



令和 6 年度運営評議会

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新たな研究ツールが必要
- 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行中
- 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
- 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

▶ 目標・令和6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、その有用性を検証できた。
- ヒトiPS細胞及び生体材料を用いて腸管オルガノイドを用いた薬剤評価系を構築した。
- 新規輸送液・凍結保護剤・新規凍結技術の開発により、これまで不可能であった研究資源の凍結が可能となった。
- 腎臓に関する難病病態モデルマウスの解析により、疾患発症に関わる分子が同定できた。

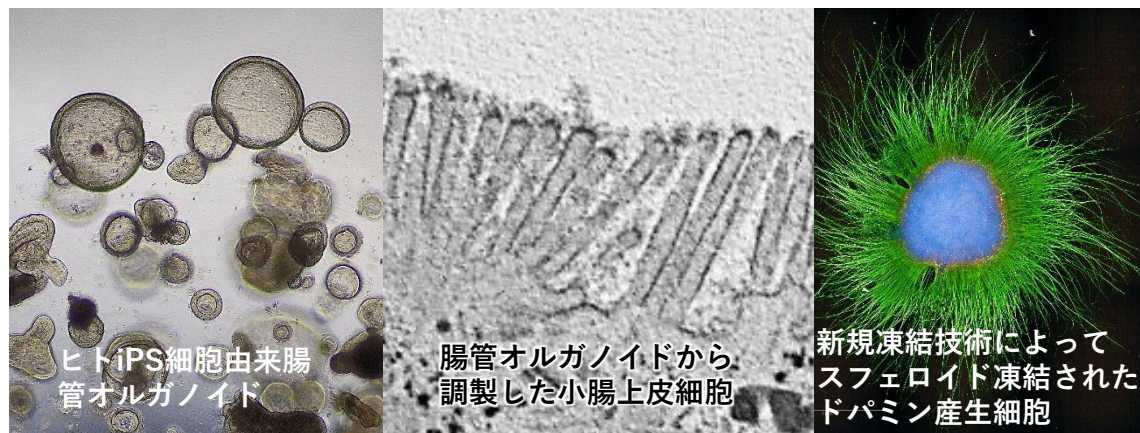
▶ ポイント

- 生体に近い脳毛細血管内皮細胞・周皮細胞の作製技術を開発
- 腸管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

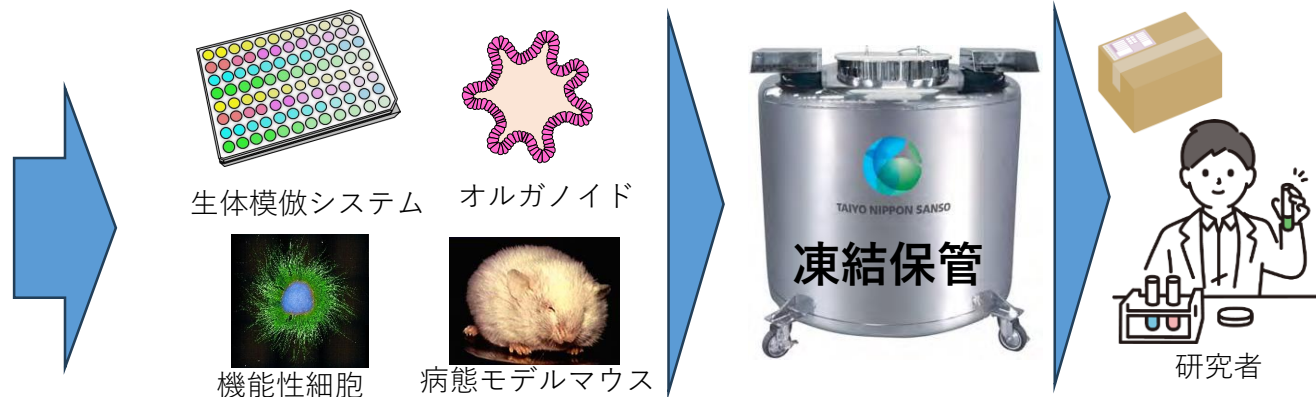
適正な創薬標的探索・検証に必要なモデルの開発を行い、効率的な創薬研究を加速する。

- 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並びに創薬支援
- 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)

<創薬研究ツール開発>



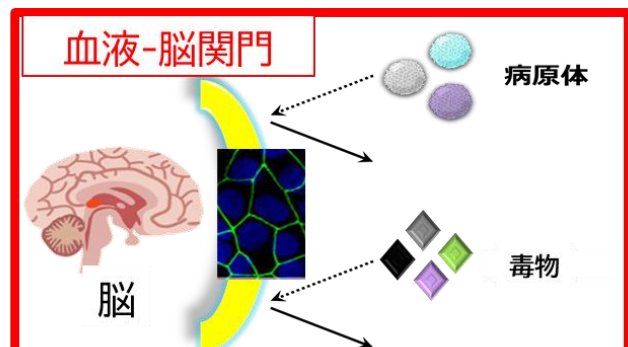
<創薬研究ツール提供>



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】

生体模倣システム：血液-脳関門モデル



特殊な器官のモデルを研究

川端健二

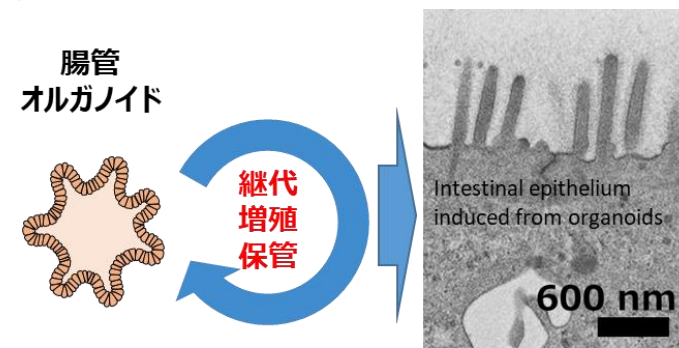


水口裕之



【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

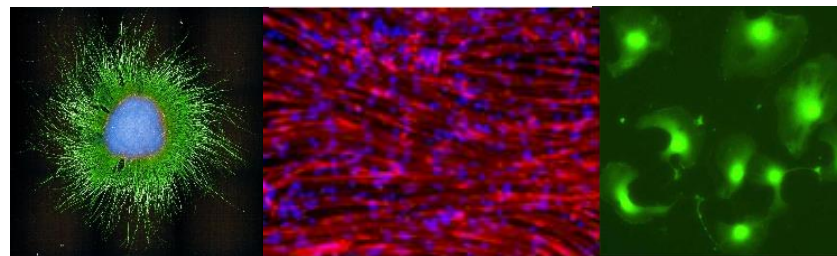


新しい高機能モデルを研究

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



小原有弘



鎌田春彦



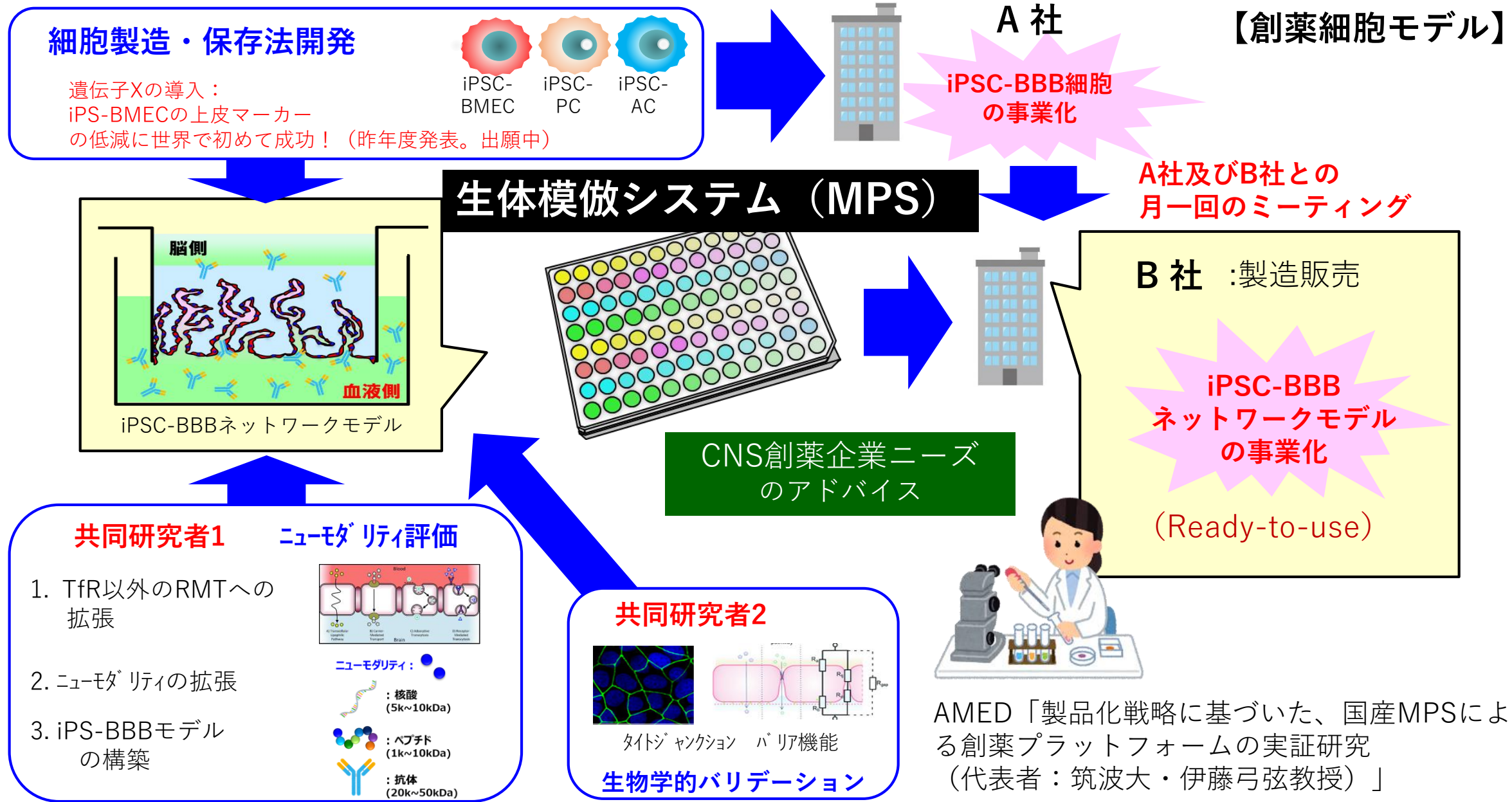
【疾患モデル小動物研究室】

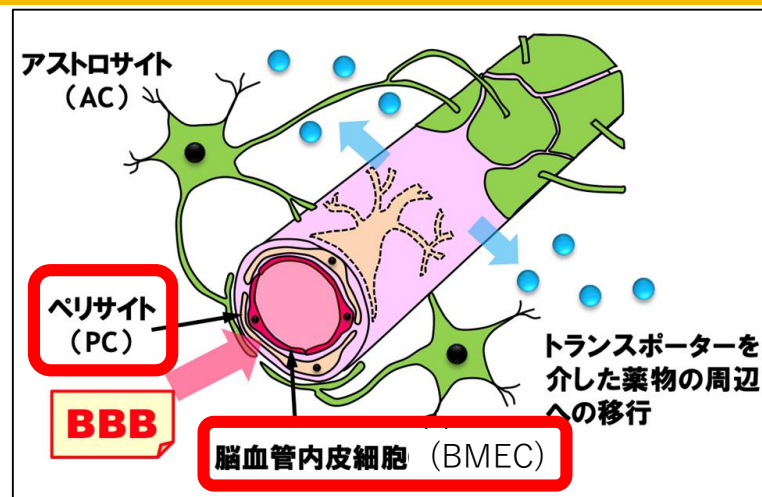
in vivo資源の提供

腎臓疾患

てんかん





BBBの
細胞構成

iPS-BMEC

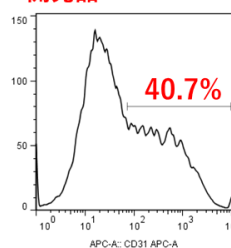
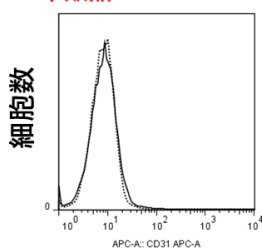
課題：内皮細胞マーカー発現:低, 上皮細胞マーカー:高

遺伝子Xの導入：iPS-BMECの上皮マーカーの低減に世界で初めて成功！（特願2023-041199）

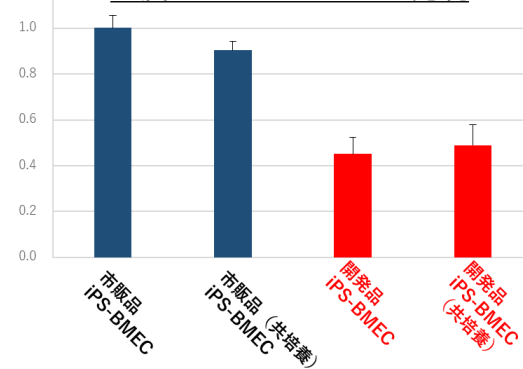
血管内皮マーカー
CD31(PECAM-1) 陽性細胞の割合

市販品 iPS-BMEC

開発品 iPS-BMEC



上皮マーカー ESRP の発現



iPS-PC

脳毛細血管: α SMA(-), 大血管: α SMA(+)

神経堤細胞 (Neural Crest) を経由して分化誘導

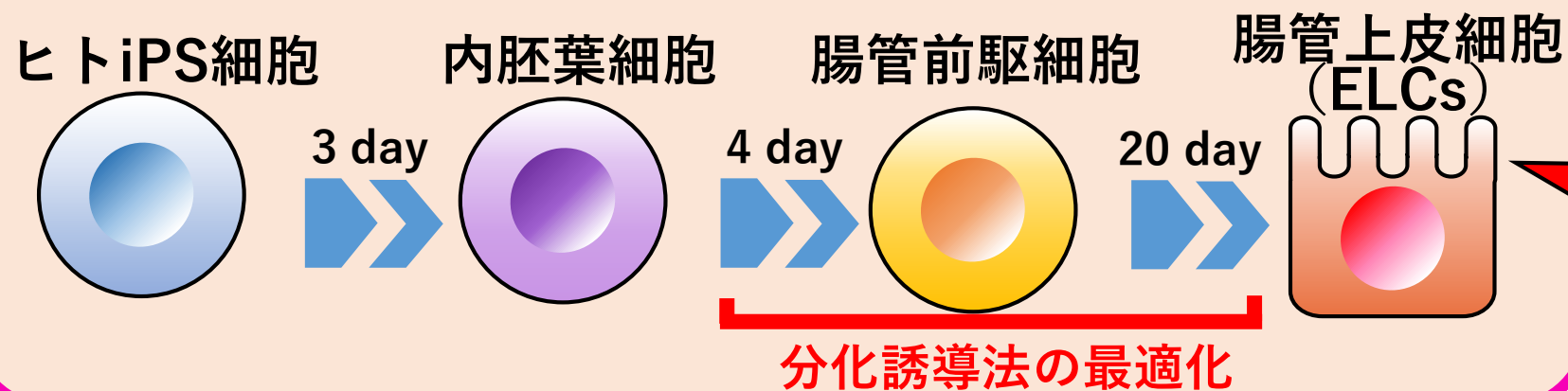
- α SMA発現の低いペリサイトの分化誘導に成功 ($\text{PDGFRb}^+/\text{NG2}^+/\alpha \text{ SMA}^-$)
- iPS-BMECとの共培養により成熟化促進

iPS-BMEC, iPS-PCの作製に成功
(正確なヒトモデル)

< 汎用的なMPSの開発のため >

- ✓ 機能解析及び作製法の改良
- ✓ 保存・輸送法の開発

ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞（ELCs）の作製

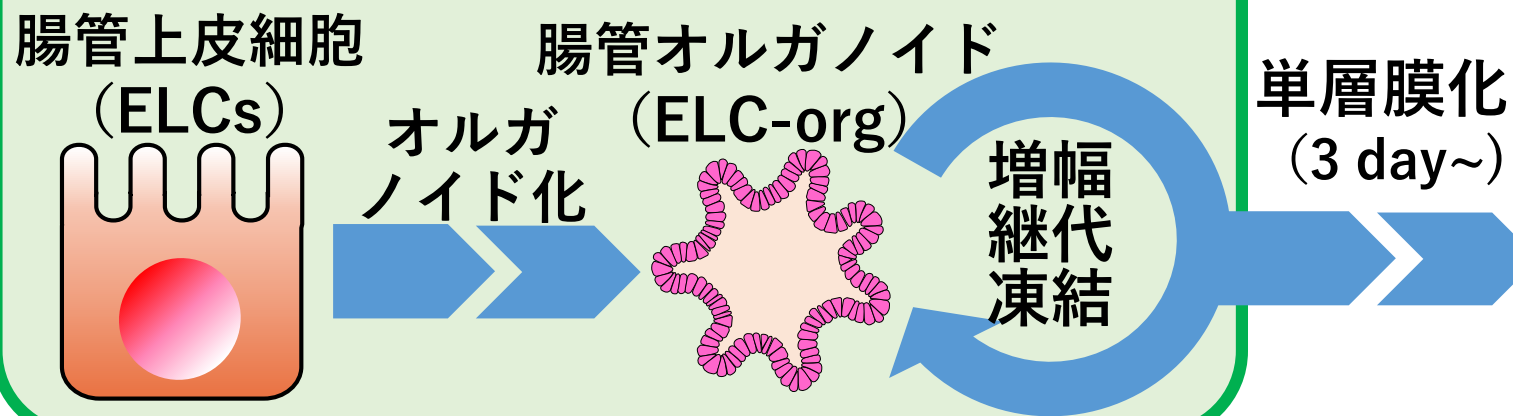


課題

- ✓ 分化誘導に時間を要する
- ✓ バッチ間差が大きい
- ✓ 継代培養ができない

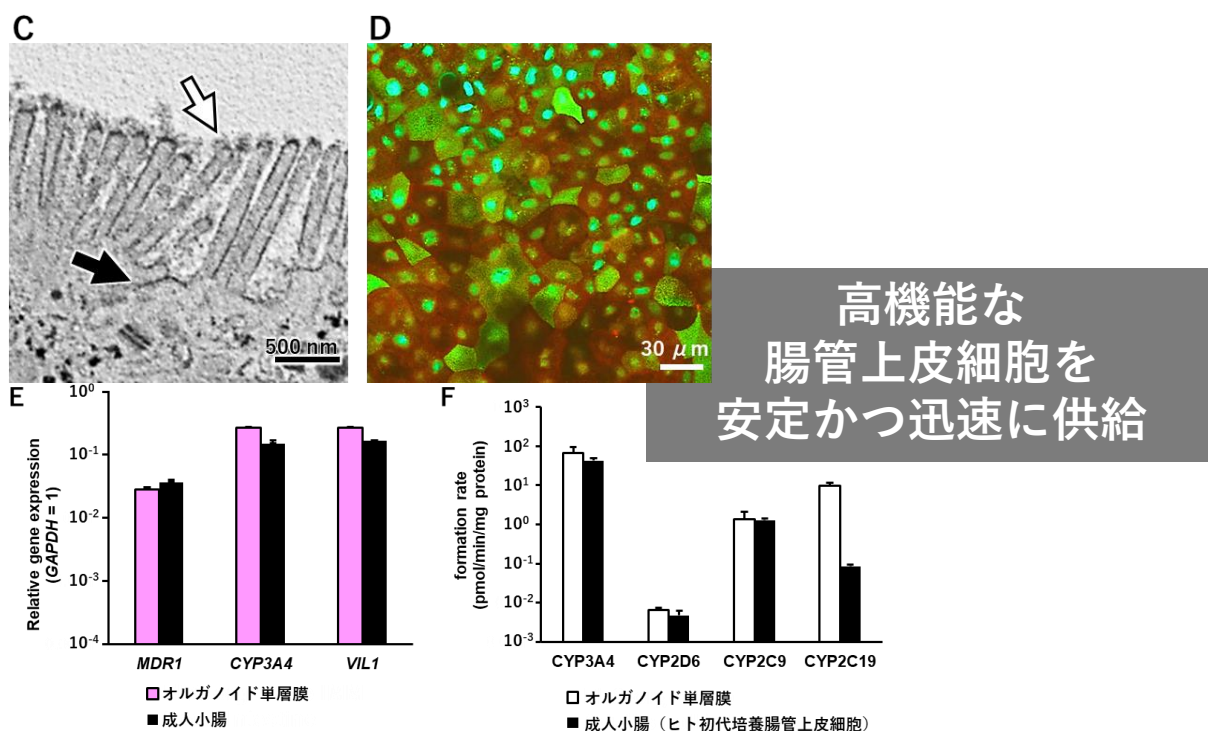
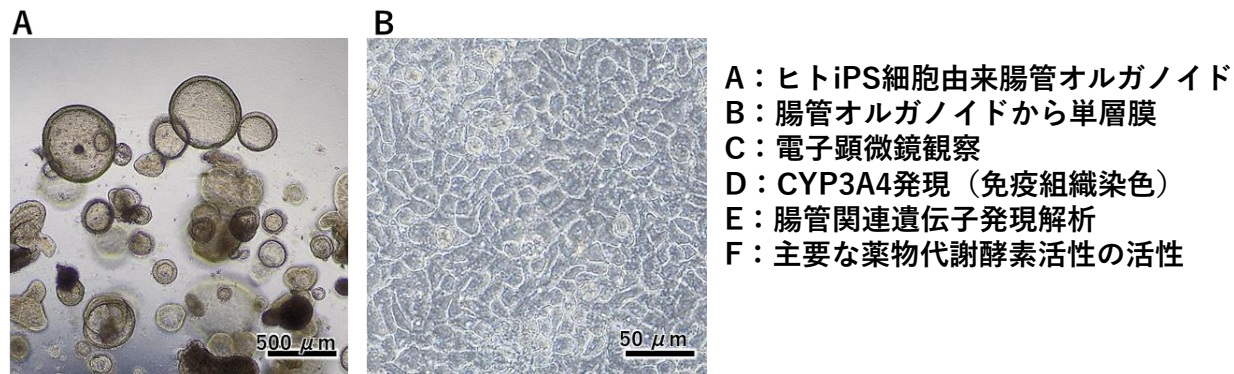
- ✓ オルガノイド化する細胞の分化時期
 - ✓ オルガノイド培地
 - ✓ 単層化培地
- 等を最適化し、ロバストな分化誘導法を開発

腸管オルガノイドの樹立と継代培養

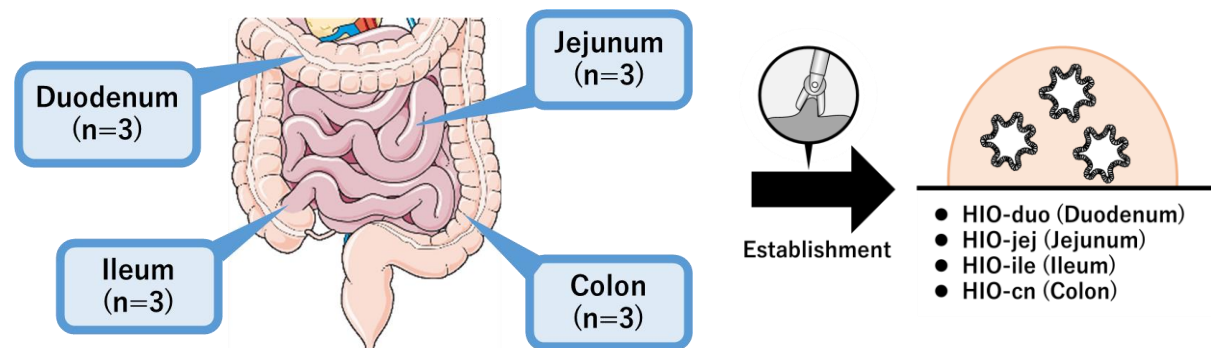


高機能な腸管上皮細胞を安定かつ迅速に供給できる。

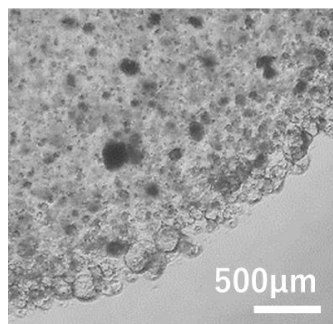
ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の作製

Inui T., et al *Stem Cell Res. Ther.*, 15, 57 (2024)

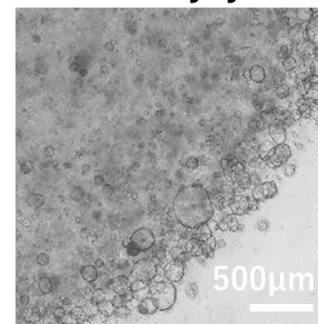
腸管由来オルガノイドの作製



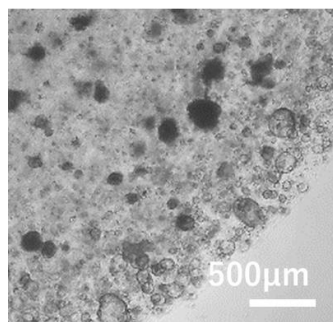
HIO-duo



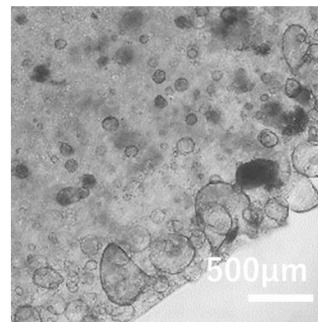
HIO-jej



HIO-ile



HIO-cn

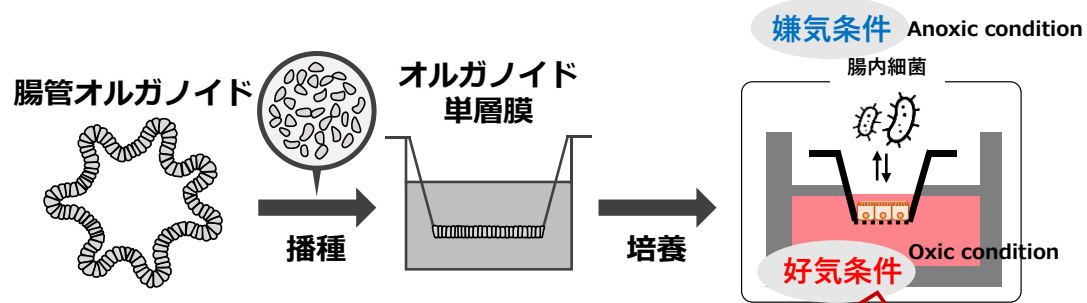


採取部位の異なる
オルガノイドを作製
(十二指腸、空腸、回腸、大腸)

部位間差の確認

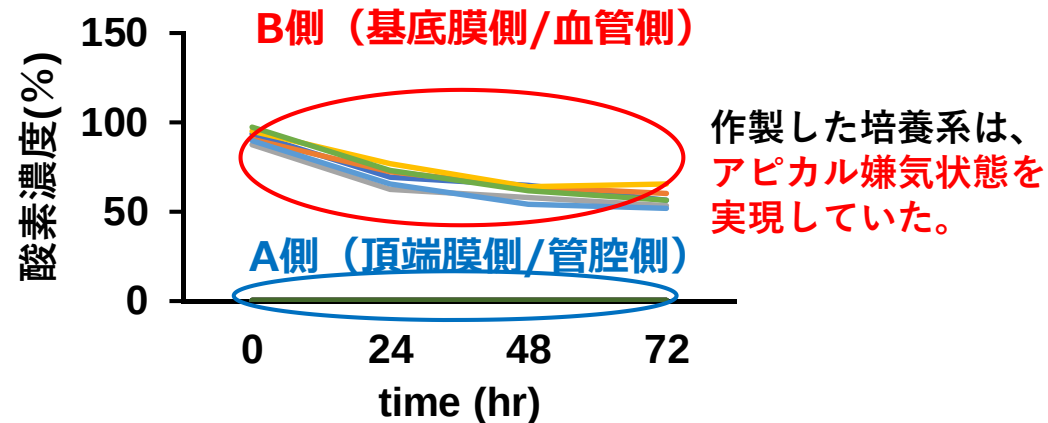
同一個人由来の
十二指腸、空腸、回腸
オルガノイド

ヘルス・メディカル微生物研究センターとの連携

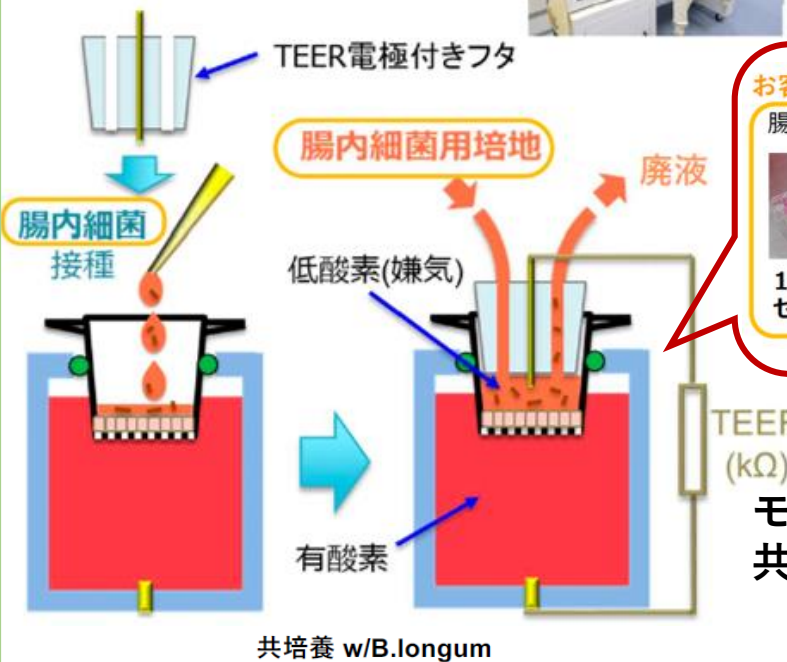


共培養装置を用いて
オルガノイド単層膜
を培養することで
生理的酸素環境を
反映した半嫌気
共培養系を確立する

実際の共培養装置



嫌気チャンバー
(5% H₂, 5% CO₂, 90% N₂)



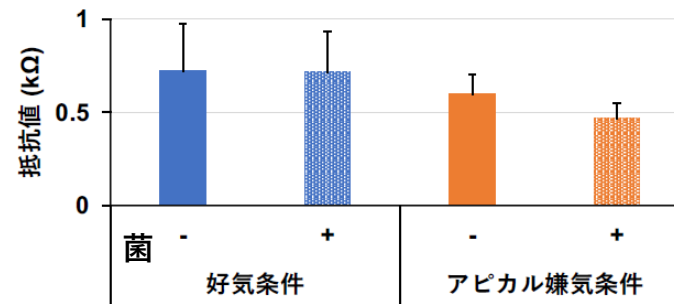
お客様でご用意 セルカルチャーインサート

腸管上皮細胞



共培養器

モデル菌 (B.longum) と12時間
共培養することができた。

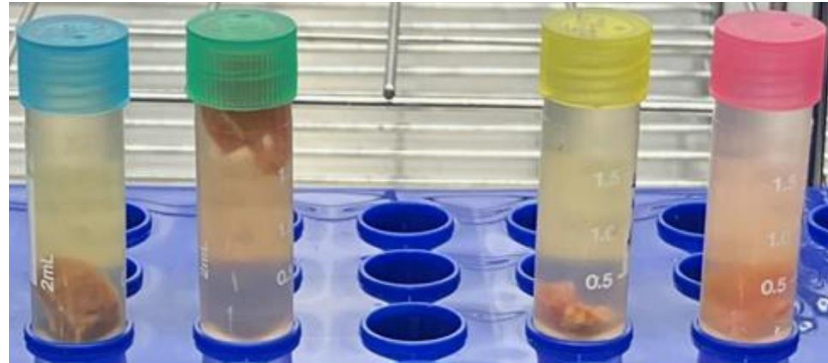


現在以下を検討中

- ・長期間の共培養
- ・他の菌での検討
- ・共培養による菌の代謝物の変化
- ・細胞機能への影響 等

Step 0 組織輸送液

肝がん由来組織
4°C, 7日間保存後培養開始

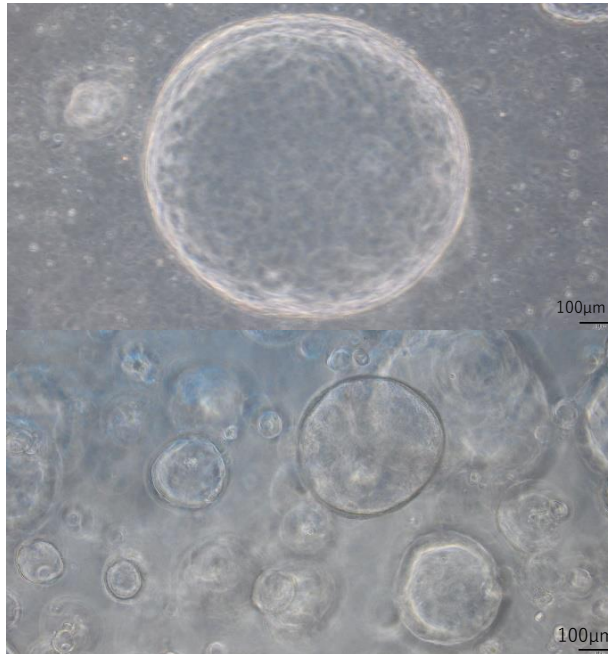


新規輸送液 従来輸送液

非がん部

新規輸送液 従来輸送液

がん部



(大阪大・辻川先生との共同研究)

非がん部	輸送	培養成功	安定培養
従来輸送液	14例	10例	8例
新規輸送液	14例	13例	10例

がん部に関しては従来・新規とも
培養成功率低いが改善の余地あり

Step 1 凍結保護剤

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

製品化を実施中（企業と共同研究）

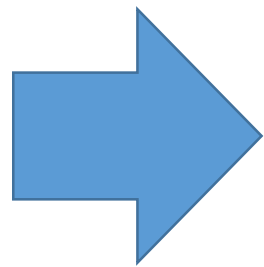
Step 2 凍結技術

食品凍結機：最適化条件を検討

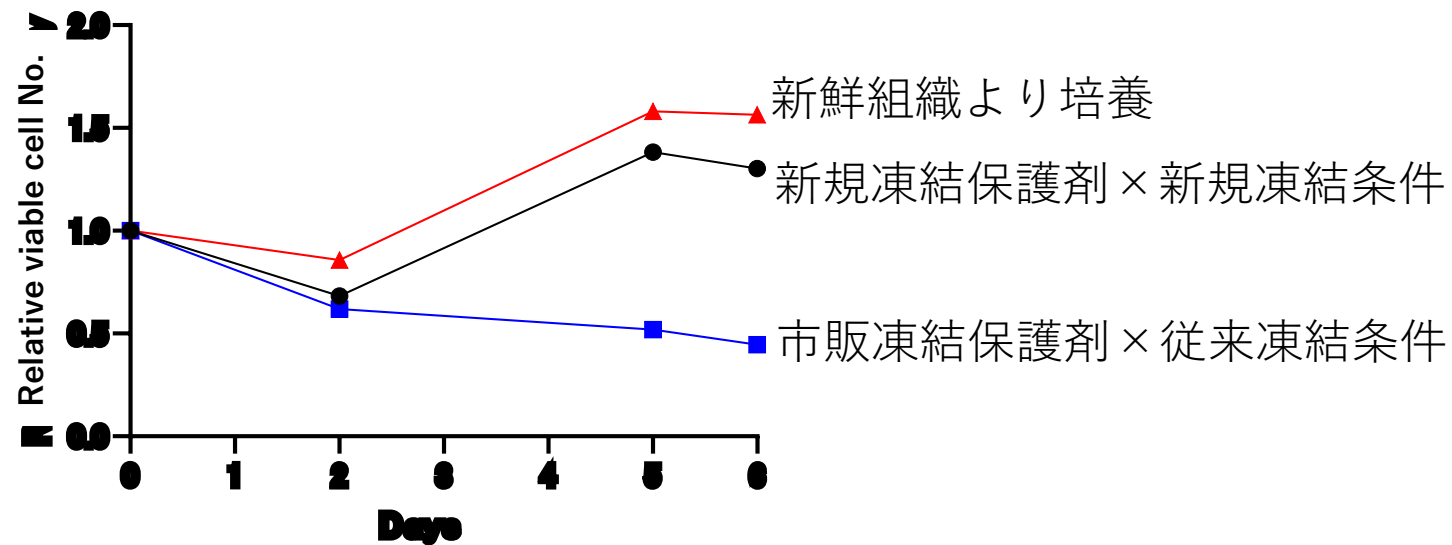
⇒ドパミン産生神経スフェロイド、**角膜シート**、**オルガノイド**で良好な結果



マウス脾臓を
凍結保存



解凍後T細胞を分離培養（評価）



小さな臓器を凍結 → 解凍後に培養開始（細胞・オルガノイド）

非常に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、感染研
共同研究（企業）：菱豊フリーズ、中部電力、ベリタス、関東化学、医学生物学研究所、ナカライテスク

アルポート症候群（指定難病218）

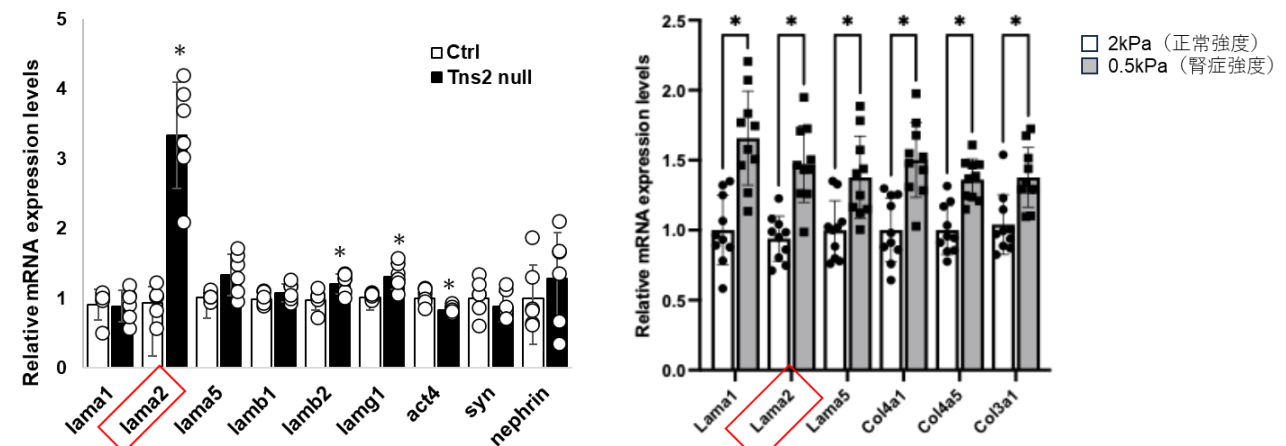
- 進行性遺伝性腎炎
- 重症例では男性で10代後半から20代前半に末期腎不全に進行
- 約9割がX連鎖型遺伝形式を示す
- IV型コラーゲンの遺伝子変異が原因
 - IV型コラーゲン α 5(IV)鎖遺伝子(COL4A5)
 - X連鎖型アルポート症候群
 - IV型コラーゲン α 3(IV)鎖遺伝子(COL4A3)と α 4(IV)鎖遺伝子(COL4A4)
 - 常染色体劣性アルポート症候群

一次性ネフローゼ症候群（指定難病222）

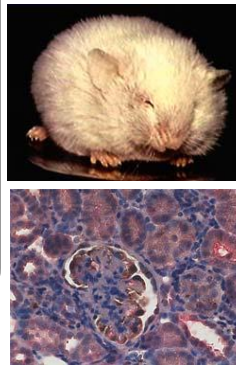
- 低アルブミン血症や浮腫が出現する腎疾患群
- 原因疾患があるものが二次性、明らかな原因疾患がないものが一次性ネフローゼ症候群と分類
- 原因遺伝子としては、PLA2RやTHSD7A、CD80などが報告されているが、コンセンサスは得られておらず不明な点が多い
- 我々が独自に有する疾患モデル動物（ICGNマウス）の解析結果から、TNS2が原因遺伝子として示唆されている

【目的】 難病に指定されている腎疾患の治療を目的とした、疾患発症メカニズムの解析とその創薬への応用

【方法】 マウス由来のポドサイト（プライマリー）を用いて基底膜成分の発現の変化やポドサイトの形質変化を解析

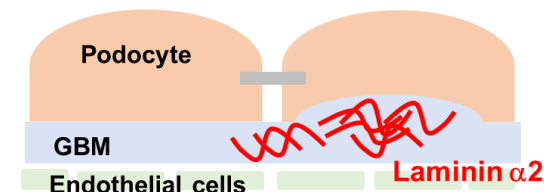


ICGNマウス



腎障害の共通する基底膜成分としてlama2が産生される。

基底膜成分の異常成分（lama2）
沈着が病態進行に関与



【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

感染症：感染モデル細胞・動物の作製

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。

脳血管内皮細胞の
タイトジャンクション

