

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞はヒト心電図データを反映する

—非臨床試験での催不整脈リスク予測への実用化に一步前進—

平成 28 年 12 月 7 日

国立医薬品食品衛生研究所・薬理部 関野祐子

国立医薬品食品衛生研究所・薬理部の関野祐子薬理部長及び日本安全性薬理研究会の澤田光平会長が主導する研究グループ JiCSA (Japan iPS Cardiac Safety Assessment) は、2014 年度から厚生労働省科学研究費と日本医療研究開発機構研究費の支援を受けて、医薬品の安全性を評価する安全性薬理試験法へのヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた試験法の利用に関する研究を行っております。この度、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた試験法から記録される電気活動のばらつきや拍動数と薬剤応答性の関係性が、ヒト臨床心電図から得られた特性とほとんど一致することを見出し、臨床的な観点からヒトとの類似性を世界で初めて明らかとし、2016 年 12 月 7 日午前 4 時 (日本時間)、PLOS ONE オンライン版に掲載されます。この結果は、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた試験法がヒト臨床試験に近い結果をもたらすことについての科学的な根拠となります。今後のヒト iPS 細胞由来心筋細胞の創薬プロセスへの利用に弾みをつけるものと期待されますので、お知らせいたします。

薬物性 QT 延長症候群は、torsade de pointes (TdP) と言われる致死性心室不整脈を誘発します。このため、医薬品候補化合物の TdP 発生リスクを、創薬プロセスのごく早期の段階から高精度に予測することは、医薬品開発の成功確率を上げるうえで、また、コストダウンを図る上で極めて重要です。現在、臨床開発 (ヒトに投与して開発化合物の安全性を検証する段階) の前段階では、動物由来細胞を用いたり、動物実験により、ヒトへの安全性の予測を行っていますが、ヒトと動物との種差による誤判定が生じる懸念がありました。近年、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞が複数の企業から販売され、容易に入手可能となりました。これらヒト iPS 細胞由来心筋細胞は、ヒトの組織から作製された心筋細胞であり、動物実験の種差を超え、臨床開発の前段階におけるヒトへの薬物性 QT 延長症候群のリスクの予測を既存の試験法よりも精度良く評価できる研究ツールになり得ると期待されています。ヒト iPS 細胞由来心筋細胞にはヒト型タンパク質が発現していることはわかっていますが、ヒトの心臓と同じ電気生理学的特性を有しているかどうかについては、科学的根拠が示されていませんでした。

ヒトの心臓では、QT 間隔は心拍数によって変化し、徐脈 (心拍数が低下すること) にな

ると長くなり、頻脈（心拍数が増加すること）になると短くなることが知られています。本研究グループは、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いて拍動数（心拍数に相当）と field potential duration (FPD、QT 間隔に相当) の関係を調べ、この拍動数と FPD との関係が、約 5 千人の心拍数と QT 間隔との関係を調べた大規模住民研究（フラミンガム心臓研究）の成績に類似していることを明らかにしました（参考図 1）。また、ヒトで TdP を誘発する薬剤は、徐脈になるほど QT 間隔を長くしやすい特徴を有することが知られています。本研究グループは、そのような作用を有する薬剤の効果をヒト iPS 細胞由来心筋細胞で調べ、ヒトの心臓での反応と同じく、拍動数が遅くなるほど FPD を長くすることも明らかにしました（参考図 2）。これらのことから、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞は、ヒトの心臓と同じ電気生理学的特性を有していると考えられることを世界で初めてその科学的根拠を示しました。今後、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた医薬品安全性試験への利用が、飛躍的に進むことが期待されます。

本研究成果は、2016 年 12 月 7 日午前 4 時（日本時間）、PLOS ONE オンライン版に掲載されます。

- ポイント

- ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の拍動数（心拍数に相当）と field potential duration（QT 間隔に相当）との関係は、フラミンガム心臓研究で得られたヒトの心拍数と QT 間隔との関係に類似していることを明らかにしました。
- ヒトで TdP を発生する薬剤の特徴（徐脈になるほど、QT 間隔が延長する）が、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞でも再現できることを明らかにしました。
- ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の医薬品安全性試験への利用の促進が期待されます。

- 背景

医薬品にとって心臓に対する毒性（心毒性）は重大な副作用の一つです。心毒性の中でも、薬物が QT 間隔を延長し、torsade de pointes（TdP）といわれる致死性心室不整脈を誘発する病態（薬物性 QT 延長症候群）は、重症度が高く、非臨床研究の段階で高精度に予測する必要があります。現在、非臨床研究では、動物由来細胞を用いた *iv vitro* 実験や動物を用いた *in vivo* 実験で、開発候補品のヒトでの安全性予測を行っていますが、ヒトと動物の種差による誤判定が生じる懸念がありました。近年、市販のヒト iPS 細胞由来心筋細胞が複数の企業から入手可能となりました。これらヒト iPS 細胞由来心筋細胞は、ヒトの組織から作製された心筋細胞であり、動物実験の種差を超え、既存の評価系よりも精度良く、薬物性 QT 延長症候群のリスクを予測できる研究ツールになり得ると期待されていました。

- 効果

本研究から、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞は、ヒトの心臓と同じ電気生理学的特性を有していると考えられることを世界で初めてその科学的根拠を示しました。このことから、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた催不整脈リスク評価は、薬物性 QT 延長症候群のリスクを高精度に予測できる研究ツールとなり得ると期待され、その利用が促進されることが期待されます。

- 今後の展望

現在、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞は、複数の企業から発売されています。本研究において得られた結果は、創薬研究の使用に耐え得るヒト iPS 細胞由来心筋細胞の基準を示したものとと言えますが、今後はどんな企業や大学の研究室から作製された細胞についてもあてはまる一般的な事象なのかを検証する必要があります。本研究において得られた結果は、1つの企業及び1つのロットのヒト iPS 細胞由来心筋細胞の実験成績です。このため、今回得られた創薬研究の使用に耐え得るヒト iPS 細胞由来心筋細胞の基準を基に、別のロット、あるいは別の企業から発売されたヒト iPS 細胞由来心筋細胞でも、ヒトの心臓と同じ電気生理学的特性を示すのか、更なる検証が必要と考えています。

- 論文

- 著者：Wataru Yamamoto*, Keiichi Asakura, Hiroyuki Ando, Tomohiko Taniguchi, Atsuko Ojima, Takaaki Uda, Tomoharu Osada*, Seiji Hayashi, Chieko Kasai, Norimasa Miyamoto, Hiroyuki Tashibu, Takashi Yoshinaga, Daiju Yamazaki, Atsushi Sugiyama, Yasunari Kanda, Kohei Sawada and Yuko Sekino (* corresponding author)

- タイトル：Electrophysiological Characteristics of Human iPSC-Derived Cardiomyocytes for the Assessment of Drug-Induced Proarrhythmic Potential
(催不整脈リスク予測のためのヒト iPSC 細胞由来心筋細胞の電気生理学的特性)

- 用語解説

1. iPSC 細胞

- ・ 体細胞に、数種類の遺伝子を導入することなどによって分化多能性が誘導された幹細胞の一種です。2006年に京都大学山中伸弥教授らのグループにより、この現象が発見され人工多能性幹細胞 (induced Pluripotent Stem Cells : iPSC 細胞) と名付けられました。iPSC 細胞は、新薬開発、疾患の病態解明や再生医療への応用が進められています。

2. iPSC 細胞由来心筋細胞

- ・ iPSC 細胞から分化誘導した心筋細胞です。

3. フラミンガム心臓研究

- ・ 心血管合併症増加への対応を検討するため、National Heart Institute の指導下、米国フラミンガム市の住民を対象に、1948年から開始された、大規模住民研究。

4. JiCSA (Japan iPSC Cardiac Safety Assessment)

- ・ ヒト iPSC 細胞由来心筋細胞を用いた試験法の医薬品安全性試験への応用を目的に、産・官・学で構成されたオールジャパン体制の研究グループです。国立医薬品食品衛生研究所・薬理部の関野祐子が研究代表を務めています。

5. 薬物性 QT 延長症候群

- ・ 薬剤投与により過度の QT 延長をきたし torsade de pointes などの重症心室性不整脈を生じて、めまい、失神などの脳虚血症状や突然死をきたしうる症候群です。

6. QT 間隔 (QT 時間)

- ・ 心電図の QRS の始まりから T 波の終わりまでの時間で、これは心室筋の活動電位持続時間に相当します。

7. Torsade de pointes (TdP)

- ・ 重症の心室性不整脈の一種です。

- 本論文のお問い合わせ先
澤田 光平 (さわだ こうへい)
エーザイ株式会社 グローバル CV 評価研究部
Tel : 029-847-5751
E-mail : k-sawada (at) hhc.eisai.co.jp
(at)を@に変えてください。

- 本研究は、国立医薬品食品衛生研究所・薬理部長・関野祐子が代表を務めた、平成 24-26 年度の厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「ヒト iPS 分化細胞を利用した医薬品のヒト特異的有害反応評価系の開発・標準化」、及び、平成 27 年度からは、日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 「ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究」で行われた研究成果です。
これらの研究班に関するお問い合わせは
関野 祐子 (せきの ゆうこ)
国立医薬品食品衛生研究所・薬理部
Tel : 03-3700-9692
E-mail : yukos (at) nihs.go.jp
(at)を@に変えてください。
にお問い合わせください。

● 参考図

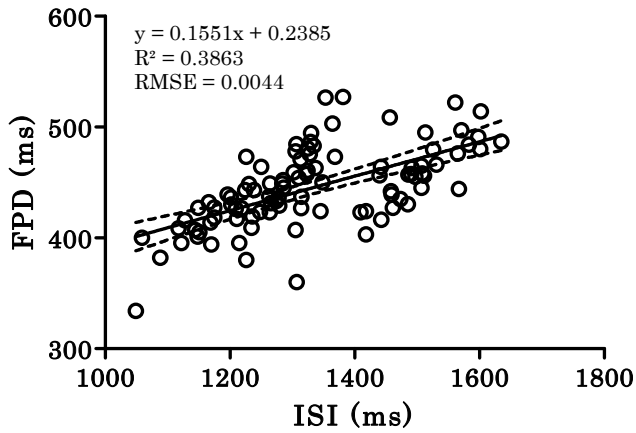


図1 ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の拍動数と field potential duration の関係

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞（計 96 標本）の拍動数（横軸）と field potential duration（縦軸）をプロットし、その回帰直線（ $y=0.1551x + 0.2385$ ）を算出した（実線が回帰直線を、点線は回帰直線の 95%信頼区間を示す）。回帰直線の傾き（0.1551）は、フラミンガム心臓研究（Am J Cardiol. 1992;70(7):797-801.）で、ヒトの心拍数と QT 間隔のプロットから算出された回帰直線（ $QTC = QT + 0.154[1 - RR]$ ）の傾き（0.154）と近似していた。

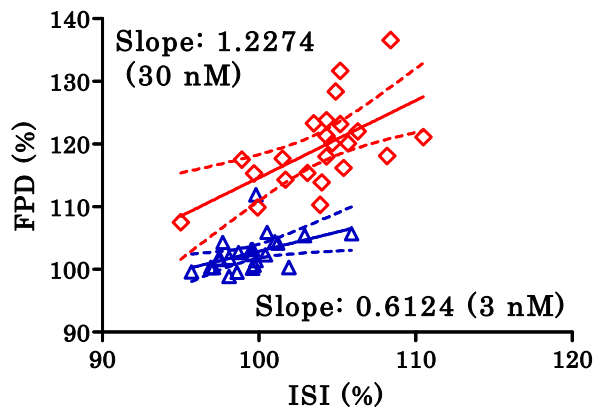


図2 ヒト iPS 細胞由来心筋細胞での cisapride の効果

ヒトで torsade de pointes を誘発することが知られている薬剤（cisapride）を、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞に曝露させると、その濃度に応じて拍動数が遅くなり（横軸のプロットが右側に移動）、FPD が延長した（縦軸のプロットが上側に移動）。また、プロットの回帰直線の傾きが、0.6124（3 nM）から 1.2274（30 nM）と大きくなった（実線はプロットの回帰直線を、点線は回帰直線の 95%信頼区間を示す）。