

## 疾患特異的iPS細胞を用いた先天性QT延長症候群の病態解明に関する研究

研究分担者 福田 恵一 慶應義塾大学医学部 循環器内科 教授

### 研究要旨

遺伝性不整脈疾患の病態解明にあたり、研究分担者の所属する慶應義塾大学病院循環器内科を外来通院または入院加療を行った患者に対し、当該疾患を有している者に対し、書面にて説明と同意を得た上で遺伝子解析目的の採血を行った。これまでに111人のサンプルが集まっており、うち20人で変異同定が可能であった。QT延長症候群に関しては型毎に疾患特異的iPS細胞を作成し、不整脈の病態解明、薬効評価などを行った。疾患特異的iPS細胞を用いた解析は、従来のパッチクランプを用いた解析と結果が一致し、本解析は有用な手段であることが明らかとなった。

### A．研究目的

遺伝性不整脈疾患は突然死の原因となるためその病態解明および早期診断、有効な治療法の検索は急務である。実際に当該疾患の患者において原因遺伝子を同定した上で、疾患特異的iPS細胞を作成し、各種研究、解析を行うことで速やかな実臨床へのフィードバックが可能となる。

### B．研究方法

慶應義塾大学病院循環器内科を外来通院または入院加療を行っている患者に対し、QT延長症候群、ブルガダ症候群、家族性心房細動、家族性ペースメーカー症候群などの当該疾患を有している者に対し、書面にて説明と同意を得た上で遺伝子解析目的の採血を行った。また1型QT延長症候群の家系に関しては疾患特異的iPS細胞を作成し、不整脈の病態解明、薬効評価などを行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析にあたり、本研究の目的、方法、同意書などは慶應義塾大学病院の倫理委員会によって承認されたものである。なお遺伝子解析にあたり研究対象全患者には書面を用いて説明を行い同意書を得た。

### C．研究結果

これまでに111人のサンプルが集まっている。疾患の主な内訳はQT延長症候群27例、ブルガダ症候群18例、家族性心房細動10例であった。うち20人で変異同定が可能であった。

### D．考察

疾患特異的iPS細胞を作製した1型QT延長症候群の患者での基礎的検討では、IKr遮断薬であるE4031はコントロールおよび患者由来iPS細胞でFPDを延長させ、不整脈が発生した。またIKs遮断薬であるchromanol 293Bは患者由来のiPS細胞のFPDは延長させず、本患者におけるIKsの障害が示唆された。

### E．結論

この新しい解析手段は従来のパッチクランプを用いた解析と結果が一致し、本解析は有用な手段であることが示された。

### G．研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Egashira T, Yuasa S, Fukuda K. Novel insights into disease modeling using induced pluripotent stem cells. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(2):182-8.
- 2) Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsushashi T, Ohno Y, Toyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K. Disease characteriz

ation using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. Cardiovasc Res. 2012 Sep 1;95(4):419-29.

- 3) Seki T, Yuasa S, Fukuda K. Generation of induced pluripotent stem cells from a small amount of human peripheral blood using a combination of activated T cells and Sendai virus. Nat Protoc. 2012 Mar 15;7(4):718-28.

## 2. 学会発表

- 1) 相澤義泰, 高月誠司, 木村雄弘, 西山信大, 福本耕太郎, 谷本陽子, 谷本耕司郎, 三好俊一郎, 鈴木誠, 横山泰廣, 池主雅臣, 相澤義房, 福田恵一. 完全右脚ブロックを呈する特発性心室細動症例の臨床的および心電図学的特徴の検討. 第27回日本不整脈学会学術集会. 2012年7月6日(金). 神奈川県横浜市.
- 2) 湯浅慎介. Disease Modeling Using Human iPS Cells. 第60回日本心臓病学会学術集会. 2012年9月16日. 石川県金沢市.
- 3) 稲川浩平、相澤義泰、高月誠司、勝俣良紀、西山崇比古、木村雄弘、西山信大、福本耕太郎、谷本陽子、谷本耕司郎、湯浅慎介、西森健雄、稲垣雅行、有村卓朗、木村彰方、三田村秀雄、福田恵一. 家族性WPW症候群の1家系における臨床像の検討. 第29回日本心電学会学術集会. 2012年10月12日. 千葉県幕張市.
- 4) Keiichi Fukuda. Keynote Lecture: Use on iPS Cells for the Evaluation of Familial Sudden Death Syndrome. APHRS2012. Taipei, Taiwan.
- 5) Keiichi Fukuda. Generation of Disease-Specific iPS Cells from Circulating Blood Cell Using Sendai Virus. APHRS2012. Taipei, Taiwan.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。