

「培養細胞が拓く創薬の今」 目 次

第1編 神経細胞

総括：神経細胞を用いた創薬研究の今 関野祐子

第1章 ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた非臨床試験法の開発への期待と課題 関野祐子, 古江美保

- はじめに
- 安全性薬理試験における新しいインビトロ試験法開発
 - 医薬品の非臨床試験と規制科学
 - 安全性薬理試験の改訂の動き
 - ヒトiPS細胞を使った新しい試験法の導入例
- ヒトiPS細胞由来“神経細胞”的創薬ニーズと課題
 - ターゲット探索的研究におけるニーズ
 - ターゲット探索的研究利用における課題
 - 非臨床試験におけるニーズ
 - 非臨床試験利用における課題
 - 研究データの信頼性確保
 - ヒトiPS細胞株の継代、維持、品質保証
 - 分化誘導法の課題
- ヒトiPS細胞由来“神経細胞”的次なる展開
 - 医薬品副作用予測における課題
 - 高齢者における中枢神経系リスク予測の重要性
 - 医薬品副作用の学習記憶障害リスク予測
 - 神経細胞の樹状突起スパインを指標とする試験法開発
 - 今後の展望

参考文献

第2章 スクリーニングのためのヒトiPS細胞由来神経細胞のシナプス成熟度評価法 福角勇人, 金村米博

- はじめに
- シナプス成熟のための培養法、分化誘導法の種類と特徴
 - ヒトiPS細胞由来神経細胞の2次元培養法
 - 3次元浮遊培養法(脳オルガノイド)
- ヒトiPS細胞由来神経細胞のシナプス成熟度評価法
 - 遺伝子発現解析
 - RNAシーケンシング(RNA-seq)
 - 定量的RT-PCR法(RT-qPCR法)
 - RT-PCR法
 - タンパク質発現解析
 - ウエスタンプロット法
 - 細胞免疫染色法
 - 神経細胞の機能性評価
 - カルシウムイメージング法
 - パッチクランプ法
 - 多点電極アレイ(MEA)法

4 おわりに

参考文献

第3章 iPS細胞由来神経細胞を用いたテーラーメイド創薬 森本 悟

- はじめに
 - iPS細胞技術の進展と科学的意義
 - テーラーメイド創薬の現状と期待
 - 創薬分野における市場と技術動向
 - 今後の課題

2 テーラーメイド創薬におけるiPS細胞の役割

- iPS細胞技術とテーラーメイド創薬
- ヒトiPS細胞疾患モデルを用いたiPS細胞創薬の具体例
 - iPS細胞創薬スクリーニングの利点
- テーラーメイド創薬における患者層別化の重要性
 - 患者層別化(Stratification)とテーラーメイド創薬の背景
 - 孤発性患者iPS細胞ライブラリーの役割
 - iPS細胞モデルを用いた患者層別化—ALS(筋萎縮性側索硬化症)におけるテーラーメイド創薬
- iPS細胞由来神経系細胞を用いたテーラーメイド創薬とバイオマーカーおよびサロゲートマーカーの開発
 - バイオマーカーとサロゲートマーカーの定義と役割
 - iPS細胞を用いた臨床的なバイオマーカーとサロゲートマーカーの開発
 - 細胞外小胞(エクソソームを含む)やAIの活用によるバイオマーカー探索
- テーラーメイドiPS細胞創薬の展望と課題

6 おわりに

参考文献

第4章 疾患特異的iPS細胞から作製した神経系細胞を用いた病態・創薬研究 河野岳生, 小藪直生, 近藤孝之, 井上治久

- はじめに
- iPS細胞の脳神経疾患の創薬研究への応用
- 脳神経疾患特異的iPS細胞を用いた創薬研究
 - 筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)
 - アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)
 - パーキンソン病(Parkinson's disease: PD)
 - 白質脳症
 - アレキサンダー病(Alexander disease: AxD)
 - 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症(Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CADASIL)
 - 那須・ハコラ病(Nasu-Hakola disease: NHD)
 - ペリツェウス・メルツバッハ病(Pelizaeus-Merzbacher disease: PMD)
 - 白質消失病(Vanishing white matter disease: VWMD)
- 精神疾患
- iPS細胞を用いた脳神経疾患研究における課題と今後の展望

5 おわりに

謝辞

参考文献

第2編 エクソソーム

総括：エクソソーム 古江美保

第1章 エクソソーム製剤(EV製剤)の品質・安全性評価に関するレギュラトリーサイエンス研究 山元智史, 石井

明子

- 1 概要
- 2 エクソソームとは
- 3 EV 製剤の開発動向
- 4 EV 製剤の品質安全性確保の課題
 - 4.1 EV 製剤の品質評価の課題
 - 4.2 EV 製剤の有効性・安全性評価の課題と品質特性との関連
 - 4.3 品質リスクマネジメント (QRM : Quality Risk Management) の考えに沿った管理戦略構築
- 5 EV 製剤の開発推進と品質安全性確保に向けたレギュラトリーサイエンス研究

参考文献

第2章 バイオマーカーとしての細胞外小胞の活用

吉岡祐亮

- 1 細胞外小胞とは
- 2 細胞外小胞の構成因子
- 3 疾患と細胞外小胞
- 4 疾患バイオマーカーとしての細胞外小胞
- 5 細胞外小胞による細胞の品質管理は可能か?
- 6 おわりに

参考文献

第3章 エクソソームの粒子径と電荷の分布測定

一木 隆範

- 1 はじめに
- 2 エクソソームの評価手法
- 3 粒子径分布の評価
 - 3.1 顕微鏡法
 - 3.2 散乱法
- 4 ゼータ電位分布の評価
- 5 マイクロ流路を用いた粒子径・ゼータ電位同時計測システム
 - 5.1 ナノ粒子解析装置の概要
 - 5.2 解析方法
 - 5.3 陰イオン交換カラムを用いて分離した EV 試料の測定事例
 - 5.4 形状推定への展開
- 6 おわりに

参考文献

第3編 オルガノイド

総括：オルガノイド研究と利用

条 昭苑

第1章 代謝制御による内胚葉分化とオルガノイド研究への応用

白木伸明, 条昭苑

- 1 はじめに
- 2 PSCs の代謝特性
 - 2.1 グルコースとグルタミン
 - 2.2 スレオニン
 - 2.3 メチオニン
 - 2.4 亜鉛
- 3 代謝特性を利用した内胚葉細胞分化誘導
 - 3.1 特異的な代謝システムを利用した肝臓分化
 - 3.2 グルコース代謝制御による脾臓分化
 - 3.3 アミノ酸代謝制御による脾臓分化
- 4 メチオニン代謝および亜鉛動態を利用した脾臓分化誘導
- 5 おわりに

参考文献

第2章 ヒト腸管オルガノイドを用いた医薬開発プラットフォーム

乾 達也, 水口裕之

- 1 腸管薬物動態評価系の現状と課題

2 オルガノイド培養を組み合わせたヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の開発

- 3 おわりに

参考文献

第3章 ヒト呼吸器オルガノイドを用いた感染症創薬

橋本里菜, 高山和雄

- 1 はじめに

2 呼吸器オルガノイドを用いた新型コロナウイルス感染症研究

2.1 呼吸器オルガノイドを用いたウイルス侵入阻害薬の開発と評価

2.2 呼吸器オルガノイドを用いたウイルス複製阻害薬の評価

2.3 呼吸器オルガノイドを用いた治療薬スクリーニング

3 呼吸器オルガノイドを用いたインフルエンザ研究

4 呼吸器オルガノイドを用いたRSウイルス感染症研究

- 5 おわりに

参考文献

第4章 疾患特異的 iPS 細胞由来オルガノイドを用いた研究

林 洋平

- 1 疾患特異的 iPS 細胞

2 創薬研究に利活用される疾患特異的 iPS 細胞のバンキング

2.1 日本における疾患 iPS 細胞ランキング

2.2 世界の研究用 iPS 細胞ランキング

3 疾患 iPS 細胞が利用される創薬開発プロセス

4 疾患 iPS 細胞を用いた創薬開発の特色

4.1 動物実験代替法としての利点

4.2 多様な組織のモデル開発

4.3 細胞株としての安定的、永続的供給

5 疾患 iPS 細胞が利活用される領域

6 疾患特異的 iPS 細胞由来オルガノイド

7 疾患特異的 iPS 細胞由来オルガノイドを用いた研究例

7.1 若年性ネフロン癆に対する腎臓オルガノイドを用いた研究の背景

7.2 若年性ネフロン癆に対する腎臓オルガノイドを用いた病態モデル開発

7.3 若年性ネフロン癆に対する腎臓オルガノイドを用いた研究の展望

- 8 今後の課題と展望

8.1 均質な疾患 iPS 細胞を短期間に作製する手法

8.2 均質なオルガノイドを作製する手法

8.3 MPS (MicroPhysiological Systems) などを用いた高度化

8.4 単一遺伝疾患以外への適用拡大と遺伝子多型を考慮した臨床開発への展開

8.5 ゲノム編集技術、遺伝子治療技術の適用

参考文献

第5章 iPS 細胞由来ヒト呼吸器オルガノイドを用いた創薬

山本佑樹

- 1 呼吸器疾患創薬の問題点

- 2 呼吸器オルガノイド研究の発展
 - 3 iPS細胞由来呼吸器オルガノイドの疾患研究と創薬への応用
 - 3.1 肺線維症
 - 3.2 囊胞性線維症・原発性線毛運動不全症
 - 3.3 ウイルス感染症
 - 3.4 薬剤性肺障害
 - 4 iPS細胞由来呼吸器オルガノイド創薬応用の新たな展開
- 参考文献

第4編 MPS

- 総括：創薬における MPS・MEA の現状と展望 古江美保

- 第1章 MPS 研究開発とレギュラトリーサイエンス** 山崎大樹, 石田誠
- 1 はじめに
 - 2 MPS に関する欧米の規制当局の動向
 - 2.1 米国・FDA (Food and Drug Agency)
 - 2.2 ヨーロッパ・EMA (European Medicines Agency)
 - 2.3 OECD Guideline for Testing of Chemicals, Section4
 - 3 MPS に関する国内動向
 - 3.1 AMED-MPS1
 - 3.2 AMED-MPS2
 - 3.3 MPS-RS
 - 4 まとめ
- 参考文献

- 第2章 産業界における MPS 利用の現状と課題** 奈良岡準
- 1 産業界を取り巻く環境
 - 2 国内産業界の現状
 - 3 国内産業系のコンソーシアム活動
 - 4 産業界から MPS への期待
 - 5 MPS 利用における課題
 - 6 今後の展望
- 謝辞
参考文献

- 第3章 製薬企業における毒性評価での利用** 荒木徹朗
- 1 製薬企業における毒性評価とは
 - 2 MPS を医薬品の毒性評価で用いた事例
 - 2.1 肝臓
 - 2.2 腎臓
 - 2.3 心臓
 - 2.4 肺・呼吸器系
 - 2.5 骨髄・造血系
 - 2.6 消化管
 - 3 In vitro 試験系における CoU 拡大と Qualification の課題
- 参考文献

- 第4章 製薬企業における薬物動態評価での MPS 活用** 今岡知己
- 1 はじめに
 - 2 消化管吸収評価における MPS アプリケーション
 - 3 肝臓クリアランス評価における MPS アプリケーション
 - 4 CNS・脳移行性評価における MPS アプリケーション
 - 5 腎排泄における MPS アプリケーション

- 6 今後の展望
- 参考文献

- 第5章 薬効薬理モデルとしての MPS** 大渕雅人
- 1 はじめに
 - 2 非アルコール性脂肪性肝炎
 - 3 腎虚血再灌流障害
 - 4 血液脳関門破綻モデル
 - 5 おわりに
- 参考文献

第6章 MPS 撮影プラットフォーム

- 清田泰次郎
- 1 はじめに
 - 2 MPS の使用方法と MPS の撮影
 - 3 撮影対象となるプロセスと MPS 分類
 - 4 撮影方法と撮像プラットフォーム
 - 5 MPS デバイスの撮像例
 - 6 まとめ
- 広告1 培養最適化支援ソフトウェア CellTune 株式会社島津製作所
広告2 創薬研究用ヒト腎細胞 3D-RPTEC® オリエンタル酵母工業株式会社

第5編 MEA

- 第1章 in vitro 神経ネットワークにおける MEA 研究** 鈴木郁郎
- 1 はじめに
 - 2 invivo への外挿性を有する医薬品の痙攣毒性予測
 - 3 UHD-CMOS-MEA
 - 4 おわりに
- 参考文献

- 第2章 製薬企業における MEA 技術の安全性評価への利活用** 宮本憲優
- 1 はじめに
 - 2 安全性に関わる MEA 技術の製薬企業間のコラボレーション
 - 3 おわりに
- 参考文献
広告3 高密度微小電極アレイ (HD-MEA プラットフォーム) MaxWell BIOSYSTEMS

第6編 自動化

- 総括：自動化 神田元紀

- 第1章 ラボラトリーオートメーションの基礎** 神田元紀, 加藤月
- 1 はじめに
 - 2 ラボラトリーオートメーションとは
 - 3 ラボラトリーオートメーションとファクトリーオートメーション
 - 4 機械化・自動化・自律化
 - 5 典型的な活用用途
 - 5.1 スクリーニング
 - 5.2 細胞製造
 - 5.3 データ解析

6	代表的な研究開発事例
6.1	Adam/Eve/Genesis
6.2	RIPPS
6.3	ヒューマノイドロボット
6.4	LabDroid「まほろ」
6.5	自律実験
7	実験の自動化から研究室の自動化へ
8	研究室の自動化のためのソフトウェア開発
9	コミュニティ
9.1	SLAS
9.2	SiLA
9.3	ノーベルチューリングチャレンジ
9.4	Acceleration Consortium
9.5	スクリーニング学研究会
9.6	ラボラトリーオートメーション協会
10	人間とロボットの新しい関係へ
11	おわりに
	参考文献

第2章 細胞創薬自動化プラットフォーム「Mahol-A-Ba（まほろば）」 生田目一寿

1	背景
1.1	創薬トレンドについて
1.2	PS 細胞創薬を志向した自動化機器導入の背景
2	Mahol-A-Ba の紹介
2.1	「まほろ」
2.2	「スクリーニングステーション」
3	Mahol-A-Ba の遠隔操作
4	Mahol-A-Ba 間のプログラムを介した技術移管
5	おわりに

謝辞
参考文献

第3章 新薬創出を推進するラボオートメーションの取り組み 須山英悟

1	はじめに
2	サンプル保管・管理自動化
3	低分子化合物スクリーニングの自動化
4	実験データ解析の自動化
5	ARP 作成の集約実施
6	実験装置拡張カスタムペーツ内製
7	今後の展望

参考文献

第4章 創薬研究における実験と細胞培養の自動化 野秀光

1	はじめに
2	実験自動化の検討
2.1	実験手順の分析
2.2	自動化スコアの分析
2.3	要求仕様の策定
3	自動化システムの開発
3.1	機器の選定
3.2	ラボウェア搬送機の選定
3.3	スケジュールソフトウェアの選定
4	細胞培養の自動化
4.1	細胞培養の課題
4.2	細胞培養自動化のメリット
4.3	細胞培養自動化の留意点

4.4 細胞培養自動化システムの紹介

5	おわりに
	参考文献

第5章 創薬研究における自動培養装置の現状と展望

八木健介	
1	はじめに
2	当社（マイクロニクス株式会社）の紹介と自動培養装置の導入実績
3	自動培養装置の技術概要
4	製薬会社への導入実績と主な特徴
5	当社が直面した課題とその解決策
5.1	システム全体における課題と解決策
5.2	各工程における課題と解決策
6	自動培養装置の今後の展望

第6章 汎用ヒト型ロボット LabDroid「まほろ」

松熊研司

1	はじめに
2	システム構成
3	設計思想
4	「まほろ」の価値とは
5	おわりに

第7章 テカンにおける自動分注機を用いた創薬ソリューション

伊藤浩孝

1	テカンジャパン株式会社の紹介
2	創薬・医薬品開発におけるラボラトリーオートメーションの有用性
3	テカンFluent®における創薬ソリューション
3.1	Fluent の特性
3.2	Fluent を用いたアプリケーション
3.2.1	スクリーニング
3.2.2	細胞ベースアッセイ
3.2.3	バイオマーカー検出
3.2.4	分子生物学アッセイ
3.2.5	プロテオミクス
3.2.6	薬物動態および薬力学 (PK/PD)
4	おわりに

第7編 人材育成

総括：バイオ産業における人材育成

古江美保

第1章 バイオ産業における人材育成の課題—細胞培養の標準化と培養実習—

古江美保

1	背景
2	細胞培養学
3	細胞培養の日本と欧米の教育の違い
4	細胞培養の標準化
4.1	Good Cell Culture Practice と Bestpractices in cell culture
4.2	細胞培養における基本原則の提案
5	理論の学習
6	理論と実践のギャップを埋める提案
6.1	操作の標準化
6.2	自動化技術からの学習
6.3	詳細なプロトコールの作成
6.4	細胞培養の定量的評価の導入

- 6.5 継続的な教育とトレーニング
 - 6.6 フィードバックシステムの構築
 - 7 細胞培養実習
 - 8 学習用バーチャルラボ・学習ゲーム
 - 9 まとめ
- 謝辞
- 参考文献

第2章 バイオ医薬領域における人材の能力可視化と人材育成

大政健史, 桑原寿江

- 1 はじめに
 - 1.1 バイオテクノロジー市場予測と各国の施策
 - 1.2 人材戦略の変化(人材マネジメントの潮流)
 - 1.3 バイオ医薬産業における人材育成と人材能力の可視化
 - 2 技能・知識
 - 2.1 技能の可視化
 - 2.2 知識の可視化
 - 3 行動特性
 - 4 まとめ
- 参考文献

第3章 創薬研究におけるバイオ人材育成 CMC開発人材とGMP製造人材

内田和久

- 1 はじめに
 - 2 バイオロジクス全体の歴史とプロセス4工程について
 - 3 CMC人材とGMP人材
 - 4 人材育成は単一業界の課題ではない
 - 5 細胞医療・遺伝子治療の人材育成
 - 6 VRの活用による人材育成とバイオDX人材の育成
 - 7 まとめ
- 参考文献

第4章 GMP教育の課題と現状

高屋敷均, 鈴木雅寿,

櫻井信豪

1 背景

- 2 「医薬品等品質・GMP講座」がめざすもの
 - 3 GMP人材の不足の課題を解決するためには
 - 3.1 欧州連合(EU)のQualified Person (QP)の教育
 - 3.2 課題解決のために構築中のGMP教育訓練コース
 - 3.2.1 E-ラーニング(e-GMP)
 - 3.2.2 GMP対応エンジニアリング講座・GMP対応マネジメント講座
 - 3.2.2.1 GMP対応エンジニアリング講座
 - 3.2.2.2 GMP対応マネジメント講座
 - 3.2.3 グループワーク
 - 3.2.4 実技講座
 - 3.2.4.1 環境管理
 - 3.2.4.2 空調
 - 3.2.4.3 有害生物管
 - 3.2.4.4 無菌医薬品製造工程
 - 3.2.5 実効性のある教育訓練のために
- 4 まとめ

第5章 バイオ実習シミュレータの開発

大沼清, 古江

美保

- 1 はじめに
 - 2 開発の目的
 - 3 開発方針
 - 4 開発したアプリケーションの説明
 - 4.1 フロントページ
 - 4.2 実験ページ
 - 4.3 学生・エンドユーザーの学習方法
 - 4.4 終了画面
 - 4.5 管理ページ
 - 5 授業結果
 - 6 展望
- 参考文献