

2023年 ポスター発表

A 研究発表ポスターの部

A01. バイオ試料の複雑性を、光パターンを基に迅速・簡便に解読する分析技術「Chemical tongue」

冨田 峻介（産業技術総合研究所 健康医工学研究部門）

我々が開発を推進している、味覚を模倣したバイオ分析技術「Chemical tongue」を紹介する。この技術は、ヒトが味を感じるメカニズムを合成ポリマーと機械学習を利用して模倣することで、バイオ試料の性質の微細な違いを捉えることを可能にする。蛍光性の合成ポリマー群との相互作用を介して生成される試料固有の「光パターン」を機械学習で解析するアプローチにより、これまでに治療用抗体から血清、培養細胞、さらには腸内細菌叢に至るまで、試料の高精度な識別や分類、さらには状態変化のモニタリングに成功している。迅速かつ簡便、そして安価に複雑なバイオ試料の正確な分析を実現する Chemical tongue は、将来的に医薬品や再生医療等製品の開発や生産を強く後押しする技術基盤になると期待している。

A02. High-content screening (HCS)によるバイオバンク・ジャパン (BBJ) 血清サンプルの"phenome"データベースの構築

鷺谷 洋司、谷川 千津、靄 裕美、松田 浩一（東京大学医科学研究所、東京大学大学院新領域創成科学研究科）

我々は、ヒト血清サンプルの細胞株への影響を評価する HCS システムを構築した。本研究では、この HCS により得られる *in vitro* "phenome" データとゲノム/メタボローム/プロテオーム、さらに臨床データとの統合解析により、ゲノムと"phenome"を結びつけるエフェクター分子の同定を目指す。

A549 細胞株に BBJ のヒト血清を添加し、3 日間培養後に Cell Painting の方法に準じて 5 種の蛍光プローブで細胞を染色した。画像解析により、細胞数、細胞形態、オルガネラの活性などに関わる約 400 の feature を取得した。

現在、約 3,000 検体の血清に対する HCS を実施中であるが、約 1,000 検体の終了時点で中間解析を行った結果、患者由来血清が培養細胞に対して疾患に特徴的な phenotype を誘導することが示唆された（例、歯周病によるミトコンドリアの機能低下、大腸がんや COPD

による細胞の増殖抑制や面積拡大等)。

A03. 転写因子プロテインアレイを用いた SNPs の機能解析

尾藤 航、長崎 正朗、坂田 泰彦、竹田 浩之 (愛媛大・プロテオサイエンスセンター, 九州大・生体防御医学研究所, 国立循環器病研究センター・臨床研究開発部)

近年、GWAS 等の解析により疾患関連 SNPs が多数報告されている。しかし SNPs と疾患発症の因果関係を説明することは困難であり、SNPs 変異に対して感受性を示す転写因子を同定する技術が求められている。そこで我々は転写因子プロテインアレイを用いて SNPs を認識する転写因子の探索技術の開発を試みた。1,337 種類のヒト転写因子遺伝子を収集し、コムギ無細胞合成法を用いて転写因子アレイを作製した。ウェスタンブロッティングにより 1,231 種類の転写因子の合成を確認した。さらに転写因子とビオチン化オリゴ DNA の相互作用を AlphaScreen で検出するタンパク質-核酸相互作用アッセイ系を構築した。本技術の検証のため、心不全高リスク患者コホート研究から見出された SNPs 変異に感受性がある転写因子の探索を試みた。探索の結果、SNPs 変異の有無で相互作用が増強あるいは減弱する転写因子を複数同定した。

A04. 弱い相互作用複合体を標的にした創薬手法開発

吉村 柁彦 (京都大学)

A05. Molecular Glue を自由自在に作る

池田 幸樹 (京都大学 物質-細胞統合システム拠点)

分子間相互作用の阻害剤開発が注目され、様々な相互作用阻害剤開発が進む中、一方で PROTAC などの技術開発が進み、次のトレンドは分子間相互作用を高める活性化剤 "Molecular Glue" の開発が主戦場となると睨んだ。そこで世界に先駆けて Molecular Glue を自由自在に作るためのハイスループットスクリーニング系そしてデザイン技術を構築し、実証に成功した。

学会ではその成功例を 1 つ挙げて、その有効性について紹介する。

A06. タンパク質凝集を解消する分子のスクリーニング法開発

内田 明寿美, 池田 幸樹 (京都大学 物質-細胞統合システム拠点)

製剤化ステップにおいて、薬剤の凝集は大きな問題点であり、特に抗体医薬品などにおいて凝集化を防ぐ様々な工夫が検討されている。また、凝集化はアルツハイマーなどの病態に

も見られることから、特にタンパク質凝集化を制御できる分子の創出を目指すことで凝集化の原理や解決法が明らかになると考えた。

そこで、*in vitro* 凝集化モデルを構築し、1種の薬剤がこの凝集を解消できることを見出した。本モデルを使った凝集化を防ぐ薬剤のスクリーニング系について紹介する。

A07. 標的タンパク質の非天然状態に対する阻害剤は解離と結合が遅い

鈴木 空, 喜井 勲 (信州大学 総合理工学研究科 先端生命科学ユニット)

我々は標的タンパク質からの解離が遅い阻害剤を同定するための創薬コンセプトを紹介する。本コンセプトでは、標的タンパク質が部分的に変性した非天然状態に結合する阻害剤を探索する。このような阻害剤は標的への結合も遅いため、これまで同定が困難であった。この解離と結合の遅さは、標的である非天然状態のエネルギーが高いことに起因する。非天然状態に対する阻害剤が標的との複合体から解離するためには、複合体は非天然状態に戻る必要がある。また、標的にこのような阻害剤が結合するためには、標的タンパク質は非天然状態に遷移する必要がある。これらの状態遷移は、エネルギー障壁を越えなければ進まない。したがって、このエネルギー障壁が高いほど、阻害剤の解離と結合が遅くなる。本創薬コンセプトを神経疾患関連リン酸化酵素 DYRK1A とその非天然状態選択的な阻害剤 FINDY をモデルとして検証した結果について発表する。

A08. 細胞内のウイルス由来プロテアーゼの活性を測定する新規評価法の開発

小川健司 (1) (2)、市川保恵 (2)、五島可祥 (1)、吉田稔 (2)、小熊圭祐 (1)

((1) 日本大学生物資源科学部・獣医伝染病学研究室、(2) 理化学研究所・環境資源科学研究センター・創薬シード化合物探索基盤ユニット)

我々は、ウイルス由来プロテアーゼの創薬標的としての可能性に着目し、生細胞内におけるプロテアーゼの活性をルシフェラーゼ活性に変換して評価し得る新規評価系"プロテアーゼセンサー"を開発した。細胞にプロテアーゼ切断部位のアミノ酸配列を導入したプロテアーゼセンサーとプロテアーゼの発現プラスミドを共導入すると、プロテアーゼ活性に応じて細胞外にルシフェラーゼが分泌されるシステムである。この技術を応用し、レトロウイルス科、コロナウイルス科、ヘルペスウイルス科およびアスファウイルス科に属する複数のウイルスのプロテアーゼの活性評価系を構築した。SARS-CoV2 Nsp3 の脱 ISG 化活性を解析した結果から、Nsp3 にコードされる PLpro は、LRLRGG を含む 15~20 アミノ酸ではなく、ユビキチン様ドメインの 2 回繰り返し構造である全長 ISG15 を効率的に認識し、切断することが明らかとなった。

A09. 猫コロナウイルス感染阻害薬の高速スクリーニング系の構築

小熊圭祐(1)、小川健司(1),(2)、市川保恵(2)、吉田稔(2)

((1) 日本大学生物資源科学部・獣医伝染病学研究室、2)理化学研究所・環境資源科学研究センター・創薬シード化合物探索基盤ユニット)

我々は猫コロナウイルス (FCoV) をモデルとし、コロナウイルス感染症の治療薬開発を目指している。FCoV のスパイクタンパク質(スパイク)を猫由来株化細胞に発現させると、スパイクと細胞の受容体タンパク質との結合に起因すると推定される細胞融合が生じる。この細胞融合機序はウイルスの細胞への感染過程と同一である。そこで、FCoV の細胞への感染を簡便・高速に定量可能なルシフェラーゼアッセイを構築した。細胞に FCoV のスパイクタンパク質と、細胞外分泌シグナルを付加した多量体形成タンパク質(タンパク質 A とする)に分割型の Gaussia ルシフェラーゼを融合させたタンパク質を強制発現させると、融合細胞の形成量依存的に培養上清中のルシフェラーゼ活性が上昇する。現在は FCoV 感染症の治療薬開発につなげるため、本実験系を利用して細胞融合を阻害する化合物のスクリーニングを実施中である。

A10. 蛍光プローブを用いた新規マラリア原虫 HTS 系の確立

佐倉孝哉(1),(2)、石井隆太(1),(3)、吉田衣里(1)、高谷健二(4)、北潔(1),(2),(5)、加藤輝久(1),(3)、稲岡健ダニエル(1),(2),(5)

((1) . 長大・熱研, (2). 長大・熱医・グローバルヘルス研究科, (3). 塩野義製薬・創薬疾患研, (4). 塩野義製薬・創薬化学研, (5). 東大・医学系研究科)

抗マラリア薬開発のための薬剤スクリーニングの一般的なアッセイ系の一つとして、マラリア原虫の乳酸脱水素酵素(PfLDH)と酸化還元酵素 Diaphorase をカップリングさせた PfLDH assay がある。この系では PfLDH により生成する APADH を利用して Diaphorase が NBT を還元し、生じた Formazan の吸光度を測定にすることにより原虫数を定量する。簡便な PfLDH assay は世界中で抗マラリア薬スクリーニングに用いられているが、吸光法を用いるため大規模な HTS の実施は困難であった。本研究では異なる酸化還元酵素 Nitroreductase (NTR)と蛍光プローブを組み合わせることにより、既存の PfLDH assay をベースとした新しい高い精度とパフォーマンスを示す HTS 系を確立した。我々が開発した本手法は、マラリア原虫以外の様々なスクリーニング系にも応用可能であり極めて汎用性が高いアッセイ系である。

A11. マンソン住血吸虫の創薬研究に向けて

田山 雄基、稲岡 ダニエル 健、濱野 真二郎 (長崎大学)

住血吸虫症は、成虫が静脈内に寄生することで生じる疾患で、現在 2 億 4,000 万人が感染

しており、約 8 億人が感染のリスクにさらされているといわれている。また、年間約 20 万人の死亡を引き起こしており、マラリアに次いで 2 番目に深刻な寄生虫症となっている。この疾患は住血吸虫によって引き起こされ、そのライフサイクルは人間と特定の淡水貝との間で行われる。現在、住血吸虫症の治療にはプラジカンテルという 1 種類のみが用いられており、近年この薬剤の作用機序も少しずつ分かってきた。しかし、この薬剤の効果は主に成虫に対して高く、幼虫に対しては著しく低いとされている。また、この単一の薬剤に依存する現状は、薬剤耐性の懸念も考えられる。このように、新たな抗住血吸虫薬の開発が求められている。そこで本研究ではマンスン住血吸虫を用いて、定量的かつ客観的な細胞の代謝活性の良好な指標である ATP の定量に基づくスクリーニング系の立ち上げを行っている。

A12. HTS による thiosulfate sulfurtransferase (TST) 選択的阻害剤の探索

川手琢冬(1), ○佐々木栄太(1), 魏范研(2), 花岡健二郎(1)

((1) 慶應義塾大学大学院薬学研究科, (2) 東北大学加齢医学研究所モドミクス医学分野)

ヒトの生体内には、硫化水素 (H₂S) やパースルフィドなどの活性イオン分子を産生する酵素が存在し、さまざまな生理現象や疾患に関わっている。このような機能をもつ酵素の一つである thiosulfate sulfurtransferase (TST) は、ミトコンドリア内の硫黄代謝に関わることが知られているが、その選択的な阻害剤は見つかっていない。そこで本研究では、TST 活性検出に適した新規 HTS 系を構築し、TST 選択的阻害剤を開発することを目的とした。本発表では、チオ硫酸イオンとグルタチオンを基質として H₂S を産生する TST 酵素アッセイ系及び、H₂S 選択的な蛍光プローブ SF6 を用いた TST 活性の高感度検出系について報告する。現在は、本アッセイ系を用いた化合物ライブラリーのスクリーニングを開始することで、TST 選択的な阻害剤の探索を行なっている。

A13. Cystathionine β-synthase (CBS) 選択的阻害剤の開発

平林 航(1), 佐々木 栄太(1),(2), 越膳 ほなみ(3), 大野 久史(2), 花岡 健二郎(1),(2)

((1) 慶應義塾大学薬学部, (2) 慶應義塾大学大学院薬学研究科, (3) 東京大学大学院薬学系研究科)

Cystathionine-β-synthase (CBS) は硫化水素 (H₂S) や cysteine persulfide といった活性硫黄分子を産生することが報告されている。CBS により産生された活性硫黄分子は様々な生理機能に関与するとの報告があり、その生体内での機能解明が期待される。一方、生細胞に適用可能な CBS 選択的阻害剤は報告されておらず、その開発が求められている。本研究ではまず、スクリーニング系の構築のために、新規 H₂S 検出赤色蛍光プローブ azideSiR600 を開発した。続いて、東京大学創薬機構が有する化合物ライブラリーのうち

32,000 化合物に対して azideSiR600 を用いた阻害剤スクリーニングを行い、CBS に対して選択的に阻害能を示すリード化合物 PQAP を見出した。さらに、PQAP の誘導体を合成し、それら化合物の CBS に対する阻害活性を調べ、PQAP の各構造部位の CBS 阻害活性における重要性を検討した。

A14. がんオルガノイド S-PDO を用いた評価系の開発 — ADCC 活性評価・低酸素条件下での評価へのアプローチ —

茅野陽輔(1), 新妻由加里(1), 西尾彩花(1), 松本香織(1), 安齋成美(1), 多村博澄(2), 渡辺慎哉(2), 星裕孝(1)

((1) 福島セルファクトリー株式会社、社(2)福島県立医科大学 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター)

ADCC 活性の誘導は抗体療法における重要なアプローチの一つであり、新規抗体の評価には臨床を反映した細胞での評価が望まれる。一方、がん組織内の微小環境を特徴づける重要な要素の一つとして低酸素条件があり、この条件下での評価は、臨床を反映した抗がん剤の評価系として重要である。本研究では、S-PDO (suspended patient-derived organoids) を用いた「ADCC 活性評価」および「低酸素条件下でのオルガノイド培養と化合物評価」に関する取り組みについて報告する。S-PDO を用いた ADCC 活性評価においては、ハーセプチンの ADCC 活性を評価可能であることを確認した。また、低酸素条件下に S-PDO を暴露した評価系においては、通常の酸素条件下と比較して細胞塊の形成や化合物に対する感受性に違いが認められた。

A15. がんオルガノイド S-PDO を用いたスクリーニングの可能性

西尾彩花(1), 茅野陽輔(1), 新妻由加里(1), 松本香織(1), 安齋成美(1), 多村博澄(2), 渡辺慎哉(2), 星裕孝(1)

((1) 福島セルファクトリー株式会社、社(2)福島県立医科大学 医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター)

近年、既存のがん細胞株よりも臨床状態を反映したモデルとして、がんオルガノイド (PDO) が注目されている。我々は、生体に近い状態で長期間培養可能ながんオルガノイド (F-PDO) を樹立し、抗がん剤や免疫細胞を用いた評価に利用可能なことを示してきた。しかし、F-PDO は培養維持に経験が必要なことや、形態上の性質からマルチウェルでのアッセイには不向きな側面もあった。そこで、F-PDO の課題を解決するために新規 PDO の開発を進め、これまでに 80 系統以上の S-PDO (suspended patient-derived organoids) を樹立した。S-PDO は、専用培地を使用することでオルガノイドの扱いに不慣れな培養者でも容易に培養可能である。さらに、スクリーニングへの利用において最大の課題であったマル

チウエルプレートへの播種に関する問題も解決し、播種したシングルセルがマルチウエルプレート内でオルガノイドを再構成することも確認した。

A16. Discovery of Selective Inhibitors for 123 Protein Kinases Utilizing Internal Kinase Panel Dataset

Akito Hata, Tatsuya Okuno, Yutaka Matsuyama, Tsutomu Henta, Satoshi Sogabe, Nobuyuki Takakura, Yoshi Nara, Takaharu Hirayama, Tomohiro Kawamoto
(Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.)

キナーゼ阻害剤の開発における課題は、オフターゲットの毒性リスクを回避するために目的のターゲットに選択的な化合物を最適化することである。

私たちは 320 を超えるキナーゼを使用したグローバルキナーゼパネル (GKP) を社内で構築し、これまで約 6,500 化合物を評価している。さらに、パネルデータをもつ化合物の中から約 5,000 化合物を選択し、ライブラリを構築した。このライブラリを用いて GKP に含まれていないキナーゼを対象にスクリーニングを実施した結果、5 つの高活性、高選択的な化合物を見出すことに成功した。

また、GKP データベースを AI 分析することで、GKP の選択性スコアを再現する 46 個のキナーゼの組み合わせを特定した。このキナーゼセットに対して化合物を評価することで多数のリード候補の評価が可能になり、選択性プロファイルの早期検証が容易になった。これらのアプローチにより、123 キナーゼに対する選択的阻害剤の創出に成功している。

A17. PERISS 法による AQP4 阻害ペプチドの創製

平良 光, 盧 智波, 木村 忠史 (Veneno Technologies 株式会社)

Aquaporin4(AQP4)は脳浮腫や緑内障の治療標的となる膜タンパク質である。本研究では、膜タンパク質を標的とした機能性ジスルフィドリッチペプチド(DRP)のスクリーニングを行うための進化分子技術 PERISS を活用し、AQP4 の機能を阻害する DRP の探索を実施した。タランチュラの毒液由来の DRP で Nav1.7 および Cav3.1 の阻害機能を有する GTx1-15 の 8 ヶ所に、ランダムアミノ酸配列を導入することで DRP ライブラリを構築し、構築したうちの約 10 万配列を PERISS スクリーニングに投入した。PERISS 法でヒットした DRP 配列のうち次世代シーケンシングでの出現頻度がトップ 5 の配列に関して、AQP4 を発現させたアフリカツメガエルの卵母細胞を用いて、AQP4 の阻害機能を調べた。その結果、1 つの DRP が卵母細胞の破裂を遅延させ、AQP4 の機能を阻害することが示された。

A18. An approach to affinity-based drug target discovery: Identification of a novel ALDH1A3-selective inhibitor by a chemical probe with unrelated bioactivity

神山 洋 (エーザイ株式会社, 筑波研究所)

スクリーニング hit から創薬リードを創出する上で化合物の標的タンパク質同定は重要な過程であるが、その技術的難易度は最初の難関である。我々は、ケミカルプローブを用いた技術基盤を確立する事でこの課題を解決し、化合物とその結合タンパク質を起点とした創薬探索を可能とした。血管拡張剤として開発した PDE5 阻害剤(E4021)を元にケミカルプローブを展開し、affinity pull-down 法により binding protein profiling を行った。結果、PDE5 阻害活性が immature な化合物を元にしたプローブが ADLH1A3 に選択的に結合する事を発見し、さらに周辺化合物の活性評価から ALDH1A3 に対し選択的かつ強力な阻害活性を有する ER-001135935 を見出した。本発表では、結合タンパク質同定のポイント、新規 ALDH1A3 選択的阻害剤の発見、を報告すると共に、結合タンパク質同定をベースとした創薬探索研究について述べる。

A19. フェロトシスから細胞を保護する新規化合物のスクリーニング

本間 拓二郎、川尻 柊斗、廣谷 碧美、松永 慎司、富田 修平

(大阪公立大学医学研究科分子病態薬理学教室)

A20. パーキンソン病病因キナーゼ LRRK2 が制御するリソソーム分泌機構の解明

櫻井 まりあ、桑原 知樹、今村 理世、小島 宏達、岩坪 威

(東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野, 東京大学大学院薬学系研究科附属創薬機構)

Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)は家族性パーキンソン病(PD)の病因キナーゼであり、一部 Rab タンパク質をリン酸化する。我々はこれまでに、クロロキンなどのリソソーム指向性薬剤添加によるリソソームストレス下において LRRK2 キナーゼ活性依存的にリソソーム酵素が細胞外に分泌されることを見出した。しかしながら、その詳細な細胞外分泌機構は不明であった。そこで本研究では、細胞外リソソーム酵素活性を指標として LRRK2 依存的なリソソーム分泌阻害剤のスクリーニングを実施した。その結果、複数のキナーゼ阻害剤がヒット化合物として同定された。これらの化合物やそのターゲットキナーゼとリソソーム分泌との関係についてはほとんど報告がなく、LRRK2 によって制御される新規リソソーム分泌経路の存在が示唆された。

A21. 新薬開発を指向した蛍光性 GABA センサーの開発

瀧川 健司、梅澤 啓太郎、西宗 裕史 (東京都健康長寿医療センター)

A22. タンパク質間相互作用スクリーニング系における HTRF と Alpha 技術で取得した化合物の比較

三野光識(1)、貝塚利恵(1)、伊原健太郎(2)、宮井智浩(3)、出井晶子(1)、吉田稔(1)
(理化学研究所(1)創薬シード化合物探索基盤ユニット, (2)タンパク質機能・構造研究チーム, (3)免疫器官形成研究チーム学)

本研究では、HTRF と Alpha で同一の標的分子間相互作用阻害剤探索を実施した際に、取得できるヒット化合物に違いがあるか、比較することを目的とした。標的分子にはサイトカインの1種(Protein X-FLAG)とその受容体(Protein Y-His8)を使用し、既存薬ライブラリー (1509 化合物)を対象としてスクリーニングを実施した。試験化合物と Protein Y を終夜反応後、Protein X を添加し、HTRF または Alpha 試薬を添加して反応させ、測定した。1次スクリーニングの結果、阻害率 20%以上を示した化合物は、HTRF では 3、Alpha では 172 であった。Alpha で選抜した化合物は、タグ融合ペプチドを用いるカウンター試験でほとんど脱落した。最終的に、両アッセイ系で共通するヒット 1 化合物、Alpha のみのヒット 2 化合物を見出した。これらのヒット化合物が目的の作用を有するか確認中である。

A23. Predicting peripheral neurotoxicity specific on soma and axon using morphological deep learning analysis for cultured neurons in MPS

韓 笑波(1)、松田 和毅(1)、松田 直毅(1)、山中 誠(2)、鈴木 郁郎(1)
((1)東北工業大学, (2)ウシオ電機株式会社)

Anti-cancer drugs could induce chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), leading to dose reduction or therapy cessation. In this study, an in vitro method assessing neurotoxicity on soma and axon using deep learning analysis is developed, culturing primary rat DRG with MPS devices that separates soma from neural processes and training two artificial intelligence (AI) models on soma and axonal area images. After compounds exposure, the somatic area-learning AI detected significant cytotoxicity for paclitaxel and oxaliplatin; while the axonal area-learning AI detected significant axonopathy with paclitaxel and vincristine. Combining these models, we detected significant toxicity in CIPN-causing anti-cancer drugs and could classify these drugs based on their different mechanisms, suggesting an effective evaluation method to predict CIPN from low concentrations.

A24. 末梢神経の1細胞発火解析に基づく痛み強度と作用機序予測手法の開発

松田 直毅、韓 笑波、鈴木 郁郎 (東北工業大学 工学部 電気電子工学科)

抗がん剤をはじめとする化合物が及ぼす末梢神経障害を予測する方法として、細胞毒性評価は行われているが、細胞毒性の前段階で現れる神経活動を指標とした評価法の構築が求められている。本研究では、in vitro 感覚神経の電気活動を指標とした化合物の末梢神経

障害予測法の開発を目的としている。単一神経細胞の電気活動を取得するために、ラット DRG 神経とヒト iPS 感覚神経を 236,880 個の電極 CMOS-MEA 上で培養し、自発活動に基づいて単一の細胞体を同定し、自発活動パターン分類を行った。次に、単一感覚神経細胞の TRP チャンネルに作用する痛み関連物質に対する応答を評価した。TRP チャンネルごとに自発活動パターンと誘発反応パターンの関係を解析した結果、TRP チャンネルの種類によって関係が異なることが判明した。本研究の 1 細胞レベルの発火パターンの変化に基づく評価法は、末梢神経毒性評価および作用機序予測法として有効であると考えられる。

A25. EFFECT OF SUBSTRATE CONCENTRATION ON REACTIVE METABOLITE ASSESSMENT IN DRUG DISCOVERY RESEARCH (基質濃度が反応性代謝物評価に与える影響について)

○Makoto Ozawa(1), Hideyuki Shiozawa(2), Masaya Shimada(2), Chie Makino(2), Hideo Takakusa(2), Kengo Watanabe(2), Kyosuke Suzuki(1)

((1) .Discovery ADMET Research Group, Biological Research Department, Daiichi Sankyo RD Novare Co., Ltd., (2). Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

特異体質性薬剤毒性 (IDT) はヒト特有の薬剤誘発性の毒性で、発生頻度は低いものの非常に重篤な症状を呈すことから、製薬企業にとって大きな問題である。

IDT の要因とされる反応性代謝物生成を回避するために、これまで多くの努力が払われてきた。グルタチオン (GSH) トラッピング試験は主に創薬初期のスクリーニングで利用され、生成した反応性代謝物を GSH アダクトとして検出する。一方、共有結合試験は放射性同位体で標識した被験物質を用い、共有結合生成量を直接定量する試験系である。創薬研究において、GSH トラッピング試験で陰性であった化合物が共有結合試験で有意な共有結合生成量を示すケースが散見され、GSH トラッピング試験自体の妥当性が問われた。今回、この不一致の原因探求を目的として種々検討を実施し、代謝の自己阻害が本事象に深く関わっていることが判明したので報告する。

A26. 従来の細胞株では再現できないヒト肝細胞の生理的機能を有する肝臓オルガノイドの培養技術開発

山口 愛、高橋 裕、久保山 文音、山内 祥生、佐藤 隆一郎

(関東化学株式会社 技術・開発本部 生命科学研究所、東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 食品生化学研究室、東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 栄養・生命科学研究室)

ヒト肝臓オルガノイド (HLO) は、従来の細胞株よりも生理的な細胞モデルとして有用

であるが、培養に用いる市販の組換えタンパク質が高額であることが普及を妨げる一因である。そこで、HLO の増殖に必須な 4 種のタンパク質を同時に発現させた L 細胞を樹立し (L-RHF2 細胞)、その培養上清を用いて増殖用培地 (EM) を作製した。iPS 細胞由来の HLO を EM で培養した結果、HLO は継続的に増殖し、継代培養が可能であった。また HLO は、EM で培養後、肝細胞成熟化培地に交換することで肝機能関連遺伝子を高発現し、インスリン応答性や細胞内脂肪蓄積、さらに従来モデルでは再現困難な超低密度リポタンパク質分泌を示した。以上より、L-RHF2 細胞の培養上清を使用することで HLO 培養のコストを大幅に削減できた。本基盤技術の活用により、HLO を用いたヒト肝細胞の新たな生理機能評価およびスクリーニング研究への応用が期待できる。

A27. 小・中規模アッセイ実施を支援する Assay Ready Plate 供給体制

沼澤 香穂里, 匹田 宗彰, 廣井 舜 (株式会社中外医科学研究所, 中外製薬株式会社)

中外製薬および中外医科学研究所は、ラボオートメーションと IT ツールを活用して創薬プロセスを効率化しており、単一条件で実施するプライマリースクリーニングでは一連のプロセス (化合物分注、アッセイ、データ解析) を高度に自動化している。

一方、化合物最適化プロセスでは、Design-Make-Test-Analyze (DMTA) サイクルを迅速に回すために、小・中規模アッセイのプロセス効率化が要求されるが、化合物分注に関しては、アッセイ時の化合物濃度の設定条件が多岐にわたるため自動化が困難であった。

この課題解決に向けて、我々は小・中規模アッセイ向け化合物分注プレート (Assay ready plate) の一括作製を目的とした新しいプラットフォームを開発した。

このプラットフォームにより、一度に約 150 枚の異なる条件の Assay ready plate を全自動で作製することが可能となった。

A28. 細胞実験の再現性・信頼性向上を目指した細胞継代およびストック管理自動化

須山 英悟 (中外製薬株式会社)

A29. iPS 細胞/phenotypic assay 自動化プラットフォームの構築とその将来展望

富成 啓子, 齋藤 昌代, 渡部 康子, 岩田 英久 (武田薬品工業株式会社 ニューロサイエンス創薬ユニット)

近年の COVID-19 のパンデミックにより、自動化・デジタル化の要求が高まり、その加速は目を見張るものがあります。

我々は 2017 年より、培地交換など細胞培養維持に必要な休日作業の軽減を目的とした自動細胞培養システムをベンダーと共同で構築してきました。システム開発にあたっては、各工程を可視化・言語化することで、人間の動作をロボティクスに置き換えることを目指し、

ベンダーとの高い相互理解のもと適切な機械を選定することができました。ヒューマノイドロボットではありませんが、我々の固定された 2 台の単腕ロボットによる培養システムを用いて、2 週間の培養スケジュール、細胞生存率アッセイ、遺伝子導入機能を装備することができました。

最後に、本培養システムの iPS 細胞関連機能以外の今後の応用について、期待される稼働率の向上を中心に述べたいと思います。

A30. 化合物ピーク検出の効率化のための提案

萬年 一斗、多田 一風太、金澤 光洋、荻原 淳（ライフィクス株式会社）

分析装置や手法の進歩により、大量のサンプルを効率的に分析できるようになって久しい。一方、測定データの定量解析の効率化に目を向けると、ソフトウェアによる自動ピーク検出結果を鵜呑みにすることは現実的ではなく、人の目での確認、手動でのピーク修正が必要となり、ここがボトルネックとなる例は少なくない。

本発表では、定量解析における手動作業は発生し得るものという前提に立ったときに、効率化に必要なソフトウェアの機能について議論したい。試みの一つとして、代表サンプルで行った手動ピーク検出結果を、ピーク形状や RT のずれを加味して全てのサンプルに適用させる Supervised Detection を紹介する。また別のアプローチとして、全サンプルのクロマトグラムの重ね書きと RT アライメントを可能にすることで、手動ピーク検出をまとめて実行する試みについても紹介する。

A31. 併用薬探索スクリーニングへの Screener Combination Extension の活用

武山 純、高橋 紗也子、深野 一、櫻井 東洋（第一三共 RD ノバーレ株式会社）

医療用医薬品の併用研究は、創薬パイプラインの価値向上から MoA (Mode of Action) 推定などに貢献する可能性をもつ。しかし、大規模な併用スクリーニングは、化合物と濃度の組合せによりデータポイント数が膨大となり、マニュアルでの実施は困難である。弊社では所有する HTS (High Throughput Screening) 機能を最大限活用し、生理活性既知物質 4572 化合物を用いた 120 万データポイントを超える大規模併用スクリーニングを実施した。

本発表では大規模併用スクリーニング時に発生したデータ解析に関する課題に Genedata 社の Screener Combination extension を活用した事例を紹介する。本ソフトを用いることで課題を解決し、解析の効率化および多角的な評価を実現することができた。また、本ソフトを用いた大規模併用スクリーニングの解析結果についても概要を紹介する。

A32. Development of Chemical Similarity Search Tool for Hit-Expansion Research

渡部 敏明、藤井 正哉、竹内 考輔（第一三共株式会社）

化合物の 3D 構造検索は 2D のみに頼るよりも多くの利点があると考えられる。本研究では、化合物 3D 類似性に基づいた検索システムを開発し、2D とは異なる chemical space を探索可能である点を明らかにした。また、活性化化合物を取得可能な 3D 類似度の閾値に関する調査も実施し、目安となる値を見出すことができた。これらの結果より、本システムを用いることで、Hit 周辺化合物をより網羅性高く探索できると考えている。

A33. 忌避構造の深深度と各創薬段階における忌避構造の出現傾向の比較

幸 瞳、本間 光貴（理化学研究所・創薬分子設計基盤ユニット）

創薬において体内動態や人体に悪影響を及ぼす化合物の部分構造は structural alerts（アラート構造群; SA）として定義され、多数報告されている。しかしリード探索やリード化合物設計段階において、各 SA の実際の深深度については創薬化学者の経験や勘によるところが大きい。また化合物合成を専門としない研究者には扱いづらい。そこで本研究では、市販化合物から上市薬に至るまでの各創薬段階の化合物構造を取得し、Lilly MedChemRules、Novartis Institutes for BioMedical Research (NIBR) Substructure Filters といった複数の論文で報告されている SA の出現頻度を網羅的に計算した。このように得られた各創薬段階における SA の出現頻度傾向と、各論文で報告されている SA の深深度の比較結果を報告する。

A34. 生成 AI を用いた論文情報抽出システムの開発と業務への導入

山田 涼太（fuku 株式会社）

昨今の生成 AI の進展は目覚ましく、特に ChatGPT のような大規模言語モデル (LLM) を利用したアプリケーションはビジネスプロセスに革命をもたらしている。ライブラリや API などの開発環境も整い始めており高速なプロトタイピングも可能になったことで、多岐にわたる業界で生成 AI の導入が進みつつある。

研究分野でも「AI 駆動科学」、「バイオ DX」、「ラボラトリーオートメーション」といった文脈で生成 AI を利用してイノベーションを促進する方法が議論されており、実際にプロトタイプを検証している領域が多数存在する。

一方で、プロトタイピングから業務への導入までには、既存業務フローとの接続、定量的評価に基づく改善、テスト、デバッグ、ロギングなど乗り越えなければならないハードルがいくつもある。

本発表では LLM アプリケーションを開発し、業務に導入する際に留意すべき点について実例をもとに解説する。

A35. データ駆動創薬に向けたオントロジー指向アッセイデータベースの構築と活用

松岡 聖二、出井 晶子、吉田 稔（理化学研究所創薬シード化合物探索基盤ユニット、理化学研究所創薬シード化合物探索基盤ユニット、理化学研究所創薬シード化合物探索基盤ユニット）

データ駆動型創薬において活性予測モデルの構築に利用されるデータセットは、限定された化合物セット、アッセイデザイン、検出手法等の組み合わせによって得られたもので、これらに特有の交絡因子が汎用的な構造活性相関モデルの構築を困難にしている。発表者らは BioAssay Ontology 等のオントロジーに基づくアッセイ仕様フォーマット（アッセイカタログ）を設計し、Genedata Screener データベースの活性値にアッセイの属性を関連付けることで、より説明力の高いモデルの構築に適したデータセットの確立に取り組んでいる。アッセイカタログ活用の足がかりとして、データベースの阻害率データとアッセイカタログのタームを用いたエンリッチメント解析を行ったところ、検出手法のタームが濃縮された複数の化合物群が見出された。この解析は化合物のアッセイ干渉および非特異的活性について、メカニズムに関する知見と統計的有意差に基づく定量的な指標を提供する。

A36. 創薬研究を加速する

布村 一人、林 邦忠（大阪大学大学院薬学研究科 附属創薬センター）

大阪大学薬学研究科創薬サイエンス研究支援拠点では、AMED の BINDS 事業として、製薬企業等での研究実績を持つ研究者が、研究のステージに応じた以下の支援（原則無償）を直接実施している。

<1>ライブラリー選択のアドバイス、スクリーニング系の構築支援に加え、複数企業が参画している All Japan 化合物ライブラリー（J-PUBLIC）をはじめとする様々なライブラリーを、各種フォーマットで提供している。<2>がんの術後組織から樹立された初代培養細胞 3D 培養系を用い、化合物の細胞増殖性に対する評価を当拠点で実施し、クラウドファイル共有によりデータやタイムラプス画像を支援依頼者に提供可能である。<3>創薬標的やヒット化合物等についてのグローバル研究状況調査、ヒット化合物からリード化合物への合成展開、化合物の in vitro ADME 評価、in vivo 薬物動態試験、in vivo 安全性評価を実施している。

A37. セルイメージングのための新規プレコート COP マイクロプレート

小西 香菜子、石神 朋広、足達 慧、船山 静香、小浜 千裕、市村 直也（日本ゼオン株式会社）

シクロオレフィンポリマー（COP）は、日本ゼオン株式会社が開発した熱可塑性樹脂である。COP は自家蛍光が少なく、不純物が少ないため、マイクロプレートとして使用する

ことで高精度なデータを取得することが出来る。

また、通常、細胞を培養する際にはプレートへの表面コーティングが必要となるが、コーティング作業はばらつきが大きく、培養結果に影響を与えることが少なくない。今回、当社は接着細胞の培養やアッセイに使用できる新規コーティング材をプレコートした COP マイクロプレートを開発した。新規コーティング材は化学合成材品のため、ロット間の培養結果のバラつきが少なく、室温で 12 カ月以上保存可能となる。また、コーティング材は様々な細胞の培養に適応でき、一例として、神経細胞の培養において、一般的に用いられるポリ-D-リジンコートマイクロプレートと比較して良好な神経突起伸長の傾向を示した。

2023年 ポスター発表

B 有料ポスターの部

B01. WuXi AppTec による DEL を用いた創薬探索研究の支援サービスのご紹介

伊藤 文雄 (WuXi AppTec Japan)

WuXi AppTec ではこれまで 800 億化合物以上の DEL を自社で構築しています。DEL を用いたスクリーニングのサービスとして企業向けの DELpro や DELlight をリリースしており、アカデミア向けとして DELopen をリリースしております。DELopen についてはスクリーニングのためのキットを無償で研究者に提供し、研究者自身の実験室でスクリーニングを実施できるような仕様となっています。DEL スクリーニングによる最近の知見や成果も含めそれぞれのサービスの内容を紹介します。

B02. 創薬探索研究を効率化するためのスクリーニングサービスのご紹介

大森 直樹 (WuXi AppTec Japan)

WuXi AppTec のサービスユニットの一つである WuXi Biology が提供しているスクリーニングサービスをご紹介します。とくにミュンヘンに拠点を置く Crelux が提供しているサービスについてご紹介します。タンパク質の調製や結晶構造解析、クライオ電顕、生物物理学的スクリーニングなど創薬探索研究に必要なツールを用いたサービスの内容を中心にご説明いたします。

B03. ペプチド探索プラットフォームを用いた新規 FGFR アゴニストペプチドの創出

泉田 森、石井 由紀子、佐藤 勝子 (富士フイルム株式会社)

富士フイルムグループでは、mRNA display 技術をベースとした結合性が高い環状ペプチドを新規取得するプラットフォームと、環状ペプチドの構造最適化・活性探索を迅速・広範囲に行うプラットフォームを有しています。これらを用いることで、FGF 受容体に強く結合するペプチドを多数取得し、更なる構造最適化と細胞活性探索により bFGF 同様のアゴニスト活性を有するペプチドを複数種、創出しました。上記プラットフォームを用い、お客様の創薬 (Peptide Drug Conjugate、阻害剤等) や、アフィニティーリガンド開発等を支援する受託サービスを計画中です。

B04. 音響放出質量分析法 (AEMS) を使用した急性期タンパク質バイオマーカーのペプチド濃縮および超ハイスループットペプチド定量

Tetsuo Kokaji(1), Christie L Hunter(1), Bart Van Puyvelde(2),(3), Oliver Wang(3), Maxim Zhgamadze(3), Qin Fu(3), Esthelle Hoedt(3), Maarten Dhaenens(2), Dieter Deforce(2), Jennifer E Van Eyk(3)

((1) SCIEX , (2)ProGenTomics Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology Ghent University, (3)Advanced Clinical Biosystems Research Institute Cedars-Sinai Medical Center)

大規模なコホート（数万から数十万のサンプル）の研究を必要とする疫学研究や集団研究の場合、定量的精度を維持しながらより高いスループット分析を行う戦略が必要です。さまざまな病理学的経路を表す 10 種類の急性期血漿タンパク質バイオマーカーが自動免疫濃縮アッセイ (SISCAPA Assay Technologies) に組み込まれ、各タンパク質を表す標的ペプチドを Echo® MS システム(SCIEX) を使用した音響放出質量分析法によりサンプルあたり 1 ~ 3 秒で再現性のあるペプチド定量が可能であることを示しました。

ここでは、疾患サンプルと COVID に感染したサンプルで構成されるパイロットコホートを、ペプチド濃縮と AEMS の組み合わせワークフローを使用して分析しました。

B05. 1 濃度によるカイネティクスを可能とする、新たなセンサーベーステクノロジー-GCI と waveRAPID 法

廣瀬 雅子（スペクトリス株式会社マルバーン・パナリティカル事業部）

センサーベースのラベルフリーバイオセンシング技術は、創薬スクリーニングの初期段階の手法として確立されている。本ポスターでは、SPR と同様にセンサー表面の屈折率変化を時間依存の位相シフトシグナルとして測定する GCI (グレーティング結合干渉法) と、カイネティクス測定の新コンセプト、waveRAPID 法を紹介する。

GCI はセンサー表面全体を検出することでより高い S/N 比が得られ、より高感度を達成する。また、GCI を搭載する Creoptix WAVEsystem は、溶液の高速トランジションを可能とする独自のマイクロ流路を持ち、高速でカイネティクス情報 ($k_d \cong 10$ -s) が取得可能である。通常のセンサーベースのスクリーニングは複数のステップで実施されるが、waveRAPID 法は 1 濃度のアナライトを時間をコントロールしてパルスインジェクションすることで、1 ステップで結合の有無に加え、アフィニティ、カイネティクス情報も取得可能である。

B06. 肺腺癌スフェロイドを用いた 3 次元創薬スクリーニング

片岡 卓治、宝来 啓史、金原 亘希（浜松ホトニクス株式会社 システム事業部）

CYTOQUBE システムは、浜松ホトニクスが開発したライトシート光学系を用いた新技術「Zyncscan」技術を搭載した3次元サイトメトリーシステムとなります。96,384,1536 マイクロプレートを用いたイメージサイトメトリーを、2次元培養細胞およびスフェロイドやオルガノイドのような3次元培養細胞で実施可能です。

今回は A549 (ヒト肺腺癌細胞) と MRC9 (ヒト肺線維芽細胞) を 384Spheroid Plate (U-bottom) 内の共培養でスフェロイド形状として、抗がん剤の効果を Annexin V-FITC (Apoptosis) と MitoSOX Deep-Red (ミトコンドリアラジカル生成) から解析した結果を紹介します。

B07. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤や hERG trafficking 阻害剤の長期暴露時の影響

久田 素 (1)、布村 一人 (2)、林 邦忠 (2)

((1) 浜松ホトニクス株式会社、(2) 大阪大学大学院薬学研究科)

非臨床試験における催不整脈作用の予測は最重要課題の1つである。近年、薬物誘発性心毒性の予測に有望なツールとしてヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (以下、hiPS 心筋) の利用が広がって来た。薬剤の短期的な薬剤の影響は、催不整脈様のシグナルとして MEA や HTS Ca²⁺スクリーニング装置で検出できるが、抗がん剤候補物質などの長期的な投与にも hiPS 心筋が利用できるかどうかの検討を行った。CDI 社 hiPS 心筋を使用し、Ca²⁺シグナルの検出を指標として抗がん剤と hERG trafficking 阻害剤の影響を短期暴露・長期暴露の条件で比較した。また培地としては血清有り、無しの条件でも測定したのでご報告したい。

B08. 細胞表面の scFv ベースの CAR を検出する抗リンカーモノクローナル抗体の作製と検証

大城 幸紀 (セルシグナリングテクノロジージャパン株式会社)

キメラ抗原受容体 (CAR)-T 細胞療法は、B 細胞悪性腫瘍や多発性骨髄腫の治療に成功している、非常に革新的な免疫療法の 1 つである。この治療法は、新たな腫瘍抗原の標的化と、より持続性の高い細胞の設計に向けて、進化を続けている。この CAR-T 開発パイプラインの様々な段階において、細胞表面の CAR の発現のモニタリングに利用できる、特異性の高い試薬が必要とされており、多くの CAR 検出試薬が市販されている。しかしながら、どれも特異性に欠ける、または抗原特異性の異なる CAR を検出する汎用性を持たないことが課題となっている。ここでは、単鎖可変領域 (scFv) をベースとする CAR に一般的に導入される、2種類のリンカー配列に対するラビットモノクローナル抗体の作製と検証について紹介する。これらの抗体は、細胞表面の CAR の発現の調査に用いることができる、汎用性がある検出試薬として有用である。

B09. ハイコンテンツアナリシスとサンプリングを同時に実現する新たなソリューション

居原田 真史（横河電機株式会社）

Single Cellome™ System SS2000 は共焦点顕微鏡でライブセルイメージングしながらガラスチップにより標的とする細胞や細胞内成分をサンプリングします。インキュベータ環境下での長時間タイムラプス観察や機械学習、ラベルフリー解析も可能です。イメージング解析結果からサンプリング対象を自動で選択することも可能です。薬剤添加後に特異的な挙動を示す細胞のサンプリングや、細胞内の特定の領域をサンプリングすることで薬剤の細胞内局在や代謝レベルを解析することが可能です。特定のオルガネラや癌細胞の隣の細胞を狙うことができるため、未知の細胞機能や病気のメカニズムの解明、バイオマーカー探索などにも貢献します。SS2000 はハイコンテンツアナリシスとサンプリングを同時に実現することで、これまで不可能だった研究を実現します。

B10. 光るタンパク質を使って見る技術

取違 絵理（株式会社理研鼎業）

理化学研究所 宮脇敦史先生の最新技術をご紹介します。

<今なら安価でお試しいただけます。>

■ 『AkaBLI』 非侵襲的に深部を観察。ルシフェラーゼ改変体。

従来の 1~3 桁強いシグナル

■ 『Achilles』 究極的な遺伝子レポーター

超早熟の高輝度蛍光タンパク質。遺伝子発現モニターに。強いデグロンを付加しても光る。

■ 『Fucci』 細胞周期プローブ

生きた細胞の増殖（緑）と分化（赤）を色分け。細胞周期の進行をリアルタイムにモニター。

■ 『mito-SRAI』 ミトコンドリア品質管理の可視化

マイトファジーの定量的解析を可能にする蛍光タンパク質。ライブでも固定組織でも蛍光観察可能。

■ 『StayGold』 褪色しない蛍光タンパク質

非常に明るく極めて褪色しない蛍光タンパク質。過剰発現問題を解決。

高い時間空間分解能で長時間観察が可能。

■ 『Scale』 大規模な蛍光標識構造の三次元再構築

微細構造を保持しながら組織を透明化。

B11. Monitoring cell health at scale in 3D matrix cultures is as easy as in 2D

Martin Engel, Lisa Belfiore, Christine Yee, Nami Kamura, Margareta Sutija and Toru Hattori

(株式会社スクラム/ Inventia Life Science Pty Ltd)

Advanced three dimensional (3D) cell culture models are aiming to address the need for adequate cell-cell and cell-environment interactions to enable biologically relevant processes. While the uptake of simple and complex 3D cultures is growing, the hurdle of collecting rich and meaningful data at scale of such cultures remains. Here, we describe a workflow for generating such advanced cell cultures with the RASTRUM™ platform, and common 2D cell culture assays for their suitability to assess core biochemical functions in medium-high throughput 3D cell cultures.

To establish and validate the workflow, we treated the 3D synthetic hydrogel cultures containing glioblastoma cells (U87), hepatocytoma (HepG2, LX-2), or adenocarcinoma (MCF-7) cells with either the histone deacetylase inhibitor Panobinostat or the tubulin-targeting chemotherapy drug Paclitaxel. We show that physiologically relevant tissue functions can readily be quantified in a high-throughput manner across these different cancer types, and five assay modalities, including high content imaging.

B12. 配向培養によるヒト iPS 細胞由来心筋細胞の成熟化評価と薬剤評価への応用

得能 寿子, 平沼 秀記, 長谷川 明莉, 國富 芳博, 篠塚 啓, 佐塚 文乃

(王子ホールディングス株式会社 イノベーション推進本部 戦略企画部)

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (hiPS-CM) は、心筋細胞シート移植や創薬分野での応用研究が進められている。しかし、現状の hiPS-CM は未成熟な性質をもつと言われており、「細胞の成熟化」が課題である。

当社では、成熟化促進の手段として心筋細胞の配向性に着目し、生体内環境に類似した配向状態を再現する培養基材 (製品名: CellArray-Heart) を開発した。CellArray-Heart は培養容器の底面に微細ストライプ構造を賦形させた製品のため、細胞を配向させることが期待された。

CellArray-Heart で hiPS-CM を培養した結果、細胞の長軸が一方向に揃い、かつ、一方向性の収縮運動が確認された。成熟化の評価として遺伝子発現解析を行ったところ、平面培養と比較して成熟マーカー遺伝子の発現亢進が確認された。また、CellArray-Heart で培養した hiPS-CM を用いて薬剤評価を行ったのでその結果を報告する。

B13. 細胞配列デバイス SIEVEWELL™による細胞の多様性解析

大坂 享史 (東京応化工業株式会社)

in vitro の実験系で用いられる細胞株は、均一な性質を維持しているとみなされる。がん

おいては、患者間での相違のみならず、同一患者内、腫瘍組織内での細胞集団の多様性が知られている。病理組織のみならず正常な組織や臓器においても多様な細胞集団が存在していることは明らかであり、細胞内の解析のみならず、細胞同士の相互作用、細胞環境との作用を空間的・時間的に解析することが必要となっている。細胞株においても、異なる性質の細胞が混在していることは経験的にも知られており、scRNA-seq によって遺伝子発現状態は同一ではないことが報告されている。細胞配列デバイス SIEVEWELL™は、シングルセルを高密度に配列可能なデバイスである。本発表では、細胞株をシングルセルから培養することで、一般的な細胞株においても増殖能やスフェロイド形成能の異なる細胞が混在していることを解析した事例を紹介する。

B14. 細胞整列デバイス SIEVEWELL™を用いた浮遊細胞の蛍光イメージングとハイコンテンツイメージングでの使用

森田 佳歩（東京応化工業株式会社 新事業開発本部）

Cell Painting アッセイは、複数の染色試薬によるハイコンテンツイメージングによって化合物による細胞内小器官の形態変化を評価する表現型スクリーニングである。主として接着細胞を対象とした評価が行われているが、浮遊細胞を用いた例は報告されていない。SIEVEWELL™は高密度に細胞を配列するデバイスであり、細胞格納後にデバイス内で染色が可能である。また、浮遊細胞であってもシングルセルサイズのウェルに格納された状態を維持できることから、イメージングの支障となる細胞の移動や重なりが抑制され、浮遊細胞でも Cell Painting アッセイを実施できると考えられる。本発表では、浮遊細胞を使用して Cell Painting アッセイを行った例を紹介する。

B15. Automation of the organ-on a chip assay: automated culture, imaging and analysis of angiogenesis

Koji Udagawa (1), Angeline Lim (1), Oksana Sirenko (1), Arthur Stok (2), Matthew Delpont (2), Francis Enane (3)

((1) Molecular Devices LLC, (2) Mimetas, (3) Beckman Coulter Life Sciences)

ヒトの生理をより良く模倣する生物学的モデル系が切実に求められています。三次元(3D)細胞モデルや、様々な組織を構築できる Organ-on-a-chip (OoC) は、複雑な生物学的効果、組織構造、機能性の研究に利用されています。OrganoPlate®は、3D マイクロ流路を活用して生細胞の長期培養を可能にする OoC プラットフォームとして開発されました。しかし、3D モデルの複雑性が、研究や薬剤スクリーニングに広く採用されるためのハードルとなっています。

我々は、細胞播種、培地交換、3D 血管系の発達と成長のモニタリングを行なう自動化の方法を開発しました。この方法は化合物の試験と毒性効果の評価を自動化も容易にします。自動化プロセスの例として血管新生アッセイを用いました。この発表では、我々が開発した OoC 培養の自動化、モニタリング、自動細胞解析のワークフローについて述べます。

B16. A robotised 1546 compound screen in a perfused 3D microfluidic angiogenesis assay

Luc Zhang (3), Camilla Soragni(1),(2), Jeroen Heijmans(1), Arthur Stok(1), Sander de Ruiter(1), Johnny Suiker(1), Thomas Olivier(1), Marleen Bokkers(1), Karla Quieroz(1), Chee Ng(1), Paul Vulto(1), Bas Trietsch(1), Jos Joore(1), Henriette Lanz(1)

((1) MIMETAS BV, Biopartner Building 2, J.H. Oortweg 19, Leiden, 2333 CH, The Netherlands, (2)Department of Cardiology, Maastricht University, Universiteitssingel 50 6229 ER Maastricht, The Netherlands, (3) MIMETAS Japan, Tokyo Japan)

Organo on chip は、微小流体技術を活用して生理的関連性を促進する先進技術です。これは薬物開発に影響を与え、動物試験を置き換えることが期待されています。大多数のプラットフォームは、単一のチップや限られた数のチップを持つものが多いため、創薬スクリーニングに適切なスループットないことに見られます。しかし、OrganoPlate は例外で、一枚 384 のプレートに 40 から 96 のチップを持っています。このプレートは自動化画像取得やロボット操作と完全に互換性があります。今回、新しいプラットフォーム、OrganoPlate 3-lane 64 を利用し、1546 の化合物を用いて 3D の血管新生スプラウトアッセイをスクリーニングしました。この技術を利用することで、3D 疾患組織モデルでの早期薬物スクリーニングへの道が開かれました。

B17. 全自動・加熱式マイクロプレートシーラーによるシーリングの信頼性の検証

中嶋 祥人 (サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社 ラボプロダクツ事業部 マーケティング)

マイクロプレートへのシーリングは、多くのウェットラボの研究、検査ワークフローで一般的な手法であり、日常的に行われている操作にも関わらず重要視されることが少ない。その理由として、シーリング自体は特別なスキルが不要で簡単な操作であることが考えられる。一方で、不適切なシーリングはサンプルの損失、不正確な実験や検査結果を引き起こし、時間、コストのロスにつながる可能性がある。今回、シーリングプロセスとシーリング条件の最適化(必要最低限の条件で確実にシーリングする条件の特定)とその信頼性・妥当性を、全自動・加熱式マイクロプレートシーラー Thermo Scientific™ ALPS™ 5000 全自動ヒートシーラーを用いて約 5 カ月間、2,880 枚のマイクロプレートにさまざまな条件でシーリングし検証を行った。本ポスターでは、これらの検証結果と、ALPS5000 と前モデルの全自動ヒ

ートシーラーを比較した仕様や主な特長を紹介する。

B18. 汎用ヒト型ロボット LabDroid「まほろ」による 生命科学実験のロボタライゼーション

松熊 研司（ロボティック・バイオロジー・インスティテュート株式会社）

汎用ヒト型ロボット LabDroid「まほろ」は、人間と同じ2本の腕を有するロボットの周囲に、ピペット、プレート、インキュベータ、遠心分離機等の実験機器を配置したシステムである。ヒトが使う道具をロボットがそのまま使うため専用機械の開発が不要で、また GUI アプリによりロボットの知識や操作経験がなくても利用可能という特長を有している。

「まほろ」によって、熟練者の技術と経験をロボットに移し、数値化・可視化することが可能になる。続いて数値化した実験プロトコルやパラメータを最適化することで、熟練者を超える高精度・高再現性を実現できる。さらに最適化した実験プロトコルを複数拠点で再現・共有化することにより、抜本的な実験生産性の向上と新たな価値創造をもたらす（＝ロボタライゼーション）。本発表では「まほろ」適用事例と、その価値を多くの方にご利用頂くための取り組み「ロボットシェアリング」についても紹介する。

B19. Automation of Cold Chain Infrastructure Provides Benefits to Time Efficiencies, Documentation Rigor, and Sample Quality for Cryogenic Sample Management Workflows

渡邊 悟史（アゼンタ株式会社）

製造時の様々な自動化は、高度な治療薬開発プロセスにおいて重要な要素です。自動化されたソリューションは手動ソリューションに対してコストが高いとみなされることが多いため、これまでコールドチェーンインフラの自動化はあまり行われてきませんでした。しかし、コールドチェーンプロセスの自動化を選択したグループは、作業時間の効率化とプロセスの厳格さという形で実際のメリットを実証しています。この研究では、自動生体試料凍結保存システムを使用した場合の効果を、手動ソリューションと比較して、作業時間の短縮と1か月保管後のサンプル品質の状態を指標に定量化しました。作業時間を収集し、凍結融解サイクルの繰り返しが与える影響について、解凍後のサンプルを比較検討しました。その結果、自動化活用における時間、データの精度、サンプル品質の明らかな向上は実現可能で、自動化への投資メリットとして考慮される必要があると示唆されました。

B20. ヒト生体試料の活用支援

古田 政晶（株式会社ファイセル）

医薬品開発は、多額の費用を要することから、開発の成功率向上が課題である。そのため、

非臨床の段階から臨床を見据え、早い段階でヒト生体試料を用いて創薬シーズの有効性評価を行うことができれば、課題解決の近道と考えられている。また、動物愛護や開発速度向上を目的に、非臨床の段階において、実験動物の代わりにヒト生体試料を積極的に活用するケースも増えてきている。そのような状況の中、近年国内において高品質かつ臨床情報が充実したヒト生体試料を提供できるインフラ整備が進み、高品質なヒト生体試料を入手しやすくなってきている。

弊社は、創薬シーズの有効性評価のための貴重なヒト生体試料を、専用のクラウドシステムを用い高品質にて保管管理し、必要な時にお届けすることができる。弊社の保管管理施設は、バックアップ電源や補助冷却装置を備え、保管容器内の温度モニタリングも実施し、自然災害への対策も万全で、安心・安全の施設である。

B21. RPA 対応 高速質量分析定量ソフトウェア Cascade

萬年 一斗、多田 一風太、金澤 光洋、荻原 淳（ライフイクス株式会社）

ロボット技術の発展により、ハイスループットスクリーニング（HTS）におけるサンプル測定効率が目まぐるしく向上しており、自動で多くの測定データを取得できるようになっている。その一方で分析を終えた後のデータ解析においては、それ以外の工程が人の介入無しで処理が進んでいくのに対し、人が目視で結果を確認するため律速となっていることが大きな課題である。

本発表では、質量分析結果データを元に高速に定量解析ができるソフトウェア Cascade を紹介する。このソフトウェアは、RapidFire や LDTD などの高速分析に対応しているだけでなく、質量分析の測定モード（SIM, MRM, Scan）を問わず高速にピーク検出を行うことができる。また質量分析終了時にコマンドを呼び出すことでデータ解析を行い、その解析結果のレポート作成までを自動で行うことが可能であるため、HTS 全体のスループットの向上に寄与できるものとしてここに紹介する。

B22. データ解析を含めたアッセイプロセス全体の完全自動化

川合 茉利奈（ジーンデータ株式会社）

創薬研究開発において、自動化により実験のスループット性が向上しアッセイ頻度が増加している一方で、解析作業は依然として手作業が中心である。本ポスターでは、Roche 社が Genedata のソリューションを用いて、低スループットアッセイの解析自動化に成功した事例を紹介する。細菌増殖阻害アッセイでは、指数増殖期の中間点の測定値から用量反応曲線を導き出し、異なる培地条件での効力比を計算する。これまで Roche 社は、装置付属のソフトウェアや電子実験ノートなど複数のツールを跨がり、これらの解析を手作業で行っていた。Genedata Screener を導入することで、装置から出力されたデータを自動で取り込み、

一貫した基準で解析し、結果をワンクリックでデータウェアハウスに転送するワークフローを構築した。これにより、アッセイプロセス全体の自動化を実現し、データ処理や品質管理の大幅な時間削減、およびデータ品質と結果の堅牢性向上に成功した。

B23. 多様なモダリティのスクリーニングデータの CDD Vault による効率的な管理と活用
篠崎 康裕、福田 智美（株式会社モルシス）

CDD Vault は、低分子化合物・ペプチド・オリゴヌクレオチド・混合物や複合体などの多様なモダリティの創薬研究において利用できる、サンプル情報の管理、電子実験ノート、アッセイの情報と結果データの管理、解析・可視化の機能を備えたクラウドシステムです。登録されたデータはリアルタイムに共有できる一方で、不正アクセスや紛失からは保護されます。電子実験ノートでは、アッセイ実験を柔軟に記録し、データファイルなども散逸しないように統合管理できます。スクリーニングの結果を登録してサンプル情報と関連付け、解析・可視化に活用できます。

本ポスターでは、スクリーニングの流れに沿った CDD Vault によるデータの登録の活用と、スクリーニングデータの管理での CDD Vault の活用事例を紹介します。

B24. 研究のアイデアをカタチに、まずは実験で試してみる試作から量産まで対応！
八木 正敏（シーエステック株式会社営業部）

ハイスループット化を目指すための、プレートタイプのセルストレーナーなど、特注での試作対応が可能です。

精密打ち抜き加工技術、フィルム貼り合わせ加工技術、レーザー微細加工技術を活かし、ライフサイエンスで使用されるチップや微細加工を要するものなど、幅広くお客様のご要望に合わせてご提案することが可能です。1個の試作から、量産まで見据えた材料提案も可能。特に細胞培養に関するプレートや、診断・分析に使用されるマイクロ流路に関しては、様々なフィルム加工の組み合わせで、お客様のご要望に沿った製品のご提案が可能です。工場は、ISO クラス 1 のスーパークリーンルームで医療分野に対応。