQ MPS設立 |
| 2020 | IQコンソーシアム | Lab on a Chip誌でMPS特集を発刊 |
| 2020 | FDA | Alternative Methods Working Group (WG)を組織 |
| 2021 | FDA | Alternative Methods WGが"Advancing New Alternative Methodologies at FDA"を公表 |

表3 欧州における公的機関の活動

| 年 | 組織 | 活動 |
|------|---------------|---|
| 2011 | KNAW | Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen (KNAW, オランダ王立芸術科学アカデミー)が資金提供してCrossing BordersのプログラムでOoCの開発に着手 |
| 2015 | hDMT | オランダで欧州の産学官連携コンソーシアムである Human Organ and Disease Model Technologies (hDMT)設立 (欧州初のOoCコンソーシアム) |
| 2017 | ORCHID | 2014年から開始されたHorizon 2020の中で Organ-on-Chip In Development (ORCHID)のプロジェクトが開始→2019年終了 |
| 2018 | EUROoCS | ORCHIDの活動の一環として、European Organ-on-Chip Society (EUROoCS)が設立 |
| 2020 | Moore4Medical | 電子医療機器のイノベーション促進のため、企業を中心としたコンソーシアムが設立 |

表4 公的活動組織の資料入手先

| 地域 | 組織 | URL |
|----|----------------------------------|---|
| 米国 | DARPA | https://www.darpa.mil/attachments/MPS_Layout_Final.pdf |
| | NCATS | https://ncats.nih.gov/tissuechip/projects |
| | FDA | https://www.fda.gov/media/109634/download |
| | FDA | https://www.fda.gov/media/144891/download |
| | IQ コンソーシアム | https://iqconsortium.org/ |
| | IQ MPS Affiliate | https://www.iqmps.org/ |
| 欧州 | hDMT | https://www.hdmt.technology/ |
| | hDMT | https://digitaalpubliceren.com/hdmt/18283/ |
| | EUROoCS | https://euroocs.eu/about-us/ |
| | Moore4Medical | https://moore4medical.eu/ |
| | Moore4Medical | https://www.dos4ever.com/M4M/WP2.pdf |
| 日本 | AMED-MPS Project | http://www.scetra.or.jp/business/ |
| | AMED「再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業」 | https://www.amed.go.jp/koubo/13/01/1301C_00018.html |
| | AMED「医薬品等規制調和・評価研究事業」 | https://www.amed.go.jp/koubo/11/03/1103C_00013.html |

参考文献

- S. W. Baran, P. C. Brown, J. E. Ekert, et al. Perspectives on the Evaluation and Adoption of Complex In Vitro Models in Drug Development: Workshop with the FDA and the Pharmaceutical Industry (IQ MPS Affiliate). ALTEX. 2022, 39, 2.
- U. Marx, T. Akabane, A. Roth, et al. Biology-inspired microphysiological systems to advance patient benefit and animal welfare in drug development. ALTEX. 2020, 37, 3, 365-394.
- D. E. Ingber. Human organs-on-chips for disease modelling, drug development and personalized medicine. Nat. Rev. Genet. 2022, 23, 467-491.
- K. P. Van Ness, F. Cesar, E. J. Kelly, et al. Microphysiological systems in absorption, distribution, metabolism, and elimination sciences. Clin. Transl. Sci. 2022, 15, 9-42.
- S. Ishida. Research and Development of Microphysiological Systems in Japan Supported by the AMED-MPS Project. Front. Toxicol. 2021, 29, 3.
- A. K. Kopec, R. Yokokawa, J. E. Burkhardt, et al. Microphysiological systems in early stage drug development: Perspectives on current applications and future impact. J. Toxicol. Sci. 2021, 46, 99-114.
- The U.S. Food and Drug Administration. Advancing Alternative Methods at FDA. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. 2021, Jan.
- Organisation for Economic Cooperation and Development. Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes. OECD Series on Testing and Assessment. 331.
- K. Hattori, Y. Munehira, T. Kanamori, et al. Microfluidic perfusion culture chip providing different strengths of shear stress for analysis of vascular endothelial function. J. Biosci. Bioeng. 2014, 118, 3, 327-332.
- X. Li, S. M. George, D. L. Taylor, et al. A glass-based, continuously zoned and vascularized human liver acinus microphysiological system (vLAMPs) designed for experimental modeling of diseases and ADME/TOX. Lab Chip. 2018, 18, 17, 2614-2631.
- K. Ronaldson-Bouchard, D. Teles, G. Vunjak-Novakovic, et al. A multiorgan chip with matured tissue niches linked by vascular flow. Nat. Biomed. Eng. 2022, 6, 351-371.
- National Institutes of Health. Researchers create 3-D model for rare neuromuscular disorders, setting