

## 先端的計測技術 Advanced Measurement and Analysis

### 開催趣旨:

近年、抗体医薬品、核酸医薬品などのバイオ医薬品の開発が盛んである。生体高分子をベースにしたこれらの医薬品はより複雑な分子作用機序や分子動態を示すので、開発においては、その計測や評価モデル系構築が鍵となる。本フォーカストセッションでは、気鋭の研究者に御発表いただく。前半は高感度・高精度な生体計測に関して、後半は細胞の操作に関して、広く御議論いただきたい。

前半 3 題は、高感度・高精度な検出について、ご発表いただく。まずは進展著しい組織透明化技術と 3 次元イメージングを組合せた臓器・全身の網羅的解析に関して、洲崎悦生先生(順天堂大学)からご発表いただく。続いて、中西秀之先生(東京医科歯科大学)より、次世代 mRNA 医薬品に関してご紹介いただく。そして、清田泰次郎先生(ニコン)より、臓器チップの観察技術と形態的評価手法に関してご発表いただく。

後半の 3 題は、新規の薬物動態・安全性の評価系として生体計測と連携が期待される臓器モデルを活用した生体計測について、ご発表いただく。はじめに萩原将也先生(理研)より、MPS とオルガノイドを繋ぐ生体模倣システムに関してご発表をいただく。続いて、川端健二先生(医薬基盤・健康・栄養研究所)より、ヒト iPS 細胞から作製した血液-脳関門 (blood brain barrier; BBB) に関して御紹介いただく。最後に、鈴木郁郎先生(東北工業大学)より、ヒト iPS 細胞由来中枢神経ネットワーク、脳オルガノイド、感覚ニューロンの電気活動を Micro-electrode array (MEA) 法で計測した御研究を御紹介いただく。

前半でご紹介いただく高感度・高精度な生体計測技術と、後半の臓器モデルを活用した生体計測との連携と、新規の薬物評価系への展開に関して広く御議論いただきたい。

### モデレーター: 石田 誠一 Seichi Ishida

国立医薬品食衛生研究所, National Institute of Health Sciences

/ 崇城大学生物生命学部, Department of Applied Life Science, Sojo University

### 多田 隈 尚史 Hisashi Tadakuma

上海科技大学 生命学院, SLST, ShanghaiTech University

### 藤田 聡史 Satoshi Fujita

産業技術総合研究所 生命工学領域 先端フォトニクス・バイオセンシング OIL

Photo BIO-OIL, AIST

### 1. 3 次元組織学による臓器・全身の網羅的解析

#### Whole-organ/body imaging and analysis by three-dimensional histopathology

洲崎 悦生 / Etsuo A. Susaki

順天堂大学大学院医学研究科 / Juntendo University Graduate School of Medicine

生体組織は複雑な 3 次元構造を構築するため、組織全体を細胞解像度で観察・解析する実験技術が不可欠である。近年のさまざまな組織透明化および 3 次元イメージング法の発展により、このような細胞解像度以上での臓器や全身のを包括的観察が可能となった。本講演では、我々が開発する網羅的細胞解析技術 (セルオミクス) のフレームワークである「CUBIC」を中心に、組織の 3 次元解析の最先端手法を紹介する。近年開発に成功した全臓器染色およびイメージングのための最新の手法「CUBIC-HistoVision」は、成体マウスの全脳などの大型 3 次元臓器を均一に標識できる 3 次元組織学を実現した。さらに、全脳全細胞アトラス「CUBIC-Atlas」をリソースとしたウェブベースのクラウド解析ソフトウェア「CUBIC-Cloud」では、多数のマウス全脳イメージングデータを統合し、共通のアトラステンプレート上で定量解析するプラットフォームを提供する。これらの CUBIC 関連技術は、多細胞系の臓器および全身スケールの組織学的分析を行うための高度な技術基盤として機能し、創薬、薬物動態研究を含む様々な医学生物学分野でのシステミックな細胞・細胞ネットワーク解析と機能理解に威力を発揮する。

参考文献: Susaki et al. *Cell* (2014) 197:726, Susaki et al. *Nat Commun* (2020) 11:1982, Mano et al. *Cell Rep Methods* (2021) 1:100038

## 2. 翻訳を人為的にコントロール可能な“スマート mRNA 医薬”の開発

Development of “smart mRNA drugs” equipped with controllable translation systems

中西 秀之 / Hideyuki Nakanishi

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所 / Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University

mRNA 医薬は原則としてどのような治療・予防用タンパク質でも体内で発現させることができるが、タンパク質の種類によっては過剰発現や治療標的以外の臓器・組織での発現による副作用が懸念される。そこで我々は、より安全な mRNA 医薬を実現するため、タンパク質への翻訳を制御可能な mRNA 医薬の開発を進めている。本講演では、光などの外部刺激や特定の生体分子により mRNA の翻訳を制御するシステムについて発表する。

## 3. 臓器チップを用いて培養された組織の形態評価手法

Morphological evaluation method of cultured cells/tissue using Organ-on-a-chip

古江 美保 / Miho Furue

株式会社ニコン ヘルスケア事業部 / HealthCare Business Unit, Nikon

近年注目を集めている臓器チップでは、様々な細胞や組織が生体に近い状態で培養することが可能となってきた。臓器チップは、薬効評価試験や薬物代謝試験などに応用されつつある。形態的な評価手法は、細胞/組織に対する薬剤の局所的な影響も評価することができ、最も注目される手法の一つである。本講演では、臓器チップの観察技術と形態的評価手法を紹介する。

## 4. MPS とオルガノイドを繋ぐ生体模倣システムの構築

Human biomimetic platform with integration of MPS and organoids

萩原 将也 / Masaya Hagiwara

理化学研究所 / RIKEN

現在動物代替法として世界中で開発が進められている、MPS とオルガノイド技術は、それぞれ独立して開発が進められ、両立したシステムを実用化レベルで構築することは依然として容易ではない。本発表では、Cube 型のシンプルな培養器をキャリアとして使い、様々な工学技術を入れ込むことにより、MPS とオルガノイドが両立可能なプラットフォームを構築したので報告する。

## 5. iPS 細胞由来インビトロ血液-脳関門モデルを利用した創薬基盤技術

Drug development based on iPS cell-derived blood brain barrier model

川端 健二 / Kenji Kawabata

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 / National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition

血液-脳関門 (blood brain barrier; BBB) は、血中に侵入した病原体や毒性物質が脳に移行するのを防ぐために備わったバリアーである。しかしながら、BBB の存在ゆえに薬物は脳に到達しにくいことが知られている。本講演では、ヒト iPS 細胞から作製した *in vitro* BBB モデルとその創薬への応用について、薬物動態、病態モデル、ドラッグデリバリーシステムの観点から概説したい。

## 6. ヒト iPS 神経の MEA 計測法による化合物の毒性リスク予測

Prediction of toxicity risk of compounds using MEA measurement method in human iPSC-derived neurons

鈴木 郁郎 / Ikuro Suzuki

東北工業大学 / Tohoku Institute of Technology

医薬品候補化合物において、神経毒性の発覚により脱落する化合物は多く、前臨床試験の早い段階で、神経毒性を高い精度で検出できる評価法が求められている。本発表では、ヒト iPS 細胞由来中枢神経ネットワーク、脳オルガノイド、感覚ニューロンの電気活動を Micro-electrode array (MEA) 計測法により取得し、電気活動に基づいた化合物の毒性リスク評価法について紹介したい。