

## 2024年 ポスター発表

### A 学術ポスターの部

#### A01. Seeds-Hub：基礎研究の力をイノベーションへと導くプラットフォームの構築

鈴木 忍（京都大学 成長戦略本部 統括事業部 イノベーション領域）

未知の領域を解明し、革新的な知見を創出する基礎研究はイノベーションの起点である。しかし、不確実性が高く、短期的な収益が見込めない基礎研究への投資は敬遠されがちで、資金や人材の長期的な確保が難しいことから、新たな知見の創出が困難となり、さらなる資金難に陥るという悪循環が生じている。若手研究者にとっても安定したキャリアパスを築くのが難しいため、若手人材の確保も困難になっている。

この悪循環を断ち切り、次世代の研究者が安心して研究に専念できる環境を整備するために「Seeds-Hub」を創成した。「Seeds-Hub」は、産官学のつながりを強化することで日本における基礎研究の持続的発展と革新を支え、さらに研究成果が実社会で活用されるプロセスを加速させてイノベーションを促進することを目的としている。

Seeds-Hub を通じ、基礎研究の可能性を社会に示し、大学や研究機関と産業界を橋渡しすることで、イノベーションの早期実現を目指す。

#### A02. HTS に活用可能な公的化合物ライブラリー

布村 一人、林 邦忠、坂本 潤一（大阪大学）

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、HTS に活用可能な公的化合物ライブラリー（約 14 万化合物）を構築・提供している。

アカデミア・企業を問わず利用可能なライブラリーとして【市販化合物：約 6 万化合物】【大阪大学オリジナル化合物：約 2 千 5 百化合物】、アカデミアのみが利用可能なライブラリーとして【J-PUBLIC 化合物：約 1 万化合物】【製薬企業オリジナル化合物：約 6 万 7 千化合物】で構成されている。J-PUBLIC 化合物については、ヒット化合物について J-PUBLIC 所有の 44 万化合物を用いた類縁体検索が可能であり、SAR 取得などその後の創薬研究展開に有用な情報を得ることも可能である。各ライブラリーの特徴や構造開示・権利化条件、新たに導入した自動倉庫による管理・運用について紹介する。

#### A03. 光架橋型 NC-DEL を用いたセレクション法の開発と応用

南谷 武志、田邊雅子、御領憲治、奥村薫、猪鼻岳彦、伊藤晋、竈浦政宏、林田潤、加門淳司（日産化学株式会社）

DNA コード化ライブラリ (DEL) は膨大な化合物群から低コストで迅速にヒット化合物の同定が可能な手法である。DEL の検出感度を大きく向上させる方法として光架橋型 DEL が報告されているが、数億化合物の大規模 DEL への応用は報告されていない。このような中、弊社独自技術で構築した数億規模の NC-DEL から光架橋基側にも DNA コードが導入された光架橋型 NC-DEL への変換手法を見出した。まず、ウラシルを導入した弊社独自のヘアピン型ヘッドピースを用いて 2 億規模の NC-DEL を構築し、UDG によって一本鎖 DEL に変換後、光架橋プライマーの導入により光架橋型 NC-DEL を構築した。光架橋型 NC-DEL は、変性を伴う強い洗浄が可能で、通常のセレクションでは認められない新たなヒット化合物を同定するに至った。さらに、本手法は生細胞やライゼートを用いたセレクションにも適用可能であり、従来の DEL の手法と比べて拡張性の高い手法であることが示唆された。

#### **A04. 新規コート剤を塗布した細胞イメージング用 COP マイクロプレート**

小田切 楓、石神朋広、奥田尚志、小西香菜子、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独自開発した熱可塑性樹脂であり、COP を用いたマイクロプレートは優れた平坦性、低い自家蛍光性を有することから、より鮮明な画像を短時間で取得することが可能である。

従来、マイクロプレートで細胞培養を実施するためには表面をコーティングする必要があるが、作業の煩雑さ、コーティング間のばらつきが懸念されている。

そこで当社は細胞培養およびイメージングに使用できる新規コート剤を塗布した細胞イメージング用 COP マイクロプレートを開発した。本プレートはコート済みであるため煩雑な実験準備作業を省略できる。また新規コート剤は化学合成品であるため、ロット間のばらつきが少なく、室温で 1 年以上保管可能である。今回は複数の細胞種・アッセイについて、本プレートと既存の細胞培養容器と比較し、鮮明な細胞画像を取得できた実施例を報告する。

#### **A05. ヒト iPS 心筋細胞のアクチンフィラメントイメージングによる抗がん剤心毒性の評価**

早乙女 俊樹 (日本毛織株式会社)、澤田 光平 (一般社団法人日本薬理評価機構)

#### **A06. iPSC 由来神経細胞の 384 ウェルプレートを用いたスパイン形成解析**

和田 唯奈、中尾美翔、狭間徹、中島鈴佳、矢本梨恵、林和花、細谷俊彦 (株式会社リコー)

人工多能性幹細胞 (iPSC) 由来神経細胞は疾患モデリングや創薬ツールとして大きな期待が寄せられている。しかし、ヒト iPSC 由来神経細胞ではシナプス成熟が限られており、げっ歯類ニューロンと比較して細胞ベースのアッセイでの使用が困難であることが問題であった。本研究では、転写因子による iPSC 分化誘導により得られた神経細胞が 384 ウェルプレートにて培養後 70~80 日でスパイン形成とシナプス成熟を示すことを明らかにした。スパイン、シナプス形成はポストシナプスマーカーであるドレブリン、プレシナプスマーカーであるシナプシンの免疫染色画像からその局在を定量的に検出、解析することで確立した。これらの結果は、成熟したヒト iPSC 由来神経細胞を用いたヒトの脳機能や認知機能に関するアッセイ系開発の可能性を示唆するものである。

#### **A07. 蛋白質結晶化スクリーニングにおける汎用分注装置の多様な活用**

梅名 泰史 (名古屋大学)

#### **A08. 液体分注モジュールの開発事例とその応用**

ベッラ ファトナ ヌル アニシャ、内藤 建 (contributed equally) (高砂電気工業株式会社)

当社は微量な流体制御に適したバルブやポンプなどの流体制御デバイスの開発・製造・販売に取り組んできており、しばしばそれらを組み合わせたカスタム制御ユニットで装置メーカーや研究者のニーズに対応してきた。今回はその過程で生まれた要素技術を組み合わせスクリーニングで汎用されている試薬の分注機能を実現・当社内の基礎研究に適用した。

液量の分注はスクリーニングにおけるマルチウエルプレートへの検体、試薬などの分注として各種装置に実装されてきているが、その機能実現に用いられている要素技術を観察してみると、分注部への流体の充填、液体の加圧、定量、吐出というサイクルが繰り返されている。当社では微少領域の圧力自動制御と流量センサを用いた小型分注ユニットそれぞれを機能ユニットとして開発してきたので、それらを PC の汎用シーケンスソフトからコマンド制御して比較的高速な任意液量の分注機能を開発した。

今回は、実現した任意液量の分注機能の使用感、精度、安定性などの評価結果と、これを用いて当社技術開発のうちの小型液量監視モジュールの機能評価に適用したので報告する。

#### **A09. 自動化システムを用いた血液がん薬剤感受性試験の取り組みについて**

辻 隼人(1,2)、柿沼 秀明(1,2)、高間 義晴(1,2)、キョウ 博(1)、木村 恭将(1)、田之村 秀樹(1)、小森 宏信(1,2)、岡本 敦之(1)、川畑 公人(2)、井元 清哉(2)、高橋 聡(2)  
(1: 第一三共株式会社、2: 東京大学医科学研究所)

我々は、東京大学医科学研究所 臨床精密研究基盤社会連携研究部門において、精密医療 (Precision Medicine) 発展のため、臨床検体を用いた薬剤感受性試験とマルチオミクス解析を含む網羅的な研究を行い、疾患理解と新規治療法創出を目指しています。今回は、自動化システムを用いた ex vivo 薬剤感受性試験について、急性骨髄性白血病 (AML) 患者由来単核球細胞を用いたフローサイトメトリー解析を例に紹介します。24 種類の化合物を事前に微量分注した 384 ウェルプレートに単核球細胞を播種後、3 日間または 6 日間培養し、Green Button Go を用いた自動化システムでアッセイを実施しました。個別の化合物について臨床検体ごとに IC50 値を計算したところ、AML 患者間で感受性の高低が認められました。今後、臨床検体数を増やしデータ解析を進め、臨床経過およびマルチオミクス解析結果と統合的に検討することで、精密医療および新規治療法創出のための新たな知見を蓄積していきます。

#### **A10. ヒト間葉系幹細胞の培養安定化に向けた細胞接種方法の開発**

高野 温(1, 2, 3)、張本 乾一(2, 3, 4) 紀ノ岡 正博(2, 3) 幡多 徳彦(1, 2, 3) (1: ローツェライフサイエンス株式会社 研究開発部, 2: 大阪大学大学院 工学研究科, 3: 大阪大学大学院 工学研究科 細胞製造コトづくり拠点, 4: ローツェ株式会社)

#### **A11. 自動培養装置を用いた iPS 細胞由来肥大軟骨細胞の誘導 技術的側面から**

太田 章、川井俊介、Pretemer Yan、西尾恵、永田さなえ、布施広光、山岸幸子、戸口田 淳也 (京都大学 iPS 細胞研究所、アステラス製薬株式会社)

iPS 細胞から肥大軟骨細胞への誘導法が開発された (Stem Cell Rep. 2021 16 610)。この報告では、iPS 細胞から誘導した前駆細胞を 96 穴 U 底プレートに播種し、形成された細胞塊を 14 日目に 10 cm ディッシュに移しさらに 42 日培養し肥大軟骨細胞を得た。前駆細胞以降の誘導過程を自動化することを試み、その過程で出てきた課題を解決し自動化に成功し報告した (SLAS Technol. 2023 28 433-441.)。所有する自動システムではディッシュを扱えないので 96 穴 U 底プレートで培養を続けることにした。搬送の課題: プレートのふたを戻すときはまらない事象が発生した。培地交換時の課題: ①吸引や突刺等により細胞塊を失った。②細胞塊あたりの培地量が少ないため、14 日以降毎日培地交換する必要があった。③毎日成長因子を添加する必要となった。④成長因子を保存し分注できるようなシステムにあった Labware が必要だった。これらの課題を Biomek software とその VBScript 実行機能と Utility (Pipetting template、Labware Type Editor) などを活用し解決した。

#### **A12. 新規 CAR-T 細胞創出をめざしたハイスループット評価システムの開発**

山下 拓也、大熊敦史、川良毅人、石田義人、吉田啓、久田昇二、半澤宏子、武田志津  
(株式会社日立製作所)

キメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞療法は、B 細胞性腫瘍をはじめとする一部の血液がんへの治療法として優れた有効性を示している。しかしながら、現行の CAR-T 細胞療法には特定のがん種への薬効不足や細胞の疲弊による再発など、克服すべき課題もある。これらを克服した CAR-T 細胞を得るためには、多様な CAR 遺伝子をデザインし、それを評価し選別する必要がある。しかしながら、細胞傷害活性の評価を含む自動化は達成できていなかったため、評価できる CAR 遺伝子コンストラクト数に制限があることが課題であった。

そこで本研究では、CAR-T 細胞の標的がん細胞に対する細胞傷害活性 (短期・長期) 評価の自動化システムを確立した。その結果、アッセイの終夜稼働が可能となり、手動に比べ約 4.6 倍のスループットの向上が達成できた。アッセイ評価指標 ( $Z' \cdot S/B$ ) も手動以上の精度となり、信頼性の高い自動化システムであることも確認できた。これにより CAR-T 細胞の 8 ラウンド以上のシリアルキリングアッセイも可能となり、臨床での有効性につながる指標である CAR-T 細胞の細胞傷害活性の持続性も評価できた。

#### **A13. 多種ニーズに応える細胞株自動継代システムの導入**

井出 裕介 (株式会社中外医科学研究所)

新薬開発には細胞株を用いた様々な実験が行われており、特に非臨床研究においては多種の細胞株を用いた実験のニーズが多い。我々の組織でも 40 種類以上の細胞株を日常的に取り扱っているため、多くの細胞株をより効率的にハンドリングすることが求められている。また、再現性の高い細胞実験を実施するためには、品質において均一性の高い細胞株を準備することが必須であり、継代操作等によって生じる人間差の低減も必要になる。これらの課題を改善し、高品質な細胞株を生産性高く準備するために継代・培養の自動化を検討した。多種の細胞株を継代するために、各細胞株に合わせた継代条件の設定を可能とし、細胞観察から継代判断・培地準備・細胞継代を全自動で実施出来る自動化システムを導入したので、主な仕様・特徴を報告する。

なお、本システムはマイクロニクス株式会社と株式会社ニコンに製作を依頼した。

#### **A14. HD-CMOS-MEA を用いた急性脳スライスの周波数解析による化合物評価**

高橋 紘翔、鈴木郁郎 (東北工業大学)

急性脳スライスを使用した化合物評価は、その作用・毒性機序解明や生体に及ぼす影響を予測・理解するために不可欠です。しかし、従来の計測法では局所的な計測であるため

脳スライス全域を同時計測し、脳活動の全貌を把握することは困難でした。そこで、私たちは 236,880 電極を有する高密度 CMOS-MEA を用いることで急性脳スライスの大規模計測を可能としました。本研究では高密度電極による脳スライスの電気イメージングから脳部位を分類する手法を開発しました。さらに、周波数解析を実施し、脳部位ごとの特徴を見出すことで、脳活動の周波数特性に基づく化合物評価法の構築を検討しました。カルバコールへの暴露によるコリン作動性の脳領域特異的な活動を海馬及び大脳皮質について議論します。これらの結果は化合物評価、脳回路のメカニズム、創薬開発の更なる理解をもたらします。

#### **A15. A novel microphysiological system for assessment of drug-induced neuropathy using human iPSC-derived neurons with morphological deep learning**

韓 笑波（東北工業大学）

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a major common adverse event associated with neurological abnormalities, while an accurate assessment is essential to improve knowledge about CIPN incidence. Microphysiological system (MPS) is an in vitro culture technology that reproduces the physiological microenvironment and functionality of humans, and is expected to be applied for evaluating drug efficiency/toxicity. In this study, an in vitro MPS device was developed for compartmentalized co-culture of different types of neurons, and drug-induced neurotoxicity was measured by morphological analysis. This MPS device could separate the cell body and neurites, so that elongated neurites morphology can be analyzed alone. COP (Cyclo olefin polymer), which has excellent observability and low drug adsorption, is used as the resin material, and the bottom surface is created thin and flat enough for a clear view by microscope. Next, human iPSC derived sensory neurons were cultured in the device coated with Poly-L-lysine and Laminin. After culturing with a specific medium containing insulin, neurites grew sufficiently to occupy almost the whole microfluidic channel area, and the axon elongated unidirectional along the horizontal direction. Successful culture of sensory neurons with separating neurites growth were achieved in the MPS for longer than 8 weeks. After administration of several typical anti-cancer drugs, peripheral neurotoxicity was predicted by a deep learning AI trained with morphological image datasets on both soma and axonal area. After training, AIs were capable of accurately detecting the peripheral neurotoxicity of compounds at low concentrations and within 24 h post exposure. By integrating the results from both soma and axonal AIs, it became feasible to predict the MoA of compounds that induce CIPN.

#### **A16. HD-CMOS MEA 計測による心毒性検出と作用機序予測法の構築**

永福 菜美、松田 直毅 石橋 勇人 鈴木 郁郎（東北工業大学）

ヒト iPS 心筋細胞を用いた in vitro MEA 試験法は動物実験を代替する方法として期待されているが、多岐にわたる心毒性検出の精度にはいまだ難点がある。

本研究では、新しい評価指標として伝播速度と伝播パターンに着目した評価手法の構築を目的とし、24 万電極 HD-CMOS-MEA を用いてヒト iPS 心筋細胞の計測を行った。HD-CMOS-MEA 計測により、拍動の起始点や伝播方向を正確に検出することができた。伝播速度、伝播パターンの変化から導出される新規パラメータに基づいた解析の結果、化合物ごとに用量依存的な差異を検出することができた。また、化合物を作用機序ごとに分類することができた。

HD-CMOS-MEA を使用した心毒性評価法は、新規パラメータに基づいてこれまで検出不可能だった心毒性リスクを検出でき、作用機序の予測も可能であることから、新たな評価法となることが期待される。

#### **A17. 培養神経細胞の Ca オシレーション解析による発達神経毒性評価法の検討**

石橋 勇人、久田 素、永福 菜美、鈴木 郁郎（東北工業大学、浜松ホトニクス株式会社）

胎児期や出生後の化学物質への暴露により神経系の構造や機能の成熟を障害する発達神経毒性は、子供の自閉症や発達障害の増加との関連が言及されており、早急なリスク管理が喫緊の課題となっている。人が化学物質を直接摂取する要因の 1 つである農薬においても発達神経毒性の評価が求められているが、試験コスト、動物実験の倫理的問題、ヒトとの種差による不確実性などの問題がある。本研究では、試験コストを抑えたハイスループットな評価が可能である培養神経細胞の Ca オシレーション計測による発達神経毒性評価法を検討した。神経細胞に播種直後から約 40 種類の発達毒性が疑われる農薬関連化合物を長期暴露し、Ca オシレーションから算出された解析パラメータを指標にすることで、発達期にかかる神経機能への影響を評価した。解析の結果、約 8 割の化合物で神経機能への影響が認められ、高感度に発達神経毒性を検出できる評価法であることが示唆された。

#### **A18. 機械学習を用いたヒト iPS ニューロンの MEA 計測における神経毒性評価法の開発**

松田 直毅、永福菜美、石橋勇人、鈴木郁郎（東北工業大学）

本研究では化学物質の神経毒性評価における動物実験を代替する in vitro 試験法の 1 つとして、平面微小電極アレイ (MEA) によるヒト iPS ニューロンを用いた神経毒性評価法の構築を目的とした。MEA 上に培養したヒト iPS 細胞から作用機序の異なる 10 種類の殺虫剤と 4 種類の陰性化合物の用量依存的なデータを取得し、ラスタープロット画像および、バーストパラメータの機械学習による毒性・作用機序予測法を開発した。パラメータ

を学習した SVM は、7 種類の化合物において濃度依存的なリスク上昇を検出した。ラストプロット画像を学習した AI は 10 種類の殺虫剤と 4 種類の陰性化合物の毒性判定に成功し、未学習化合物の毒性判定と作用機序予測に成功した。本研究で実施した機械学習を用いたヒト iPS ニューロンにおける神経毒性評価法はヒト神経に対する毒性を評価する方法として有効であり、動物実験を代替する化学物質の in vitro 神経毒性試験法の 1 つとして期待される。

#### **A19. Pooled compound screening using DNA barcoding and Ghost Cytometry**

安 瑜利 (ThinkCyte Inc.)、横川 寛 (Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社)

We introduce a new approach to pooled phenotypic screening by combining ThinkCyte's AI-enabled cell sorter (VisionSortR) powered by Ghost CytometryR (GC) technology with DNA barcoding. VisionSort is developed based on our fluorescence and label-free machine learning-driven flow cytometry approach that analyzes cellular morphological information. For validation of novel phenotypic screening using GC technology, we conducted pooled compound screening to identify novel small molecules against nonalcoholic steatohepatitis (NASH) using a selected compound library. Here, we will show the common and different targets of hit compounds from the two approaches and discuss the capability of our new screening platform using VisionSort to identify novel drug targets that could not be found by conventional methods.

#### **A20. Rotatable SPR によるハイスループット測定**

大城 理志 (ブルカージャパン株式会社)

8x8=64 か所のセンサースポットから構成され、水平方向および垂直方向にマイクロ流路を切り替えることのできる SPR 装置 (SPR#64) ではセンサースポットの数のみならず、流路の方向の切り替え機能があることで、アプリケーションの幅を広げることが可能となった。今回は、従来の装置では時間を要していた複数のリガンドキャプチャーからアナライトのカイネティクス測定の効率化等の結果を中心に報告する。

#### **A21. 標的タンパク質の非天然状態選択的な阻害剤探索のためのスクリーニング技術の確立とそのカイネティクス解析**

鈴木 空 (1)、梅澤 公二 (2)、古家 岳 (1)、中村 大地 (3)、木村 仁奈子 (1) 山川 真慧 (1)、隅田 有人 (3,4)、丹羽 節 (3,4,5)、細谷 考充 (3,4)、喜井 勲 (1,2) (1: 信州大学大学院農学専攻、2: 信州大学バイオメディカル研究所、3: 理化学研究所 BDR 分



子標的化学研究チーム、4：東京科学大学 IIR 生体材料工学研究所、5：九州大学大学院薬学研究院)

我々は標的タンパク質からの解離が遅い低分子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。以前の研究で我々は、神経疾患関連リン酸化酵素 DYRK1A の非天然状態と選択的に結合する阻害剤 FINDY を同定した。この FINDY は、DYRK1A タンパク質からの解離が遅いことが実験的・理論的に判明している。一般的に、解離速度の解析には表面プラズモン共鳴法 (SPR) が用いられる。しかし、FINDY が解離するまでの時間は SPR で測定可能な時間を超えており、解離速度の解析は困難であった。本発表では、数理モデルを利用した解析により、DYRK1A タンパク質からの FINDY の解離速度定数を測定した結果について紹介する。また、我々は標的タンパク質の非天然状態に結合する阻害剤を探索するためのスクリーニング法「温度ジャンプ」を開発した。本法を効率的に実施するために開発した専用装置についてもあわせて紹介する。

#### **A22. タンパク質修飾酵素の基質選択性解明のためのスクリーニング手法の開発**

桐山 賢斗、吉村征彦 池田幸樹 ( 京都大学)

#### **A23. Caco-2 細胞を利用した in vitro 膜透過性評価の精緻化**

鶴田 聡志、中川 寛之、東田 敦子、橘 達彦 (株式会社中外医科学研究所、中外製薬株式会社)

医薬品候補化合物の消化管膜透過性は臨床薬物動態を予測するうえで重要であり、創薬初期段階からスクリーニングが行われている。弊社では、ヒト結腸がん由来細胞株である Caco-2 細胞を用いた双方向膜透過性評価系を構築し、基底膜側からの膜透過係数 (Papp BA) を頂端膜側からの膜透過係数 (Papp AB) で除した Efflux ratio (ER) を求めることで薬物排出トランスポーター基質性を評価してきた。その過程で、受動拡散型化合物であるにもかかわらず、ER が 1 より著しく低い化合物群が見いだされた。そこで、上記化合物群の ER 低値について機序を考察するとともに、自動分注機のメソッド改良を行った。その結果、静置条件における非攪拌水層を仮定すると、Papp BA 低下に伴う ER 低下を説明できることが示唆された。また、非攪拌水層を攪拌するようなメソッド改良により、Papp BA 上昇に伴う ER 上昇が認められた。

#### **A24. P-gp 阻害評価におけるプローブ基質依存性に関する検討**

大関 克弥 (1)、三家本 雅樹 (1)、野崎 芳胤 (2) (1：株式会社サンプラネット、2：エーザイ株式会社)

P-gp は主要な薬物排出トランスポーターの一つであり、その阻害により薬物間相互作用 (DDI) の原因となる。これまでに、OATP1B1 などのトランスポーターにおいて、用いるプローブ基質に依存して IC<sub>50</sub> 値が変動することが知られているが、P-gp に関しては報告が乏しい。そこで本研究では、P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞を 96 well セルカルチャーインサートに単層培養し、代表的な P-gp 基質である digoxin、loperamide、quinidine の輸送活性に対する IC<sub>50</sub> 値を 10 種類の阻害剤について比較した。その結果、digoxin において他の基質と比べてやや高めの IC<sub>50</sub> 値が算出される傾向が見られたものの、全体として大きな差は確認されなかった。以上より、少なくともこれら 3 つのプローブ基質を使用した場合には、P-gp 阻害による DDI リスクの見積もりに大きく影響しないと考えられた。

#### **A25. APOE4 遺伝子多型を有するアルツハイマー病患者由来の iPS 神経細胞および iPS アストロサイトの表現型解析**

田中 理恵子、矢本 梨恵、鮫島 達哉、細谷 俊彦 (株式会社リコー)

アルツハイマー病 (AD) は最も患者数の多い認知症であり、全認知症の約 6 割を占める。動物モデルによる AD 表現型の再現には限界があるため、創薬研究に貢献する有用なモデルの開発が望まれる。家族歴のない孤発性 AD においては、アポリタンパク質 E (APOE) 遺伝子のバリエーションである APOE4 が最も強力なリスク因子である。本研究では APOE4 キャリアの AD 患者由来 iPS 神経細胞および iPS アストロサイトにおける表現型を解析した。

神経細胞とアストロサイトの共培養において、神経細胞の生存率は健常株と比較し AD 株で有意に低下した。また、AD 株神経細胞では A $\beta$  産生とタウの蓄積が有意に増加していた。AD 株アストロサイトにおいては細胞内の脂質蓄積の亢進、グルタミン酸取込み能の低下、A $\beta$  取込み能の低下などの表現型がみられた。これらの結果は APOE4 キャリアの AD 患者由来 iPS 細胞より分化した神経細胞とアストロサイトが、創薬スクリーニングにおいて有用なツールであることを示している。

#### **A26. iPS 細胞由来神経細胞を用いたレット症候群モデルにおける表現型解析**

狭間 徹、中尾美翔、矢本梨恵、細谷俊彦 (株式会社リコー)

レット症候群 (RTT) は女兒にのみ発症する進行性の精神・神経疾患であり、自閉症やてんかん、失調性歩行および常同運動を主症状に持つ。X 染色体上のメチル CpG 結合タンパク質 2 (MeCP2) 遺伝子が責任遺伝子であり、多くの場合 de novo 変異が原因である。詳細な疾患メカニズムは不明で根本的な治療法は存在しないため、MeCP2 変異を持つ iPSC 由来細胞を用いた in vitro モデルの創薬研究への応用が期待されている。本研究で

は共培養した神経細胞とアストロサイトの MeCP2 遺伝子をノックダウンすることで RTT モデルを作製し、明視野画像を用いて神経突起長の定量解析を行なった。その結果、MeCP2 遺伝子のノックダウンにより神経突起の萎縮が起きることが示された。さらに、RTT での神経突起伸長促進作用が報告されている BDNF の添加により神経突起の萎縮がレスキューされることを確認した。これらの結果から本モデルは RTT の疾患表現型を再現していることが示唆され、メカニズム解析や創薬スクリーニングに応用できる可能性が示された。

#### **A27. ヘルペスウイルス UL26 プロテアーゼの活性および基質特異性の解析**

小川 健司、市川保恵 吉田稔 小熊圭祐（日本大学生物資源科学部、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）

ヘルペスウイルス UL26 は、N 末端のプロテアーゼ領域と C 末端の足場領域で構成されるタンパク質である。足場領域のみからなる UL26.5 と共にカプシドの足場を形成する。カプシドの形成過程で、足場タンパク質は二か所の開裂部位(R サイトおよび M サイト)でオートプロセッシングを受けて除去される。これは成熟カプシドの形成に必須の事象と考えられている。我々は、独自に開発したプロテアーゼ活性の細胞内評価系「プロテアーゼセンサー」を応用し、馬ヘルペスウイルス 1 型 UL26 プロテアーゼの活性と基質特異性を解析した。野生型 UL26 は、開裂部位配列に対する高いプロテアーゼを示したが、想定不活性型 UL26(S123A)は活性を完全に失い、S123 が活性中心であることが確認された。また、開裂部位の P1 に位置するアラニンに変異を導入すると、活性が著しく低下することから、特異性を決定する重要なアミノ酸であることが示された。

#### **A28. 新規のタンパク質間相互作用検出系 SPICA はウイルス膜融合タンパク質阻害剤候補発見に有用である**

鈴木 聡志 (1)、坂田真史 (1)、中津祐一郎 (1)、畑山靖佳 (1)、西真由子 (1)、白井達也 (1)、西山瑛絵 (2)、平松佳樹 (2)、河治久実 (2)、笹野美奈 (2)、林宏典 (2)、村山和隆 (2)、児玉栄一(2)、薄井友輔 (3,4)、天野陽斗 (4)、黒田実央 (4)、青木啓輔 (3,4)、大石真也 (3,4)、橋本浩一 (5)、森嘉生 (1)、梁明秀(1) (1：国立感染症研究所、2：東北大学、3：京都大学、4：京都薬科大学、5：福島県立医科大学)

ウイルス膜融合タンパク質(FP)はウイルスの細胞侵入に必須であり、創薬標的として注目されている。膜融合の成立には FP 分子内の相互作用による FP の構造変化が必要である。本研究はこの相互作用を独自の検出系「SPICA」においてタンパク質間相互作用を用いて再現し、相互作用における個々のアミノ酸配列の重要性の違いを評価する。これによ

り、重要な複数のアミノ酸配列を特定し、それらの配列を模したペプチド薬剤を FP 阻害剤候補として利用できる。実際に、 $\alpha$  ヘリックス構造同士の相互作用が FP の構造変化を起こす RS ウイルスや新型コロナウイルスへ SPICA を適用し阻害剤候補を見出すことに成功した。現在、 $\beta$  シート構造同士などの複雑な相互作用により FP の構造変化が起きる風疹ウイルスに対し SPICA の適用を進めている。SPICA はアミノ酸配列情報のみから迅速かつ簡便に相互作用を定量できるスクリーニング手法であり、今後さらに幅広いウイルスの FP への応用を期待できる。

#### **A29. ナノケージを利用したタンパク質相互作用の制御と操作**

吉村 柁彦、藤田 大士（京都大学）

#### **A30. 大規模 1 分子イメージングによる新規薬剤スクリーニング**

廣島 通夫、渡邊大介、上田昌宏（大阪大学、理化学研究所）

標的分子に対する薬剤スクリーニングの新しい手法として、蛍光ラベルした個々の分子を直接観測する 1 分子イメージングの大規模計測法を開発した。多くの細胞膜受容体において、リガンドによる活性化が分子レベルでの運動性を低下させることが示されており、本スクリーニングはこの性質を応用している。上皮成長因子受容体（EGFR）を標的分子とし、FDA の承認薬ライブラリを用いて実施したところ、EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤がすべて選択され、手法の有用性が実証された。一方、添加しただけで運動性を低下させる薬剤も選択され、これらは従来法では得られず EGFR 標的薬としても知られていないものの、EGFR 内在化の促進や細胞の生存率低下を引き起こした。本手法は様々な受容体分子に応用でき、標的薬の対象外とされていた化合物が選択されることから、新規の治療薬候補の探索や承認薬のリポジショニングへの応用などが期待される。

#### **A31. SLC トランスポーターを標的とした新規がん治療標的分子および活性化化合物の同時発見法の確立**

樽井 直樹（株式会社 SEEDSUPPLY）

SLC（Solute Carrier）トランスポーターは、アミノ酸、糖、イオン、薬物などを輸送する膜結合タンパク質のファミリーで、多くの生理的プロセスに関与し、異常は代謝疾患、神経疾患、がんに関連する。SLC を標的とした薬物開発は注目されており、本研究では、がん細胞における SLC 発現情報と SLC 結合化合物データを組み合わせることで、新たな治療標的分子と活性化化合物の同時発見法を確立した。SLC 発現情報を基に有望な SLC を特定し、細胞増殖阻害試験により化合物の効果を検証することで、標的分子のバリデーションと化合物選定を同時に行う手法である。本アプローチは、従来の標的選択と化合物ス

クリーニングのプロセスを一体化し、がん治療における効率的な治療標的と治療候補の発見に貢献する可能性がある。

### **A32. バイオバンク・ジャパン (BBJ) 血清サンプルが細胞の表現型に与える影響をオルガネラ多重染色により評価した大規模 *in vitro* スクリーニング**

鷺谷 洋司 (1)、谷川千津 (1)、齋裕美 (1)、タメイティアン (2)、松田浩一 (1,2) (1: 東京大学 新領域創成科学研究科、2: 東京大学医科学研究所)

ヒト血清サンプルの細胞株への影響を評価する以下のような HCS システムを構築した。A549 細胞株に BBJ の血清を添加し、3 日間培養後に Cell Painting の方法に準じて核、ER、ミトコンドリアなどを認識する 5 種の蛍光プローブで細胞を染色し、画像解析により約 400 の feature を取得することで *in vitro* "phenome" のデータを取得した。約 3,000 検体の血清に対する phenome データのクラスター解析により、各血清検体は La、Lb、R の 3 クラスターに分類された。Lb の多くの検体が細胞数増加を示した。一方、R には細胞数減少に加えて細胞面積と核面積の拡大という細胞老化の誘導を示唆する検体が多く含まれていた。今後、HCS により得られた phenome データと他のオミックスデータおよび臨床データとの統合解析により、ゲノムあるいは疾患と phenome を結びつけるエフェクター分子の同定を目指す。

### **A33. HTS による新規 SREBP-1 バインダーの発見**

廣 佳穂里 (東京大学大学院)

脂肪酸生合成の制御因子 SREBP (Sterol regulatory element-binding protein) -1 は、様々な代謝性疾患の発症、増悪化に関与している。しかし SREBP-1 の特異的阻害剤は未開発であり、SREBP-1 の創薬標的分子としての妥当性は不明である。そこで本研究では SREBP-1 特異的阻害剤の開発を目指し、組換えタンパク質を用いて、SREBP-1 バインダーの探索を行った。転写活性に重要な N 末端領域の SREBP-1 (1-198) を精製し、Thermal shift assay により約 3 万化合物から一次スクリーニングを実施した。続いて表面プラズモン共鳴法による選抜を行い、最終的に SREBP-1 (1-198) に対して特異的に結合する 2 化合物を同定した。今後は構造活性相関を評価し、より親和性、特異性の高い化合物を得ることで、SREBP-1 特異的な阻害剤開発の進展が期待される。

### **A34. 銅依存性細胞死 Cuproptosis からの細胞保護を目指した治療薬探索**

本間 拓二郎、杉山 直弘、杉本 篤哉、松永 慎司、富田 修平 (大阪公立大学)

### **A35. 慢性骨髄性白血病関連リン酸化酵素のフォールディング中間体を選択的標的とした新規阻害剤の同定**

山田 夏未 (1)、鈴木 空 (1)、中村 大地 (2)、隅田 ともえ (2,3)、Aurelie Descamps (2)、古家 岳 (1)、深堀 奈苗 (1)、木村 仁奈子 (1)、北田 敏子 (1)、青山 瑞月 (1) 隅田 有人 (2,3)、丹羽 節 (2,3,4)、細谷 孝充 (2,3)、喜井 勲 (1,5)

(1：信州大学大学院農学専攻、2：理化学研究所 BDR 分子標的化学研究チーム 3：東京科学大学 IIR 生体材料工学研究所、4：九州大学大学院薬学研究院 5：信州大学バイオメデカル研究所)

低分子創薬における標的タンパク質の枯渇に対して、我々はタンパク質のフォールディング中間体を新たな創薬標的として提案している。フォールディング中間体とは、ポリペプチドから完成型タンパク質に至るまでの折りたたみ過程で出現する遷移構造を指す。以前の研究で我々は、神経疾患に関連するリン酸化酵素 DYRK1A のフォールディング中間体を選択的に阻害する低分子化合物を同定した。しかしこのような阻害剤は、DYRK1A 以外のタンパク質では同定されていなかった。本研究では、フォールディング中間体を標的とした低分子創薬の拡張を目的として、慢性骨髄性白血病の発症原因であるリン酸化酵素 ABL のフォールディング中間体を選択的に阻害する低分子化合物を同定した。また当該化合物は、白血病モデル細胞株 Ba/F3 において細胞増殖抑制活性を示すことが判明した。本研究は、フォールディング中間体を標的とした低分子創薬がリン酸化酵素一般に対して拡張できることを示唆している。

### **A36. イネの玄米収量を向上させる薬剤の探索**

赤羽根 健生、池田和由、加藤悦子、廣津直樹 (東洋大学 大学院生命科学研究科、理化学研究所 計算科学研究センター、東洋大学 食環境科学部、東洋大学 生命科学部)

### **A37. Thiosulfate sulfurtransferase (TST) 選択的阻害剤の探索**

佐々木 栄太 (1)、川手琢冬(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)

Thiosulfate sulfurtransferase (TST)は、ミトコンドリア内の硫黄代謝に関与する酵素であり、persulfide や polysulfide などの活性硫黄分子の産生や制御にも関わっている。しかしながら、その選択的な阻害剤は報告されていない。そこで本研究は、HTS による TST 選択的な阻害剤の開発を目的とした。まず始めに、硫化水素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を構築し、384 ウェルマイクロプレートと試薬ディスペンサーを用いた化合物の HTS 系を確立した。次に、東京大学創薬機構が保有する約 20 万化合物をスクリーニングし、TST 選択的な阻害剤の探索を行なった。本発表では、一次スクリ

ーニングによって得られた化合物の再現性試験および、異なる硫化水素産生酵素を用いた選択性試験の結果までを報告する。

### A38. qHTS による PFK1 活性化剤の取得

増山 はる菜、若菜 妙子、松岡 聖二、出井 晶子、吉田 稔（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）

解糖系律速酵素の一つであるホスホフルクトキナーゼ 1 (PFK1) の阻害剤は、ミトコンドリア機能の向上に寄与することから、ミトコンドリア病治療への応用が期待できる。一方で PFK1 活性化剤は、PFK1 の機能を研究する上でのツールとしての活用が考えられる。そこで、本研究ではその具体的な作用について検証を行った。

東京大学創薬機構 General A ライブラリーの一部 26,880 化合物を対象に、PFK1 酵素反応由来の ADP 量を指標とする qHTS を実施した。全化合物に対して取得した用量反応曲線から、濃度依存的に PFK1 阻害作用を示す 380 化合物に加えて、PFK1 活性化作用を示唆する 85 化合物を見出した。

取得した PFK1 活性化剤について、示差走査蛍光測定 (nanoDSF) による分子間相互作用解析を行った。サーマルシフトによる PFK1 への結合を確認できた 6 化合物について、Flux Analyzer を使った細胞内代謝解析を行った。その結果、1 化合物で解糖系の指標である ECAR の上昇が認められた。本解析手法によって、PFK1 活性化剤の探索が可能であることが示された。

### A39. 生成された化学構造に対するフィルタリングの検討

幸 瞳、清水祐吾、池田和由、本間光貴（国立研究開発法人理化学研究所）

近年新規構造生成技術の開発とそれを活用した創薬研究がさかんに行われている。生成された化学構造は多種多様であり、アイディアの源として有用である。一方、合成難易度が高く複雑な環構造や部分構造を含んでいたり、化学的安定性や毒性が懸念されたりなど、メディシナルケミストの視点から好ましくない部分構造を含むことがある。今回、複数名のメディシナルケミストの協力を得て、生成された化学構造の好ましさを評価した。これらの評価スコアと合成難易度といったいくつかの分子特徴量との関連性について解析し、どういった分子特徴量が好ましくない化学構造を効率よく除去できるかを検討した。

### A40. 創薬に関わる特許情報を利用した構造発生 AI の構築

清水 祐吾 (1)、大田雅照 (1)、石田祥一 (2)、寺山慧 (2)、大澤匡範 (3)、本間光貴 (1)、池田和由 (1) (1: 国立研究開発法人理化学研究所、2: 横浜市立大学、3: 慶應義塾大学)

近年、医薬品候補分子設計において分子構造発生 AI を用いることで新規化合物の生成や医薬品として望ましい性質を持った化合物の探索、効率的なバーチャルスクリーニング等が可能となってきている。医薬品開発においては化合物の特許取得状況を確認することが知的財産の観点から重要となる。また、特許文書は公知の情報であり、これまで膨大な量の知見がデータとして蓄積されていることから、この情報を AI に活用することは有用であると考えられるが、構造発生 AI ではあまり考慮されてこなかった。本研究では、医薬品関連化合物のデータベースの構築及びこれを用いて化合物の特許取得状況を取得する報酬関数の実装、医薬品関連特許化合物の構造を学習した AI モデルの構築を行い、組み合わせることにより医薬品特許の取得状況を考慮に入れた構造発生を行える AI を構築した。

#### A41. ChemTS による Hit-to-Candidate の再現

米澤 朋起 (1)、大田雅照 (2)、石田祥一 (3)、寺山慧 (3)、本間光貴 (2)、池田和由 (2) (1:慶應義塾大学、2:国立研究開発法人理化学研究所、3:横浜市立大学)

現在、様々な構造生成手法が開発されており、医薬品設計への応用が期待されている。構造生成 AI によって生成された化学構造が創薬に応用できるかどうかを検証するため、構造生成 AI を用いて市販薬や臨床薬の構造生成を試みた。

実践的な検証とするため、ヒット化合物から既承認薬や臨床候補薬への構造展開の再現を目指した。具体的には、ドッキングや 3D 形状類似性による主活性評価と、溶解性、膜透過性、代謝安定性などの物理化学的特性や ADME 特性の予測モデルを組み合わせ、ChemTS による構造生成を行った。

承認薬で HIV 逆転写酵素阻害剤の DORAVIRINE の構造生成を試みたところ、ドッキング、膜透過性、溶解性、代謝安定性を報酬関数として DORAVIRINE 構造が生成されることを確認した。その他、c-Met 阻害剤である TEPOTINIB、JAK1 阻害剤である ABROCITINIB を題材に ChemTS による構造生成を検証した。これらの検証結果から、ChemTS を用いた構造生成の長所と短所を知ることができた。

#### A42. DevOps の実践に基づくアカデミア創薬スクリーニングの研究 DX

松岡 聖二、出井晶子、吉田稔 (国立研究開発法人理化学研究所)

産官学のステークホルダーが協働し、比較的小規模かつ短期のプロジェクトとして進められるアカデミア創薬においては、経営資源の変動に対して柔軟な情報管理が求められる。我々はこれらの仕様要求に加え、新規モダリティやデータ駆動創薬に伴う急速な環境変化に対応するため、情報システムの設計に DevOps と呼ばれる開発と運用を統合したア



アプローチを取り入れている。データベースおよびデータ解析システムの構成は Docker Compose で記述され、ソフトウェアの更新は迅速に所内クラウド HOKUSAI SailingShip の本番環境へ展開される。また、定型レポート作成等の日常的な業務フローを Streamlit を用いて Web アプリケーション化し、部署内で共有している。開発と運用の緊密な連携により、試験的な機能の導入・評価を迅速に行うとともに、利用者のフィードバックをその都度開発に反映することで、実験技術者が情報管理に積極的に参画し、情報処理技術を継続的に習得できる環境を整備している。

#### **A43. 現代の「自動型研究」から、近未来の「自律型研究」への展開：分類・予測型 AI と知的・創造的 AI による創薬研究の違いに関する考察**

湯田 浩太郎（株式会社インシリコデータ）

湯田は 2022 年 CBI 学会大会にて、時代の進化とともに研究スタイルは「自動型研究」と「自律型研究」の二種類に分類されるようになると提案した<sup>1)</sup>。「自動型研究」は定型的で繰り返し型研究を特徴とする。一方で「自律型研究」は非定型、知的・創造的研究業務であり、調査、決定、探索等の高度な内容を有し、正に研究者の専任業務である。

発表時点で、「自動型研究」はコンピュータ支援や機能を活用することが可能だが、「自律型研究」はコンピュータの適用は不可能な内容を有していた。しかし湯田の発表後、2022 年 11 月に ChatGPT の発表があり、「自律型研究」の大部分が AI による支援が可能となった。時代は今後「情報時代」へと発展する。新たな時代の研究業務について様々な観点から検討する。

1. K. Yuta, “Proposal and Outline of the ‘Autonomous Chemistry’ Research”, CBI Annua

## 2024年 ポスター発表

### B 商用ポスターの部

#### B01. ペプチド探索サービス

石井 由紀子（富士フイルム株式会社）

環状ペプチドは標的特異性、組織浸透性、合成適性等の優れた特性を有する新規モダリティとして創薬を中心に注目を集めています。富士フイルムグループでは、お客様のペプチド創薬を加速するための、様々な受託サービスを提供しております。

疾患標的に結合する Hit ペプチドの新規取得においては、mRNA display 技術をベースにしたスクリーニングサービスを提供しております。本サービスでは非天然アミノ酸を含む莫大な数の環状ペプチドライブラリから、標的タンパク質に強固に結合する多種類の Hit ペプチドを取得可能です。

Hit ペプチドの構造最適化・活性探索においては、ペプチド酵素合成技術を用いた迅速・網羅的な評価によって、目的の性能を有する Lead ペプチドの速やかな取得を支援します。

加えて、ペプチドの合成・製造や Dry 技術による構造変換、薬理・毒性評価等の周辺サービスも取り揃えており、当日は実例を含めてご紹介いたします。

#### B02. 生細胞ハイスループットスクリーニングの構築に優れた発蛍光性試薬

関谷 敦志（フナコシ株式会社）

酵素活性測定用の発蛍光性試薬は in vitro における各種阻害剤等の開発において活用されるが、より生理的条件に近い創薬スクリーニングの構築には生細胞レベルで使用できる試薬が期待される。しかし、細胞膜透過性や特異性の観点から生細胞に適用可能な発蛍光性試薬は限定的である。本ポスターでは、当社で商品化したハイスループットスクリーニングへの応用に優れ、生細胞に適用可能な発蛍光性試薬群を提案したい。具体的には薬剤代謝因子であるグルタチオン S 転移酵素（GST）の生細胞内活性を定量的に解析する試薬や、近年創薬での注目度が高い脂質代謝活性の検出に優れた発蛍光性試薬を提示する。これらの発蛍光性試薬は 96 ウェルプレートに播種した生細胞に添加するだけで洗浄不要で測定可能なため、優れたスループット性を誇り、Z'ファクターも十分な値を示すことから生細胞レベルでの創薬リード化合物の探索ツールになることを期待する。

#### B03. SignalStar™ multiplex immunohistochemistry is a flexible spatial technology with fully validated protocols.

阿部 晋也（セルシグナリングテクノロジージャパン株式会社）

マルチプレックス免疫組織化学染色 (mIHC) による空間生物学探究により、疾患の進行中または治療への反応中に腫瘍微小環境 (TME) を形成する細胞の複雑な機能、配置、相互作用を詳しく調べることができます。SignalStar™ Multiplex IHC は、オリゴ標識抗体と蛍光オリゴヌクレオチドのマトリックスを使用して、単一の FFPE 組織内で最大 8 つの標的を増幅する革新的な mIHC アッセイを可能にします。

今回、TME の評価のため、CD11c、SIRP  $\alpha$ 、CD163、CD206、CD68、CD45、HLA-DRA、および Pan-Keratin に対する抗体を用いて SignalStar mIHC を実施しました。また、QuPath を使用して、標的シグナルの頻度と共局在について画像アライメントと定量化を実行しました。その結果、CD206+CD68+CD163+SIRP  $\alpha$ +細胞など、複数のバイオマーカーを発現すると予測された細胞サブセットが適切に特定できました。SignalStar mIHC 技術は、最適化済みのため、時間を要する最適化なしに柔軟性の高いパネル設計を可能にし、TME 内での包括的な免疫細胞の定量化、ならびに高いデータ精度と再現性を提供します。

#### **B04. ハイスループットな心収縮評価系を可能とするゼラチン繊維基材 (Genocel) 開発品のご提案**

宮本 健司 (日本毛織株式会社)

3次元細胞凝集体のスフェロイドは、2次元培養細胞より生体組織の環境を反映し、薬剤評価に適していると考えられる。しかしスフェロイドは密な細胞凝集体であるため、凝集体内部への酸素透過や薬剤、染色試薬等の浸透に課題がある。ゼラチン繊維基材

(Genocel) をパウダー状にして、細胞と複合させ細胞凝集体を作製すると、ゼラチン線維が細胞間に介在することによって、内部まで疎なスフェロイド構造体となる。凝集体内部での細胞生存性や機能が向上する。

iPS 由来心筋細胞と Genocel パウダーを複合させ、疎な凝集体を作製することにより、大きな拍動が得られ、FDSS によるハイスループットな収縮力測定が可能となった。加えて、Isoproterenol や Milrinone 等の陽性変力作用薬による収縮力増強も検出でき、機能的な成熟も期待できる。

本開発品は常温で国内輸送ができ、Ready-to-use で評価可能なことも利点である。今後の開発促進にむけ、ディスカッションを行いたい。

#### **B05. 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、佐塚文乃 (王子ホールディングス株式会社 )

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。

#### **B06. 二次元培養細胞を培養基板上で凍結保存可能な独自ポリマー配合凍結保存液**

菱田 有希子 (日油株式会社研究本部)

本開発品 (POCEROY® CR2-MM1) は、新たな二次元培養細胞の保存方法を提案することが可能な凍結保存液である。

従来方法は、懸濁状態で凍結した細胞をアッセイごとに播種する必要があり、手間や細胞状態のバラツキが生じることが課題とされていた。本開発品では、細胞が接着した状態で緩慢凍結が可能となり、播種状態での大量の保存も可能となるため、上記の課題を解決することができる。さらに、播種状態での一時的な凍結が可能となるため、細胞の培養を中断し、後日再開することができる柔軟な選択肢を提案可能である。これまでに、創薬スクリーニングで一般的に使用される株化細胞やマウスの初代神経細胞等を対象に、96 ウェルプレート上での凍結保存 (-80°C) を実施し、解凍後の細胞生存率や細胞機能、細胞形態の維持を実証した。さらに、本処方を 3D 細胞用に展開するために、スフェロイドでの凍結保存についても評価を行った。

#### **B07. 酸素透過性培養プレート**

宇田 徹 (NOK 株式会社)

ウェルプレートの底面を酸素透過性の高い PDMS 材料としました。これにより酸素透過性に優れた培養プレートを実現しました。好気性細胞など培養効率を高めることが期待できます。また底面をディンプル構造とすることで酸素要求量の多いスフェロイドも効率的に培養することが可能です。

#### **B08. 低温・極低温環境での保管に適した二次元コード付きチューブの検証**

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）

サンプルの長期保管に使われるサンプル保存用チューブには、保存期間中にその特性を変質させることなく安全かつ確実に保存する機能が求められる。数年前、世界的に有名な情報誌に「生命科学の崩壊」と題した記事が掲載され、再現性のない生命科学の研究や論文が多いことが、新しい治療法の開発や探索、その産業発展の遅延を招く要因になると警鐘を鳴らす内容であったことは記憶に新しい。研究内容が再現できない理由はいくつか考えられるが、汚染されたサンプルや品質が低下した不完全なサンプルが実験に用いられたことがその原因の一つと考えられる。

当社では、二次元コード付きチューブを使用して、外部からの汚染やサンプルの蒸発・吸湿を防ぐためのチューブの気密性、外部からの物理的な損傷からサンプルを保護するラックの堅牢性、DNA やタンパク質試料の回収率、RNA 分解の程度について検証を行ったので、これらの検証結果を報告する。

#### **B09. 「iPS 創薬」を促進するヒト iPS 細胞分化技術と細胞機能評価サービス**

塩野入 桃子 (1)、林 和花 (1)、矢本 梨恵 (1)、細谷 俊彦 (1)、Yasaman Chehreghani (2)、Nadia Eckert (2)、Tetsuya Tanaka (2) (1:株式会社リコー、2: Elixirgen Scientific, Inc.)

リコーでは、神経変性疾患・希少疾患などに対する新薬開発の成功確率向上のため、1) 転写因子を用いた独自 iPS 細胞分化誘導技術による「正常及び疾患特異的ヒト iPS 細胞の早期分化誘導」から、2) 「分化細胞の細胞機能評価」に至るまで幅広いサービスを提供している。

本発表では、以下の各種評価事例を紹介する。

- ・2024年7月にリリースした、アルツハイマー病 (AD) 患者のヒト iPS 細胞から分化した興奮性神経細胞 AD パネル (疾患7株、健常者1株) を用いた評価
- ・独自技術によって成熟化したヒト iPSC 由来神経細胞を用いたスパイン形成、MEA アッセイ、遺伝子発現解析評価
- ・MeCP2 遺伝子ノックダウンにより Rett 症候群の病態を模したヒト iPSC 由来神経細胞を用いた神経突起長、カルシウムフラックスアッセイ
- ・ヒト iPSC 由来神経細胞を用いたハイスループットでの MEA およびカルシウムフラックスアッセイ

#### **B10. スクリーニング分野における流体制御技術について**

加藤 里紗 (高砂電気工業株式会社)

当社は創業から 60 年以上、微量な流体制御に適したバルブやポンプなどの流体制御デバイスの開発・製造・販売に取り組んでおり、しばしばそれらを組み合わせたカスタム制御ユニットでメーカーや研究者のニーズに対応してきました。量産品だけではなく開発プロジェクトに対して、設計・実験機や試作機の提案・量産装置の立ち上げまでを視野に入れた、トータルコンサルティングが可能です。

今回はスクリーニング分野に使用実績のある製品や開発品の一部をご紹介します。

紹介製品群①：高価・貴重な試薬の使用に適した小型なバルブユニットや、比較的安価な分注ユニットなど、単体使用も装置への搭載も可能な製品

紹介製品群②：バルブとポンプを 1 台で制御できるコントローラ、ライブセルイメージング研究等に適した培地交換システムなど、実験・研究向きの製品。

### **B11. ピン方式バイオプリンターを用いたパターンニング組織構築**

近江 祥平、小田 淳志 (NTN 株式会社)

バイオプリンターを用いた細胞パターンニングは生体の組織構造を模倣できるため、組織構築に有効な手法である。我々は、一般的な 96/384 ウェルプレートに対して、微量の細胞を高い位置精度で配置できる独自のピン方式バイオプリンターを用いて、細胞とゲルを含有したバイオインクを細胞接着性プレートに塗布し、様々な形状のパターンニング組織を構築した。細胞低接着性プレートに塗布すると、スフェロイドが形成された。さらに異なる市販 iPS 神経細胞(iCellR GlutaNeurons と iCellR GABANeurons)を細胞低接着性プレートに隣接配置することで各細胞のマーカーである vGlut2 と vGAT がスフェロイド内で局在発現したアセンブロイド様組織を構築した。本技術は神経細胞+ミクログリアや、がん細胞+T 細胞、がん細胞+抗がん剤のような複数の細胞や試薬を配置するモデル構築への展開が期待できる。

### **B12. ニューロン培養用に設計されたマイクロ流体デバイスにおける流体分離の改善**

渡邊 真也 (株式会社樋口商会)、Florian LARRAMENDY (NETRI)

MPS のチャンネル間のマイクロチャンネルを使用して細胞体と軸索末端の区画化を可能にするニューロン培養用のマイクロ流体チップの開発。

### **B13. 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**

木原 英治 (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。

#### **B14. ホモジニアスな免疫蛍光細胞染色アッセイの試み**

加藤 なつみ、鈴木 真澄、高木 登紀雄 (浜松ホトニクス株式会社)

CYTOQUBE ライトシートマイクロプレートサイトメータは、ライトシート光学系を用いて得られる3次元情報を活用することで、溶液由来のバックグラウンド蛍光を効果的に除去することが可能です。これにより、細胞を用いた免疫蛍光染色アッセイにおける洗浄操作を省略しても高精度なサイトメトリーを実現することが期待されます。

本発表では、Starousporin 処理後の MCF-7 細胞のアポトーシスを検出するため、Cleaved Caspase 3 抗体を用いて蛍光染色を行った例を紹介します。

従来のアッセイでは蛍光抗体染色時の洗浄により細胞が剥がれる課題がありましたが、CYTOQUBE の機能を用いることで、細胞数の減少を抑えながら信頼性の高い Dose Response カーブの作成が実現しました。CYTOQUBE は、創薬スクリーニングや毒性評価における効率的な解析手段として有用であると考えられます。

#### **B15. 透明化共培養スフェロイドを用いた創薬スクリーニングへの応用**

久田 素、加藤なつみ、鈴木真澄 (浜松ホトニクス株式会社)

これまでに、創薬スクリーニングや毒性・安全性評価における細胞アッセイは主に2次元培養細胞で行われてきましたが、近年では生体内の細胞環境をより正確に模倣するために、スフェロイドなどの3次元培養細胞が用いられています。薬剤添加後の細胞生存率の評価や、細胞組織構造の観察などの目的で、蛍光イメージングがよく使用されますが、スフェロイドのような厚みのあるサンプルでは光の散乱により深部観察が困難といった課題がありました。

本発表では、ScaleViewR-S4 を用いてマトリゲルドーム内の共培養スフェロイドを透明化処理し、CYTOQUBE を用いた蛍光観察精度の改善に寄与するかどうかを検討しました。その結果、透明化処理により深さ 100  $\mu\text{m}$  以上でも鮮明な蛍光像が得られました。

CYTOQUBE を用いた薬効評価では、スフェロイドに透明化処理を施すことで、内部構造をより正確に観察することが可能です。

#### **B16. CYTOQUBE・FDSS を用いたハイスループット In vitro 発達毒性 (DNT) アッセイ** 宝来 啓史 (浜松ホトニクス株式会社)、鈴木 郁郎 (VitroVo Inc.)

発達神経毒性 (DNT) は、胎児期または出生直後に重金属や化学物質に曝露されることで神経系の構造と機能に害を及ぼすもので、近年、子供の発達障害や自閉症の増加に関連していると疑われています。これは緊急に対処すべき問題となっています。

DNT 評価は農薬や農業用化学物質などのさまざまな化学物質に対して必要ですが、試験費用、動物実験に関する倫理的問題、評価方法の未確立、人間との種差による毒性予測精度の不確実性など、複数の問題がありました。これらの問題に対処するために、OECD は昨年、複数の試験を組み合わせた DNT in vitro 試験バッテリーのデータ評価に関する初期勧告を発表しました。

本発表では、3D 細胞サンプルの高速 3D 蛍光測定が可能なライトシートマイクロプレートサイトメーターである CYTOQUBE および FDSS/ $\mu$ CELL (浜松ホトニクス株式会社) を使用して増殖、神経突起の成熟およびシナプス形成を評価、 $\text{Ca}^{2+}$  トランジェントを通じて農薬関連化合物からの用量依存性神経毒性リスクの検出をハイスループットで試みました。

#### **B17. 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。。



## **B18. High-speed compound quality assessment using Acoustic Ejection Mass Spectrometry**

小椋 哲雄、Anuja Bhalkikar、Aaron Stella、Jacob W. McCabe、John Gibbons (SCIEX)

創薬パイプラインは通常、数千から数百万の未知の候補分子を含む薬物ライブラリのスクリーニングから始まります。この分析プロセスの規模の大きさから、化合物の品質評価するための迅速かつ正確な手段が必要です。液体クロマトグラフィーと質量分析および UV (LC-MS/UV) および核磁気共鳴 (NMR) を組み合わせた分析手法は、化合物を正確に評価できる一般的な分析手法ですが、分析の実行時間が比較的長く、高価な重水素化溶媒が必要なため、ハイスループット分析には非効率的です。

ここでは、EchoR MS+ および ZenoTOF 7600 システムの速度を利用して、384 ウェルプレートにアプライされたジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した 45 の化合物を評価しました。分析は正イオンモードと負イオンモードで実行され、質量精度と同位体比パターンに基づいて化合物が評価されました。これらのデータは、このシステムがハイスループットの薬剤候補スクリーニングに理想的なシステムであることを示しています。

## **B19. Artificial Intelligence Automates the Assignment of Biacore SPR and Octet BLI Kinetic Binding Profiles for a Faster Characterization of Lead Series (Amgen 社、AI による Biacore SPR および Octet BLI キネティック結合曲線プロファイルの自動割り当て)**

川合 茉利奈 (1)、Ryan Case (2)、Wei Wang (2)、Qing Chen (2)、Moritz Pfreundschuh (3)、Daniel Siegismund (3)、Juan Florez (3)、Mario Wieser (3)、Stephan Heyse (3)、Stephan Steigele (3) (1: ジーンデータ株式会社、2: Amgen Inc, Thousand Oaks, California、3: Genedata AG, Basel, Switzerland)

Protein and small molecule SPR binding measurements yield time traces of heterogeneous nature which typically need tedious manual review to produce clean results. To reduce this burden, Amgen and Genedata have developed an AI classifier built into Genedata Screener to automate this process.

The classifier was trained on a large ground truth data set containing Biacore SPR and Octet BLI kinetic traces. Based on the shape of the kinetic trace series, it automatically assigns the binding profile to one of four classes: “no binding”, “kinetic”, “steady-state” or “unclear”.

The classifier demonstrates 95% accuracy on new data sets it hasn't been trained on, reliable enough for automating the workflow.

## **B20. コマンドにより自動化を実現する高速質量分析定量ソフトウェア Cascade**

金澤 光洋、萬年 一斗 (ライフィクス株式会社)

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の実効率はロボット技術や機器性能の向上により大幅に改善されてきた。これに伴い、測定データの量やサイズも増大しており、解析作業においても機器同様に効率化が求められている。

この課題に対応するため、質量分析データを基に高速かつ自動で定量解析を行うソフトウェア Cascade を紹介する。本ソフトウェアはあらかじめ解析手順をテンプレートとして設定することで、測定完了後すぐに解析を開始し自動的にレポートを生成することが可能である。

本発表ではコマンド実行による定量解析の自動化がどのようにデータ解析の効率化を実現し、具体的なソリューションを提供するかについて事例を交えて報告する。

## **B21. 測定機器データの電子実験ノートへの自動取り込みによる研究業務の効率化**

篠崎 康裕、福田 智美 (株式会社モルシス)

Sciligence 社製品は、多様な創薬モダリティの情報をシームレスに取り扱うことができる研究情報管理の統合プラットフォームです。電子実験ノートの ELN、サンプルとアッセイデータ管理を行う RegMol、サンプルの在庫管理を行う Inventory、プロジェクト管理とワークフロー機能を持つ PMF、および測定機器のデータを自動的に回収する SDMS などのモジュールで構成されており、これらの機能を連携させることで研究情報を一元管理して、研究業務の効率化を支援します。

ELN と SDMS を連携することで、さまざまな実験の対象サンプルや実験条件などの情報を電子実験ノートに記録しながら、実験機器の測定結果ファイルから、設定条件や測定結果などの指定されたデータを自動的に取り込みます。結果ファイルの回収の手間を省きつつ各測定機器への散在を防いで集中管理し、さらにはデータを書き出す際の誤記を防止することで、研究業務の効率化を促進します。

本ポスターでは ELN と SDMS の概要と事例をご説明します。

## **B22. Illuminating the Path to Innovation: Revvity's High Content Screening Services**

魚住 隆一 (株式会社レビティジャパン)、Joanna Bird, Anna Habryka-Pawlowska, Juliette Fernandez, Krisha Desai, Andrei Smid, Max Blanck, Tim Scales, Lydia Kifle, Josien Levenga, Angelika Foitzik, Alexander Schreiner and David Sorrell (レビティプレクリニカルサービスズ、レビティ)

細胞イメージングの自動化と画像解析を組み合わせたハイコンテツスクリーニング

(HCS) は、疾患研究や創薬プロセスを加速させるための有用なスクリーニング手法として広く活用されています。Revvity は OncoSignature™ 細胞パネル、薬剤併用、機能ゲノ

ミクス、免疫細胞アッセイなど広範な創薬スクリーニング委託サービスをご提供しています。本ポスターでは、同サービスのカスタムアッセイやセルペイティング等の最新の HCS ケーススタディをご紹介します。