

早期創薬における高含量スクリーニングの応用

高含量スクリーニング (HCS) は、細胞ベースのアッセイと画像解析を組み合わせた強力なアプローチで、複雑な細胞環境内の生物学的経路に対する生理活性化合物の効果を研究し、その特徴を明らかにします。Axxamの高含量プラットフォームは、細胞や細胞内レベルで複数の表現型を追跡することができ、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経細胞炎症など、ヒトの神経変性疾患に関与する経路や作用機序に関する知見を得ることができます。複数のアッセイを多くの疾患モデル用にカスタマイズすることが可能で、ご要望に応じて新しいアッセイを開発することもできます。

神経障害性疼痛プラットフォーム

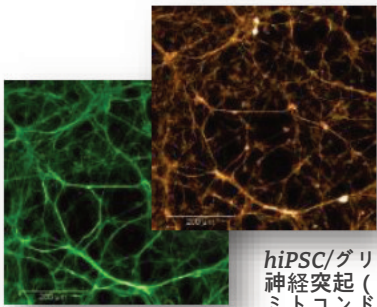
神経障害性疼痛は副作用としてがん化学療法と頻繁に関連し、患者に投与できる量が制限されるため、化学療法の有効性が低下します。薬物治療の効果を高めるためには、神経障害性疼痛を緩和する神経保護剤を同定することが重要です。



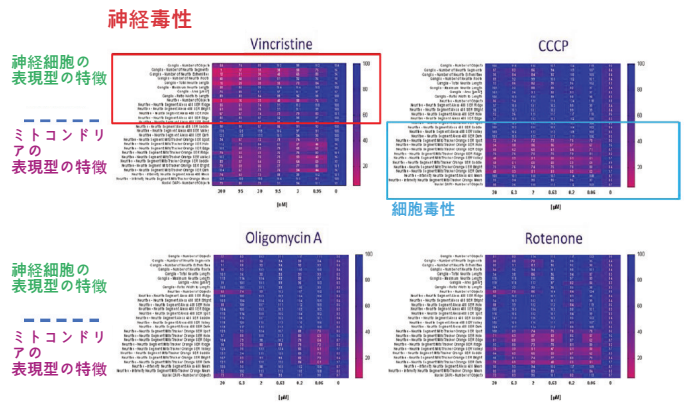
表現型分析 (セルペインティングを含む) からの主要情報

神経障害性疼痛の関連細胞モデル： 初代およびiPS由来の感覚ニューロン

ラットの一次感覚ニューロンとヒトiPS細胞由来の感覚ニューロンをグリア細胞と共培養することで、神経障害性疼痛の小型化されたインビントロアッセイが確立されました。このアッセイは、神経毒性およびミトコンドリア毒性に対する薬物の神経保護効果を評価するために用いることができます。



hiPSC/グリア共培養：
神経突起 (緑)、
ミトコンドリア (赤)



後根神経節に対するアッセイ

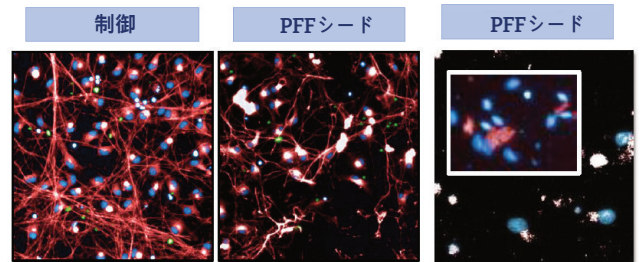
NGN-PET-IM12-2015-07-03 助成契約番号
116072 プロジェクト

神経変性および炎症プラットフォーム

当社のプラットフォームは、アルツハイマー病やパーキンソン病など、さまざまな神経変性疾患に適応して使用することができます。神経変性過程に共通する特徴の一つは、病的凝集体の形成です。

病的凝集体の評価

病的凝集体は、特異的抗体および/またはマーカーによる免疫染色によって評価することができ、処理によって細胞集団に存在する凝集体の数について細胞を分析することができます。



DAPI (nuclei)
標的

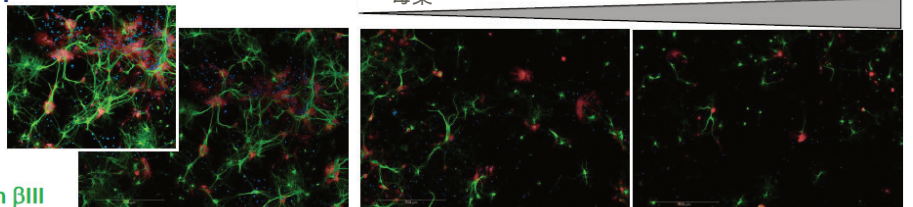
DAPI (nuclei)
エイミートラッカー

病的凝集体の発生を解析したhiPSC由来ニューロンの画像
(白い斑点、中央のパネル；赤い斑点、右のパネル)

神経毒性を明らかにする神経突起伸長分析

海馬初代細胞と初代グリア細胞をさまざまな神経毒や殺細胞毒で処理した共培養では、神経突起の減少が見られ、神経障害の発症を示します。

DAPI
GFAP
Tubulin βIII

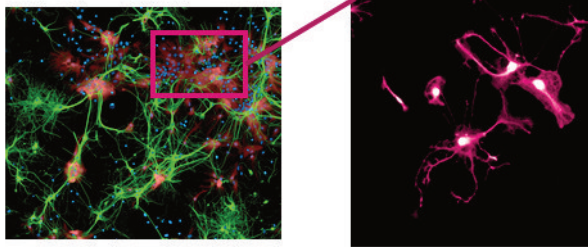


初代グリア細胞と共培養した初代海馬細胞。グリア細胞は赤で、神経細胞は緑でそれぞれ染色。

毒性薬物濃度を上げると神経突起が縮小します



グリア細胞



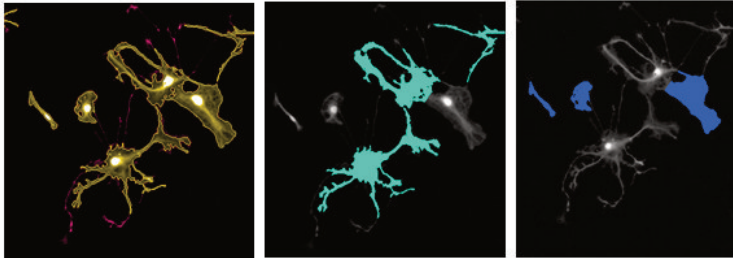
グリア細胞の活性化に関連する神経炎症

グリア細胞の活性化は、その形態の変化も伴います。生理的条件下では、それらは星状で隆起しているように見えますが、ストレス下では、運動性と貪食活性の増加を特徴とするアメーバ状の表現型をとって退却し始めます。従って、グリア細胞の形態学的解析は、神経炎症の進行に対するグリア細胞の寄与を評価するために用いることができます。

セグメンテーション

隆起

アメーバ状



形状の異なるグリア細胞を示す画像

細胞提供: Neuro-Zone Srl (<https://www.neuro-zone.com>)

炎症性マーカー

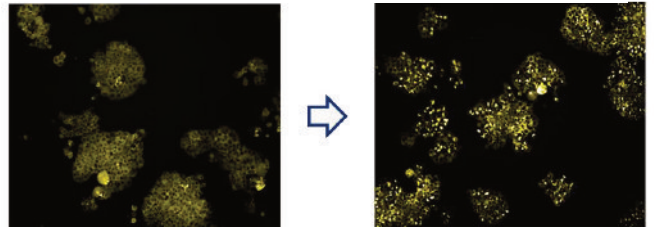
さらに、炎症の発現を増加させることが知られている炎症性マーカーは、異なる疾患との関係においても、炎症を追跡するために使用することができます。グリア細胞の炎症反応を抑制する化合物は、治療上重要な意味を持つ可能性があります。

生体分子凝縮体プラットフォーム

生体分子凝縮体は、神経変性やがんなど、いくつかの疾患に関与していることが知られています。凝縮体は、膜を持たない小器官で、タンパク質とRNAの相互作用、RNA代謝、DNA複製、DNA修復機構など、多くの重要かつ複雑な代謝経路を制御しています。特定の条件下では、これらの膜のないオルガネラは不溶性となり、病理的凝縮体の形成につながります。Axxamは、アッセイ小型化の専門知識と光遺伝学および画像を組み合わせ、さまざまな経路や疾患におけるこれらの関連オルガネラの関与を評価する革新的なプラットフォームを開発しました。

生理的状態

病理的状態



特定のターゲットの生理的および病理的凝集状態を示す画像

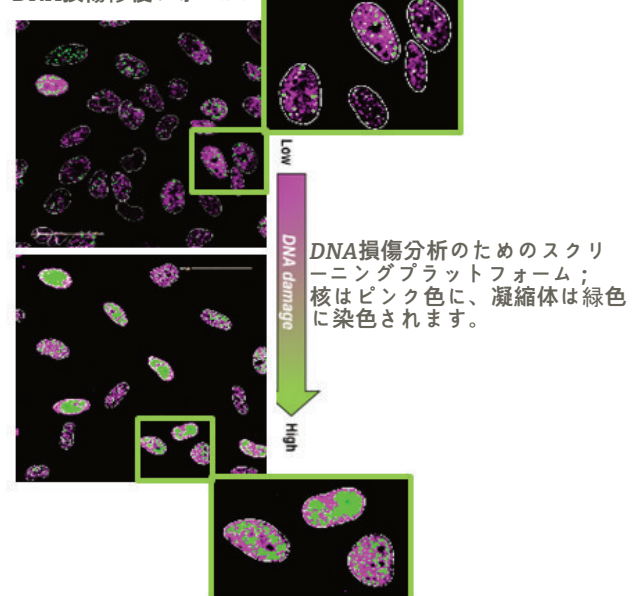


光遺伝学的刺激で病理的凝集体を誘導できます

細胞内の凝縮体と凝集体の量を調節する化合物の評価

病理的凝集体の発症に関与する標的のレポーター細胞株を化合物で処理し、次いで凝集体を増加させることが知られているストレス刺激（化学的または光遺伝学的）を加えます。その後、細胞を画像化し、その画像を解析することで、特定の化合物の作用機序に関する知見を得ます。

DNA損傷修復フォーカス



DNA損傷修復アッセイ

このアッセイは、損傷を受けたDNAの修復メカニズムに関与していることが知られている凝縮体の生成過程を追跡するものです。遺伝毒性を受けた細胞は、DNA損傷の特徴であるリン酸化ヒストンH2AXで染色されます。DNA損傷フォーカスの数が有意に増加していることが、核内の緑色のシグナルとして示されています。この種の分析は、毒性化合物の除去や新しい化学療法剤の発見に利用できます。

Axxamで生成されたすべてのデータと画像