

令和5年度運営評議会

A decorative horizontal bar composed of three parallel lines in blue, green, and orange, matching the colors in the NIBIOHN logo.

創薬資源研究支援センター

▶ 背景・社会的意義等

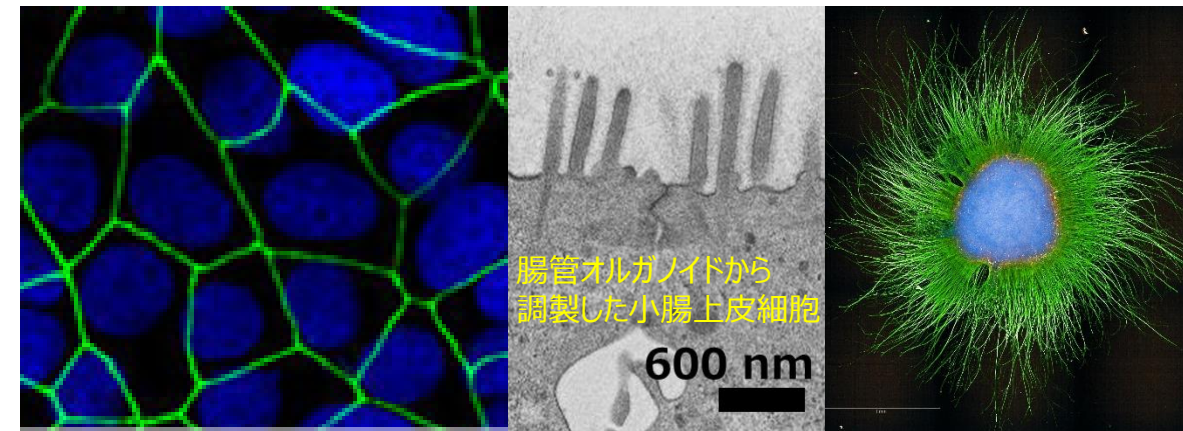
- アンメット・メディカル・ニーズに対して創薬研究を促進するための研究ツールが必要となっている。
- 国内外で、iPS細胞、オルガノイド、ゲノム編集等を用いて新たな創薬研究ツール開発が進められている。
- AI創薬などにおいても、POCを得るために適切なモデルを用いた検証が重要となっている。
- 医薬基盤研・生物資源部門として細胞等の創薬研究ツールの提供実績は国内最高となっている。

▶ 目標・令和5年度実績・成果・課題

- ヒトiPS細胞を用いて in vitro BBBモデルの作製・改良を行い、その機能評価により有用性を検証
- ヒトiPS細胞を用いて腸管オルガノイドを用いた新たな薬剤評価系を構築
- 新規凍結技術の開発によりこれまで不可能であった機能性スフェロイド・オルガノイドの凍結を実現

▶ ポイント

- 入手困難な脳毛細血管内皮細胞の作製技術を開発
- ヒトiPS細胞、オルガノイドを用いた創薬研究ツールを開発
- 機能性細胞の新規凍結開発技術を開発
- 高品質な生物資源提供による創薬研究等の推進を実現



適正な創薬標的探索・検証に必要なモデルの開発を行い、効率的な創薬研究を加速する。

- in vitro評価系の高度化(疾患表現)によるスクリーニング技術開発
- in vivo検証のためのモデル動物作製ならびに創薬支援
- 機能性オルガノイド・組織・細胞による新たな創薬ツールの研究開発
- バンクを中心とした内・外部連携による創薬推進(技術、解析・評価系)

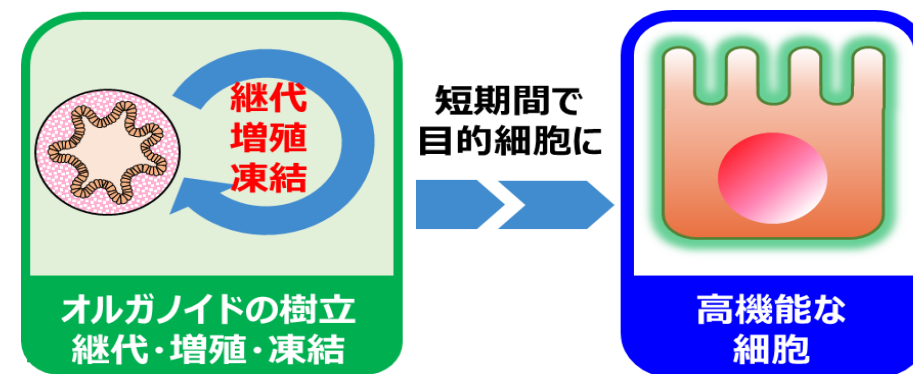
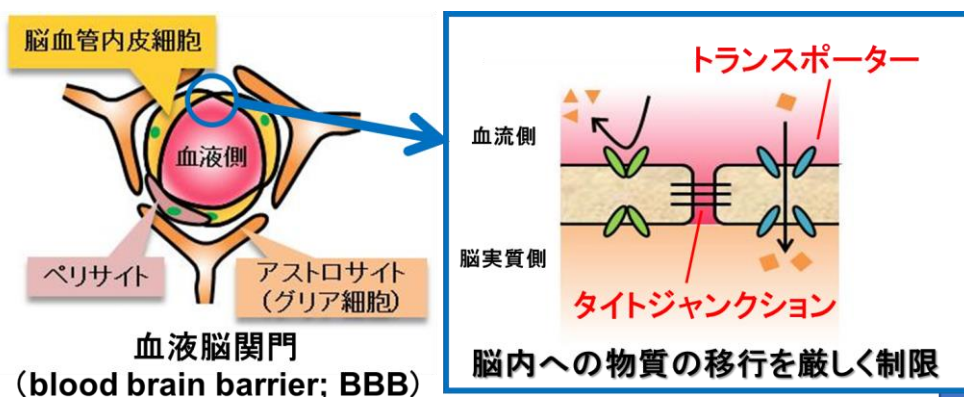
機能保持資源等の有用生物資源の開発(創薬研究ツール)

【創薬細胞モデル研究プロジェクト】

血液-脳関門モデル

【創薬機能性オルガノイド研究プロジェクト】

機能性オルガノイド



高品質な機能保持資源等の有用生物資源の供給体制構築

【創薬資源研究プロジェクト】

in vitro資源の供給

【疾患モデル小動物研究室】

in vivo資源の提供

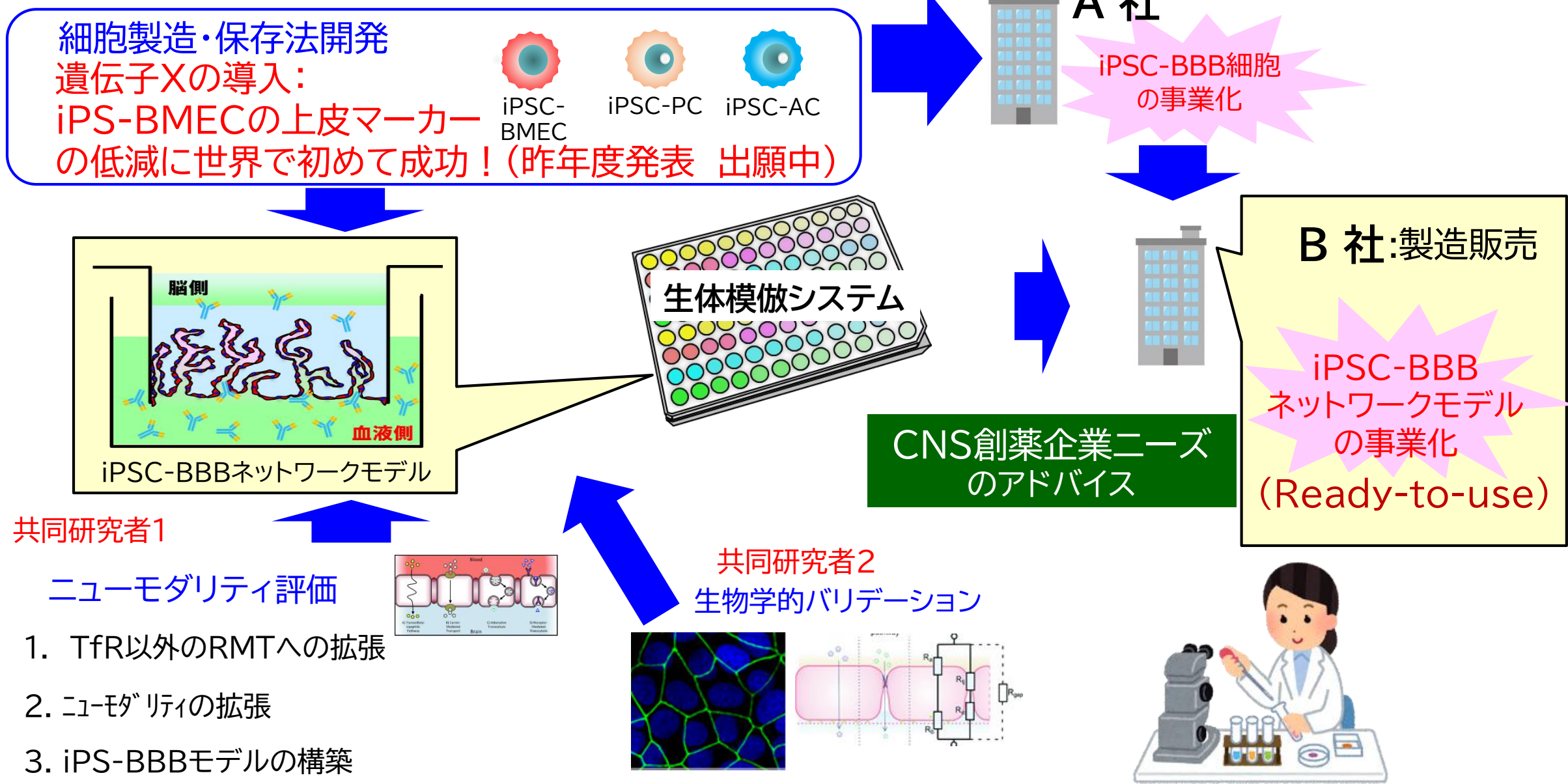


- ・新規資源開発に関する技術開発
- ・高品質資源提供による創薬研究の加速
- ・創薬研究推進のための資源供給体制構築



【創薬資源研究連携推進室】 所内外共同研究の推進

『創薬細胞モデル研究PJ』: 生体模倣システムに搭載する iPS 細胞由来 BBB 細胞の作製



ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞(ELCs)の作製



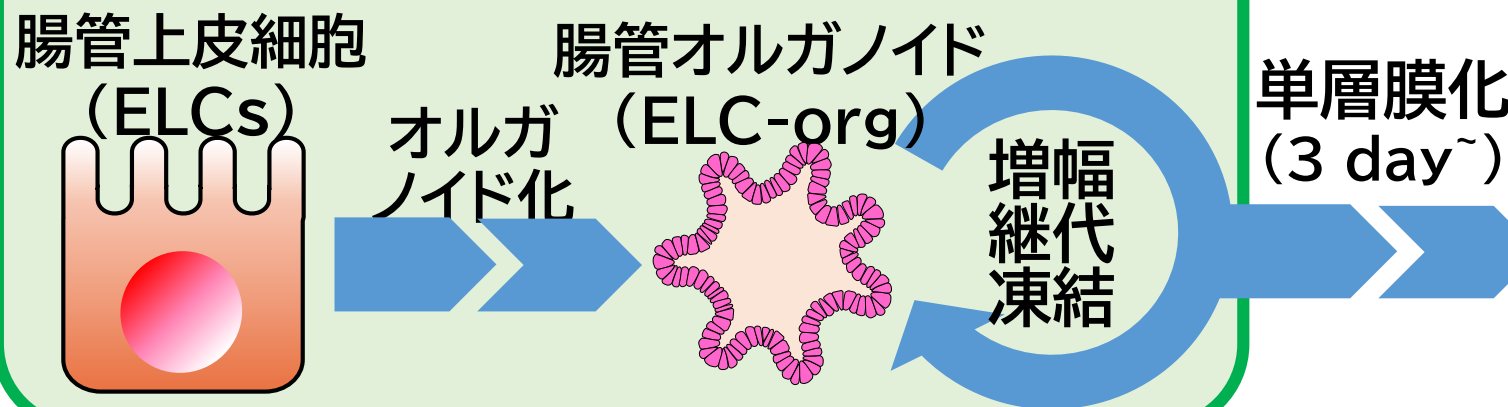
課題

- ✓ 分化誘導期間長い
- ✓ バッチ間差が大きい
- ✓ 継代培養ができない

- ✓ オルガノイド化する細胞の分化時期
- ✓ オルガノイド培地
- ✓ 単層化培地等を最適化

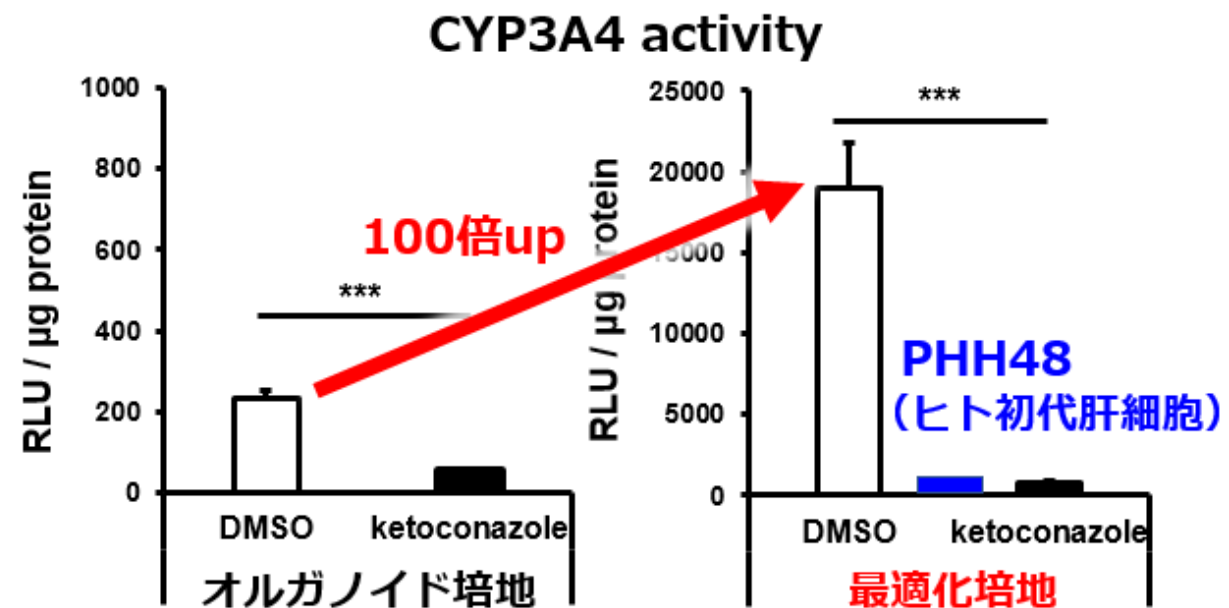
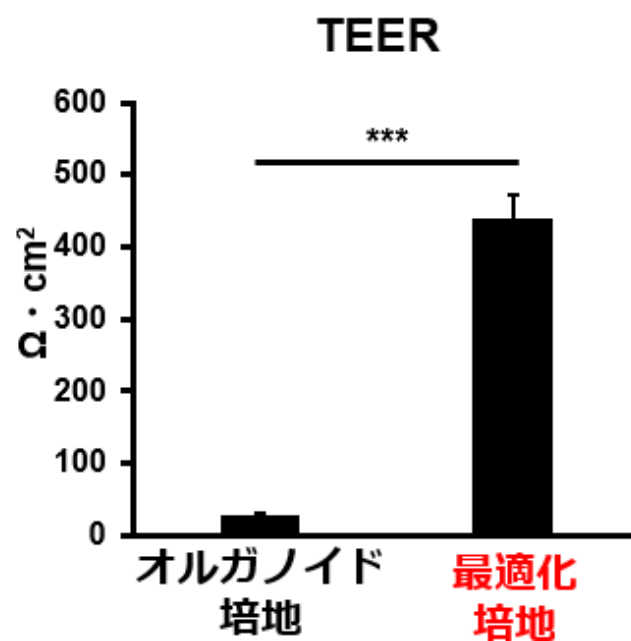
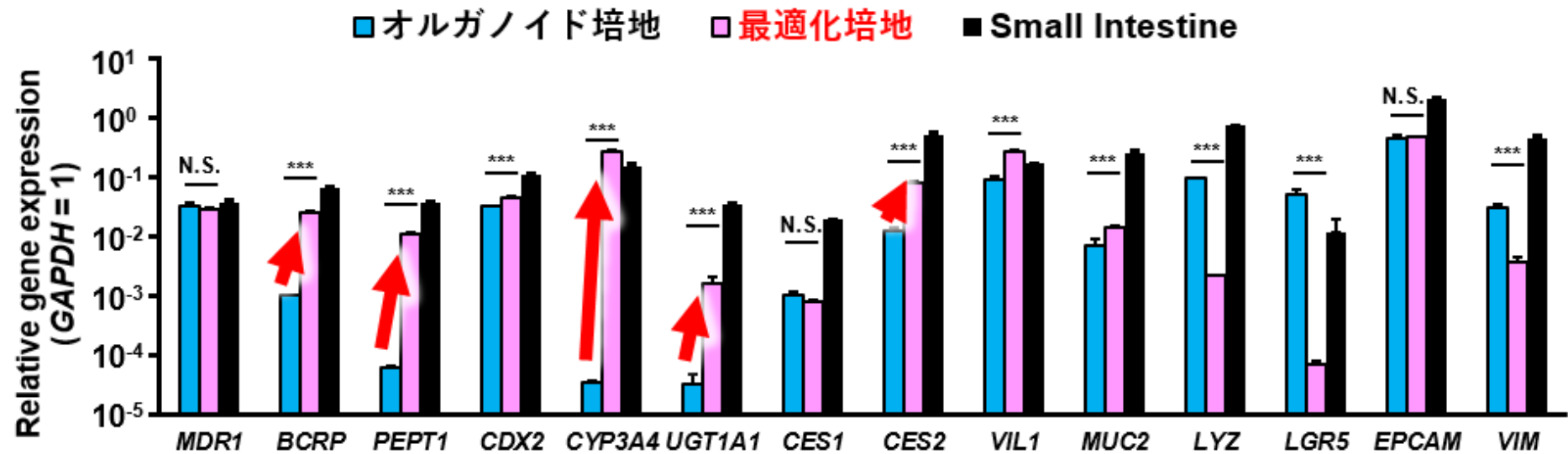
ロバストな分化誘導法を開発

腸管オルガノイドの樹立と継代培養

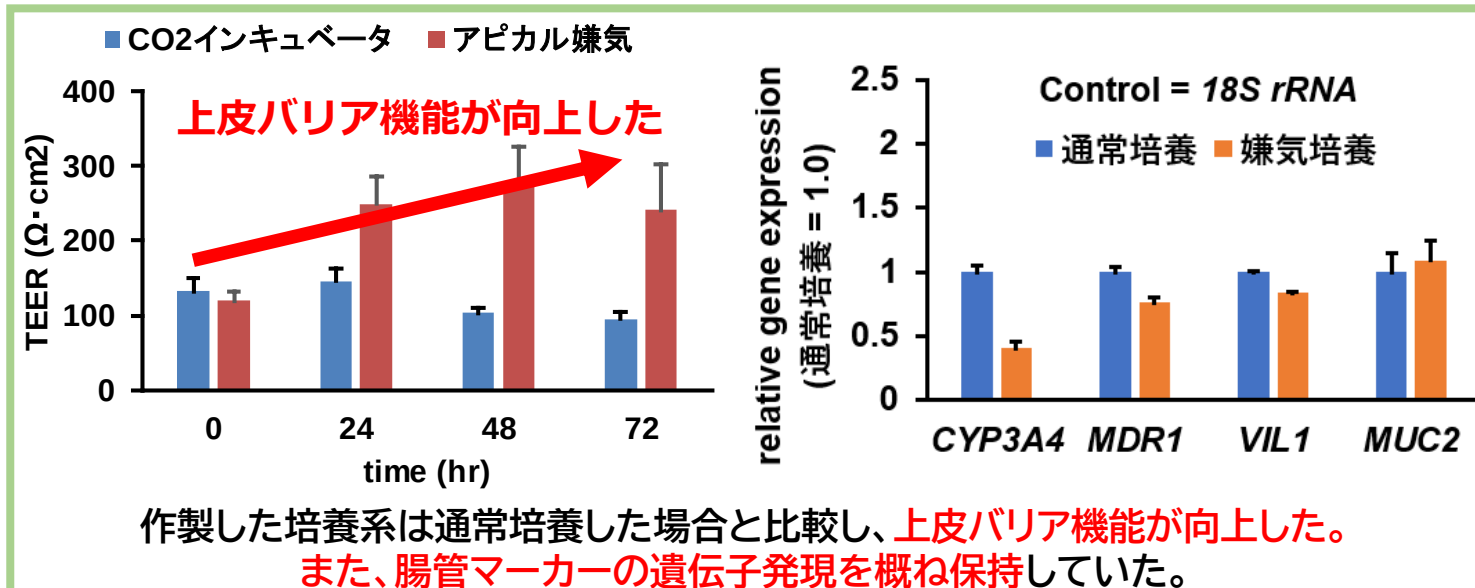
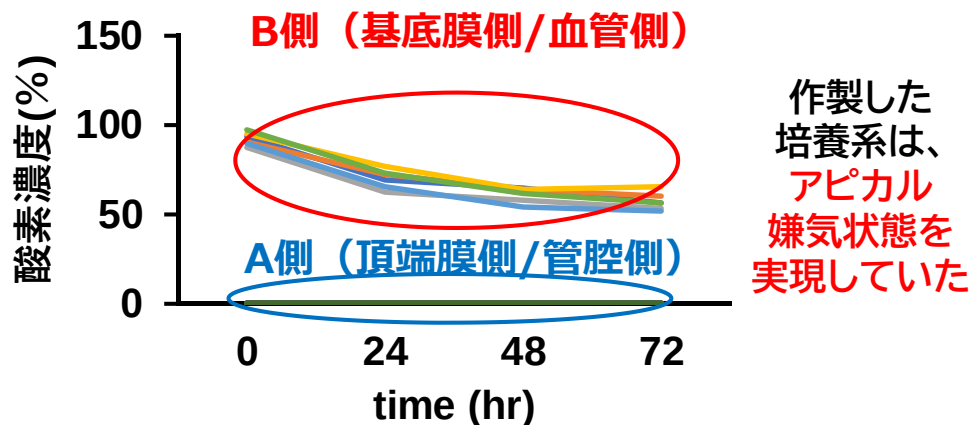


高機能な腸管上皮細胞を安定かつ迅速に供給できる。

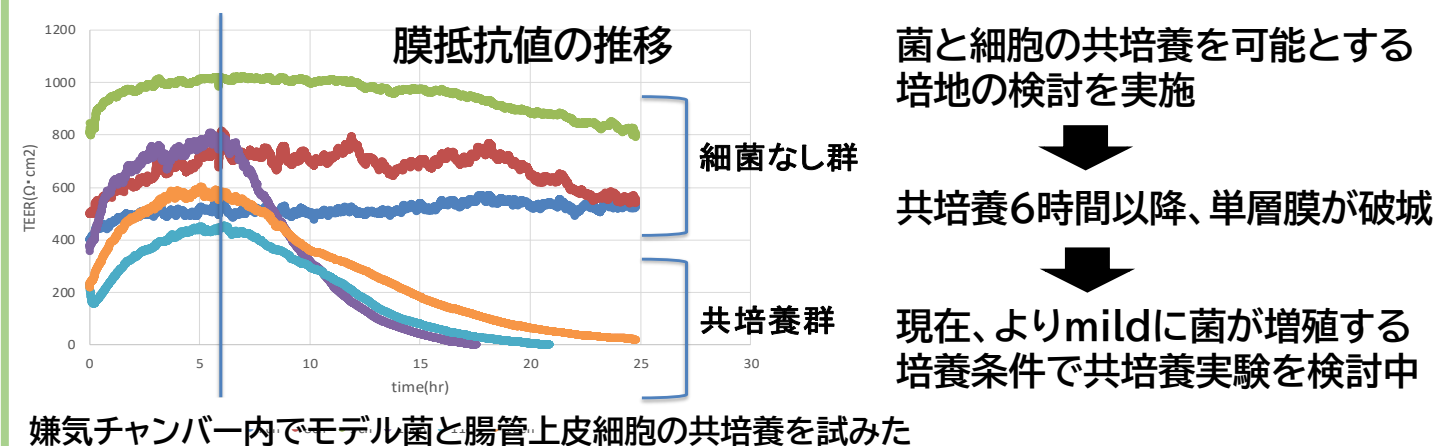
『創薬機能性オルガノイド研究PJ』: 腸管オルガノイド由来単層細胞の遺伝子発現



ヘルス・メディカル微生物研究センターとの連携



腸管オルガノイド単層膜を用いたB.wexlerae共培養



がん細胞株の
凍結・解凍は十分
(緩慢凍結法)



機能保持細胞、スフェロイド・オルガノイド、組織等
細胞集塊としての凍結保存技術は未確立

創薬機能細胞、再生医療、バイオバンク等汎用性の高い方法・技術

凍結保護剤成分

DMSO、タンパク質(アルブミン)、糖、緩衝液、培地

⇒これらの組成改良で細胞集塊に適した保護材を開発

製品化を検討中

市販品

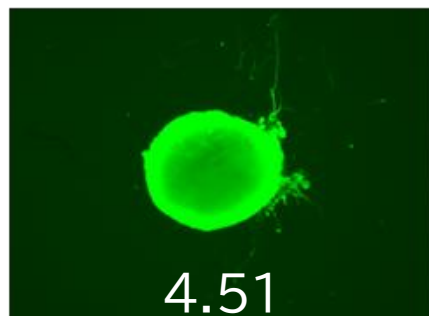
①バンバンカー

②バンバンカー
hRM

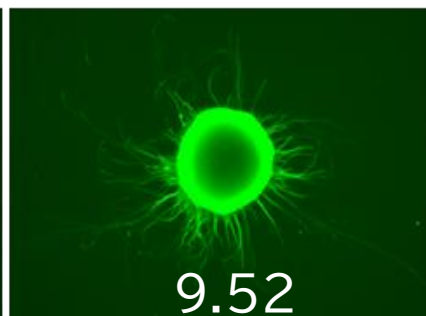
③CELL
BANKER-I

④STEMCELL
BANKER

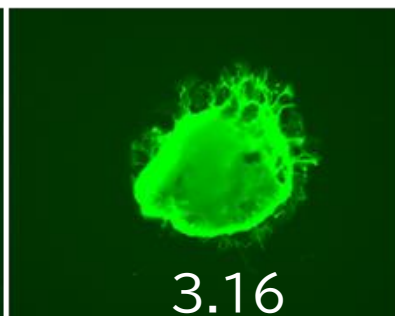
⑤新規
開発品



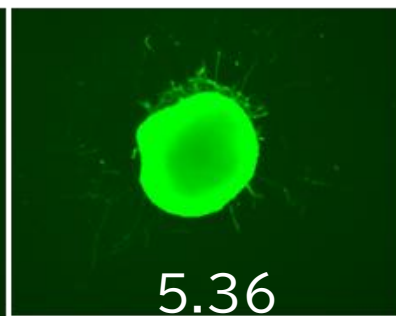
4.51



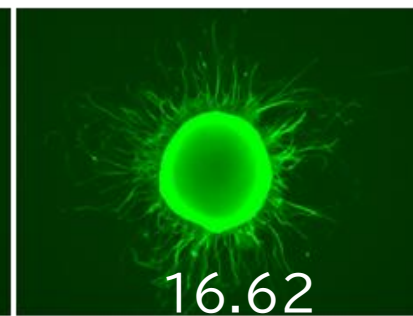
9.52



3.16



5.36



16.62

平均面積
($\times 10^5 \mu\text{m}^2$)



冷凍刺身（ローソンで販売）
（出典：ローソンHP）



おせち料理
（出典：菱豊フリーズシステムズ）

水の凍結時に体積膨張

細胞破壊

ドロップが出る
食感が変化(パサつく?)
味が変化(冷凍独特の匂い・味)

菱豊フリーズシステムズ
中部電力 と共同記者会見



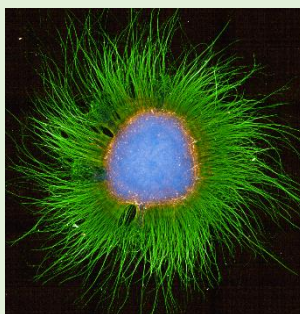
2023年5月30日

NIBIOHN

▶細胞凍結

細胞凍結技術

- ✓ 培養技術
- ✓ 凍結保護剤
- ✓ 生物資源



ドパミン産生
ニューロスフェア

X

菱豊フリーズシステムズ

▶プロトン凍結機

ハイブリッド凍結技術

- ✓ 均等磁束
- ✓ 電磁波
- ✓ 冷風



プロトン凍結機

X

中部電力

▶電気・磁場

装置設計開発技術

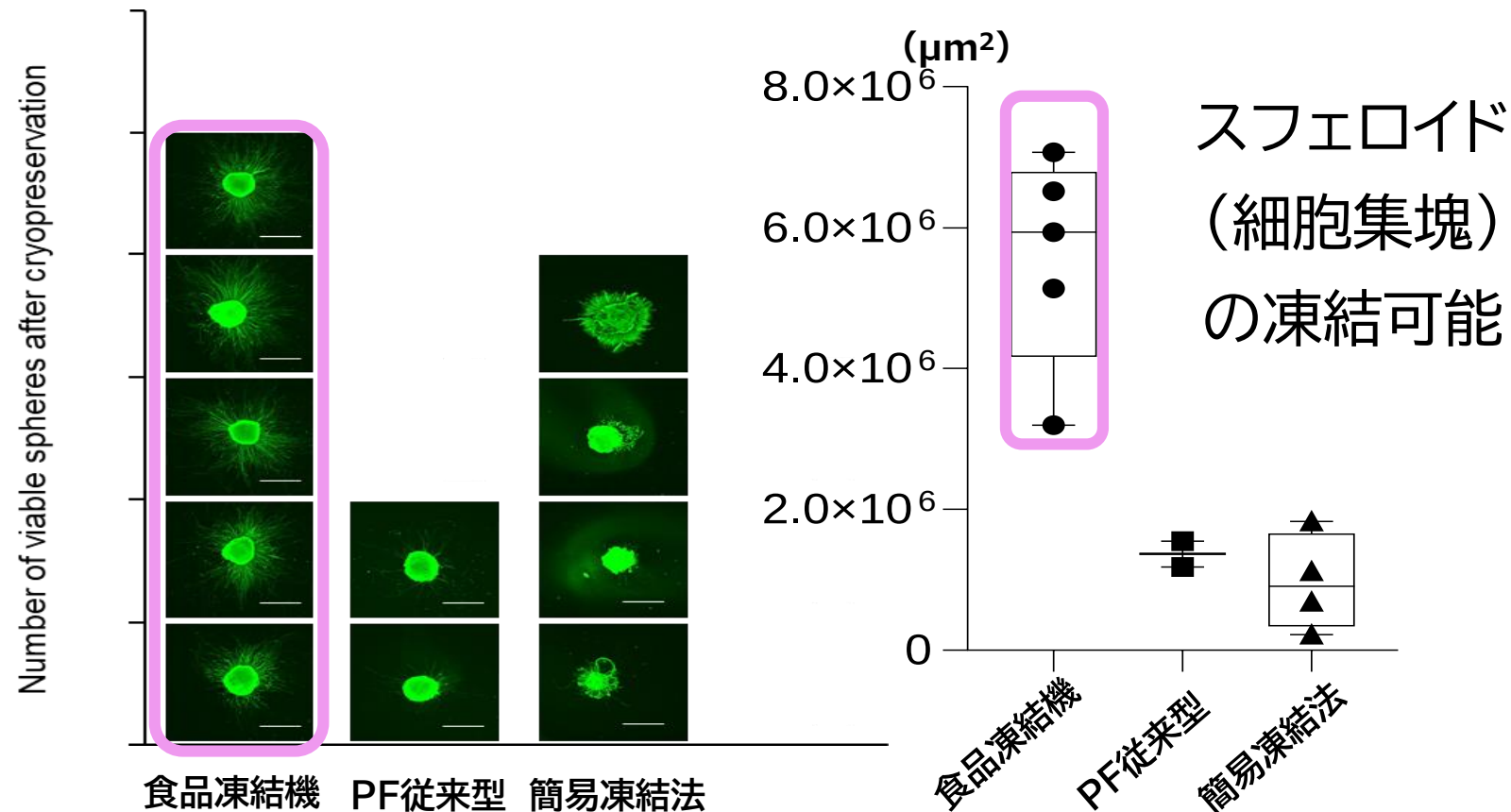
- ✓ 超電導
- ✓ 電磁波
- ✓ 冷風



超電導装置

▶ 凍結・解凍実験 スフェロイド凍結

再生医療の最終製品になるようなニューロスフェアが食品凍結機で凍結可能



磁場・電磁波・冷風の強度を最適化



多くの共同研究に発展

共同研究(アカデミア):大阪大学、成育医療研究センター、筑波大学、大阪医療センター、農研機構
共同研究(企業):菱豊フリーズ、中部電力、ベリタス、関東化学

ムコ多糖症II型脳病態に有効な新規低分子アロステリックシャペロン薬の探索

ライソゾーム病
(指定難病19)

(AMED創薬ブースター)

→ 原因遺伝子: Ids遺伝子(イズロン酸-2-スルファターゼ)

ヒトの正常および異常型IDSタンパク質を発現する疾患モデルマウスを創出し、治療薬のスクリーニングに利用する。

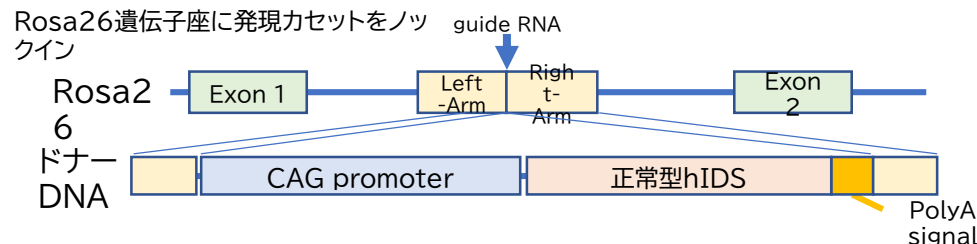
✓ 鳥取大学研究推進機構研究基盤センター(檜垣克美准教授)との共同研究

【内因性Ids遺伝子を欠損させたマウスをベースにhIDSをノックインしたマウスを作製】

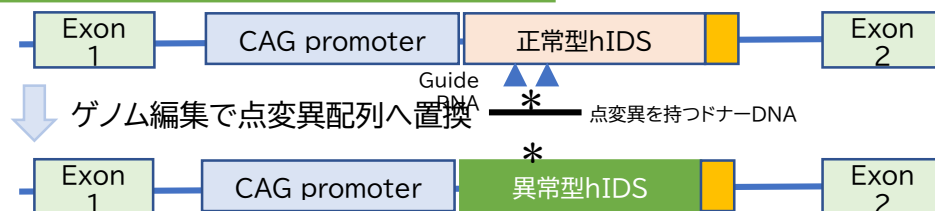
正常hIDS-KIマウス

ヒトIDS酵素(正常型)が
高発現するマウス

健常対象に関してはR4までに構築済み



異常型hIDS-KIマウス

正常型発現マウスに
点変異を導入ムコ多糖症II型モデルマウスの
作製に成功

その他の遺伝子改変マウス

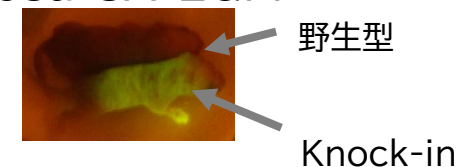
1) 神経・筋疾患

進行性白質脳症: Aars2-flox

2) 腎疾患

多胞性嚢胞腎: Invs-KO

3) Rosa26-KI

Splicing acceptorの利用
Rosa-SA-EGFP

4) 委託作成

所外: 1件(完了、追加予定あり)

所内: 3件(2件完了、1件途上、追加予定あり)

治療薬候補の探索(現在)および薬効評価(R6年度後半～)予定

【センター内連携】：機能性細胞の凍結・供給体制構築

【センター間連携】

CDDR: BBBモデルを用いた人工核酸透過性の検証

腸内細菌: 腸オルガノイドから調製した腸管由来細胞の活用

AI: AI予測の検証モデル作製

【所外連携】：企業との機能性細胞・オルガノイド研究の推進
企業・アカデミアとの凍結技術開発

創薬研究ツールの開発, 開発資源の供給

適正な創薬標的探索・検証に必要なモデルの開発を行い、
効率的な創薬研究を加速する。

