

2014 年 10 月 28 日 (火) ~ 30 日 (木)、CBI 学会 2014 年大会が開催されます。
本号では、フォーカストセッションに焦点をあて、ご紹介させていただきます。
多くのご参加をお待ちしております。

Chem-Bio Informatics Society(CBI) Annual Meeting 2014

フォーカストセッションのご紹介

Schedule

10 月 28 日 (火)

- ▶ 「In vitro 実験系におけるヒト iPS 細胞由来神経細胞間の「シナプス形成不全」解決にむけて - Human neuronal circuitry on dish は実現できるのか」

14:00 - 16:00 4 階 研修室

10 月 29 日 (水)

- ▶ 「計算毒性学研究会」
- ▶ 「第 2 回オミックス解析における実務者意見交換会」
- ▶ 「第一原理計算とメタボロミクス：予測と実証」
- ▶ 「in silico 不整脈予測における CiPA の考え方、および日本の取り組み」

14:00 - 15:30 4 階 研修室

14:00 - 15:30 4 階 401 会議室

14:00 - 15:30 4 階 406 会議室

14:00 - 15:30 4 階 407 会議室

- ▶ 「ゲノム電子カルテ」

16:00 - 17:30 4 階 401 会議室

10 月 30 日 (木)

- ▶ 「計算化学とデータベースの融合」
- ▶ 「第 8 回 FMO 研究会 - ナノバイオ分子計算とデザイン」
- ▶ 「ヒト iPS 細胞誘導分化細胞を用いた安全性評価における課題に関する意見・情報交換会」

14:00 - 15:30 4 階 研修室

15:30 - 17:00 4 階 研修室

13:30 - 17:00 4 階 401 会議室

- ▶ 共催セッション 新学術領域「分子ロボティクス」

29 日 14:00 - 17:30、30 日 14:00 - 17:30 5 階 小ホール



第一原理計算とメタボロミクス： 予測と実証

Metabolomics and the first-principles calculation : prediction and validation

開催時間：14：00 - 15：30

場所：4 階 406 会議室

開催趣旨：計測技術革新によって、細胞内の低分子化合物を一斉分析する代謝物プロファイリング（メタボロミクス）が、ここ 10 年で大きく発展してきている。幅広い範囲の代謝物測定を効率化してデータ生成速度が上がり、疾患バイオマーカー探索、遺伝子機能の解明や組換え植物種の化学的多様性評価に用いられている。一方、量子化学計算に基づいて生体分子の物性や機能を予測する研究の進展も著しい。

本セッションでは、第一に代謝物プロファイリング技術および量子化学計算の現状を整理する。次いで、我々が進めている代謝物の物理化学的特性予測値と代謝物プロファイルデータとの統合研究を紹介する。生命の「情報」と「物質」の交差するメタボロミクス研究における予測と実証の可能性を議論したい。最後に、多くの方々のご参加を歓迎いたします。

モデレーター：福島 敦史 Atsushi Fukushima (理化学研究所 環境資源科学研究センター

RIKEN Center for Sustainable Resource Science)

演者 (交渉中)

in silico 不整脈予測における CiPA の考え方、および日本の取り組み

Moving toward *in silico* arrhythmic assessment : The paradigm of CiPA and efforts in Japan

開催時間：14：00 - 15：30

場所：4 階 407 会議室

開催趣旨：昨年 7 月の CSRC-HESI-FDA 会議において薬物の心臓安全性評価に関わる ICH E14 廃止と S7B の改訂に関する提案が発表されたことを受けて、評価のエンドポイントを QT 延長作用から催不整脈作用に変更するとともに、新たな非臨床試験法として CiPA (Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay) の議論が始まった。

現在、ヒト iPS/ES 細胞由来心筋細胞を用いた *in vitro* 評価と、複数のヒトイオンチャネルへの反応性から不整脈リスクを予測する *in silico* 評価を組み合わせる提案がなされ、新たな方法論構築等に関する検討・議論が活発に行われている。CiPA *in silico* WG の考え方と日本発の提案に向けた取り組みという観点で、現状と課題を今一度整理し、共有化しておく必要があると判断し、本フォーカスセッションを企画する。

モデレーター：黒川 洵子 Junko Kurokawa (東京医科歯科大学 Tokyo Medical and Dental University)

プログラム：

(1) CiPA が提案しようとする薬物催不整脈リスク予測のパラダイム

古谷 和春 Kazuharu Furutani (大阪大学大学院医学系研究科 Osaka University Graduate School of Medicine)

創薬候補物質の催不整脈リスク予測に関して、CiPA (Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay) に関する共同議論の場が開かれている。この会議は、hERG channel に留まらない multi ion channel assay を創薬早期に非臨床試験として実施し、得られたデータを *in silico* において評価することによって、現在臨床試験で実施されている Thorough QT テストに変わる、催不整脈作用をエンドポイントとする新しいリスク評価法の提案を目指している。CiPA が提案しようとする新しい心臓安全性薬理のパラダイムをご紹介します、現在の課題について議論したい。

(2) 心筋細胞活動電位モデルと安全性評価

朝倉 圭一 Keiichi Asakura (日本新薬株式会社 Nippon Shinyaku Co., LTD.)

創薬における *in silico* 活用は、これまで化合物の構造活性相関などに活用されている。最近 CiPA における提言を受けてヒト心筋細胞モデルを用いた *in silico* 評価が注目を集めているが、創薬現場における活用についてはまだまだ発展途上にある。今回は創薬早期におけるヒト心筋細胞活動電位モデルの活用について紹介し、心毒性安全性評価への *in silico* 評価の可能性について議論したい。

(3) バーチャル iPS 細胞由来心筋細胞への飽くなき挑戦

芦原 貴司 Takashi Ashihara (滋賀医科大学循環器内科・不整脈センター Shiga University of Medical Science)

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の安全性薬理評価や遺伝性不整脈治療への応用が期待されているが、その電気生理学的特性がオリジナルの心筋細胞と同じとは限らない。コンピュータモデル (*in silico*) によるバーチャル iPS 細胞由来心筋細胞 (viPSC-CM) がもたらす可能性と、今後の研究の方向性について概説する。

(4) UT-Heart を用いた薬剤の心毒性評価

岡田 純一 Jun-ichi Okada (東京大学大学院新領域創成科学研究科 The University of Tokyo Graduate School of Frontier Sciences)

UT-Heart は心筋細胞の電氣的興奮から心収縮までを統合し心電図も再現できる世界で唯一のマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータであり、薬剤の心毒性評価に関する共同研究をエーザイ・東京医科歯科大と進めている。今回はその研究の現状を報告する事により、*in silico* 心毒性評価の近い将来における実現可能性を示すと共に、その際実験において求めるべきデータが何であるかを議論したい。

ゲノム電子カルテ

- 開催時間: 16:00 - 17:30
- 場所: 4 階 401 会議室
- モデレーター: 荻島 創一 (東北大学 東北メディカル・メガバンク機構)



共催セッション 新学術領域「分子ロボティクス」

- 開催時間: 29 日 14:00 - 17:30、30 日 14:00 - 17:30
- 場所: 5 階 小ホール
- モデレーター: 小長谷 明彦 (東京工業大学)

霧島会議の総括および今後の展望

コンピュータ (*in silico*) 安全性薬理学ワーキンググループ報告:

医薬品安全性評価における *in silico* アプローチの可能性について考える

黒川洵子¹ 古谷和春² 中谷晴昭³ 菅原貴司¹
久田俊明⁴ 杉浦清了⁵ 岡田純⁵ 田保充康⁶
古永貴志⁷

I. はじめに

心臓電気活動は、心臓に発現する種々のイオンチャネルの複雑な動きで規定されている。そして、研究者たちは、不完全であるとはいえ、様々なコンテキストで得られたデータを統合し、不整脈といった心臓の電気現象を理解しようと試み続けてきた。心臓の構造と機能は、様々な階層で分けられ、再現性と定量化に優れた実験アプローチやシステム生物学的アプローチによって、個々の相互関係が明らかにされてきている。このようなアカデミアでのシステム生物学的研究を、薬剤安全性領域へ応用する橋渡しの可能性と限界、また現在の課題について、霧島会議 *in silico* チームで議論した内容を以下にまとめる。

II. 現状と課題について

現在、医薬品の心臓安全性評価にかかわる ICH ガイドラインの見直しが進められている。新たなガイドラインは、現行のガイドラインが制定された2005年当時とは異なる、現在の学術・科学技術レベルを反映したものとなるはずである。新たなガイ

ドラインの制定に向けて、近年開発されたヒト iPS 細胞を用いた医薬品の有効性や、安全性の検査の実現可能性が検討されている。それと同時に、高騰する医薬品開発費、種差などに起因する非臨床試験（動物実験）と臨床試験でのデータの不一致や低い外挿性などを背景として、コンピュータシミュレーション、すなわち *in silico* のアプローチを医薬品の心臓安全性評価に用いていこうという動きがある。

まず、*in silico* 創薬における、現在の心臓機能シミュレーション技術の現状と課題についての意見をまとめた。創薬応用における *in silico* アプローチは大きく2つに分けられる。一つ目がスクリーニングを目指した *in silico* 探索であり、化合物データベースから、疾患の標的タンパク質と結合親和性の高い化合物（創薬シード）をコンピュータで探索するというものである。表に示すように、これまでの *in silico* 創薬といえば、主にこちらを指していた¹⁾²⁾。

二つ目が *in silico* 予測を目指したアプローチであり、疾患の標的タンパク質に結合した後の反応をコンピュータシミュレーションで予測するというものである。今回のテーマである安全性評価への応用を目指しているのはこちらのことであり、狭義には心

1 東京医科歯科大学難治疾患研究所生体情報薬理学分野、2 大阪大学大学院医学系研究科分子・細胞薬理学、3 千葉大学大学院医学研究院薬理学、4 滋賀医科大学循環器内科・不整脈センター、5 東京大学大学院新領域創成科学研究科、6 中外製薬株式会社、7 エーザイ株式会社

表 *In silico* 創薬の歴史

~1970年代 (<i>in silico</i> 創薬の創生前) ・膨大な数の創薬候補化合物を力業で順番に探索。
1980年代~(<i>in silico</i> 創薬の黎明期) ・ハード面(コンピュータ性能)とソフト面(探索アルゴリズム)が未成熟。
2000年代~(<i>in silico</i> 創薬の成長期) ・ハード面(コンピュータ性能)とソフト面(探索アルゴリズム)が向上。 ・データベース(低分子化合物薬理活性, タンパク質立体構造)の充実。 ・X線立体構造解析, 核磁気共鳴分析 NMR によるタンパク質立体構造解析。
2010年代~(<i>in silico</i> 創薬の変革期) ・システムバイオロジーに基づく安全性薬理評価への拡大。

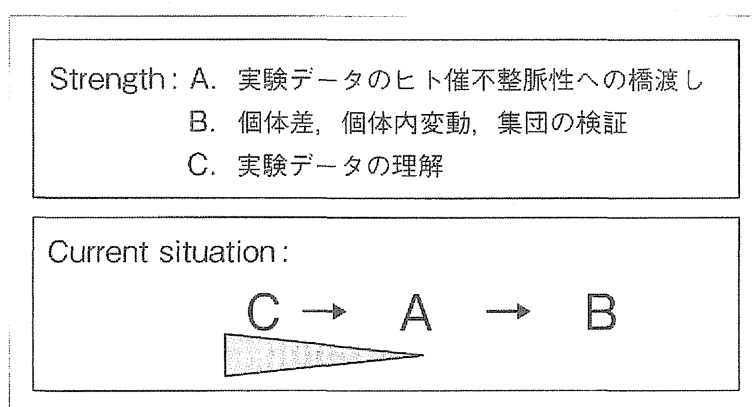


図 1
Cardiac simulation approach

臓シミュレーションを指す。心筋細胞については電気生理学的実験などによる定量データの蓄積が多く、生体反応のシミュレーションの中では最も進んでいる分野であり、科学研究費補助金新学術領域研究班「統合的多階層生体機能学領域の確立とその応用」でも国内の研究を統合する動きがある¹⁾。

この心臓シミュレーションのアプローチの強みと現状について、3項目(図1)にまとめた。安全性評価への応用において中心的になってくるであろうと思われるのは、非臨床・臨床研究にかかわらず、すべての実験データをヒト催不整脈性の評価へ橋渡しする役目である。この効果としては、非臨床実験でのヒト催不整脈の予測性が向上すると考えられ、実験動物の削減をはじめとするコストカットなどによる創薬の効率化が期待できる。現在利用できる *in silico* 心臓モデルでは、分子→細胞→組織→臓器→個体レベルのそれぞれの段階で、シミュレーション

が可能である。薬物作用を評価するには、生理反応の最小単位である心筋細胞における活動電位シミュレーションを基本とし、*in silico*心筋細胞を連結して二次元ないし三次元的心臓モデルを構築することにより、催不整脈性の予測が可能となる^{5),6)}。例えば、トラフィックキングなどタイムスケールが異なる事象も、定点ごとのシミュレーションをすればよい。個体レベルにするには、我が国発のUT-Heartのプラットフォームを利用すれば、心臓の電氣的興奮、収縮、血流量、神経・性差の組み込みも可能である⁷⁾。ヒト12誘導体表面心電図の詳細な再現も達成されている⁸⁾。様々な生理的状態・病態に応じた薬剤評価についても、いまだ達成されていないが、薬剤作用の定量的データさえあれば可能である。*In silico*では、様々な異なる危険因子を重積させることが比較的容易なので、临床上レアなケースについてもあらかじめ危険性を予測できるであろう

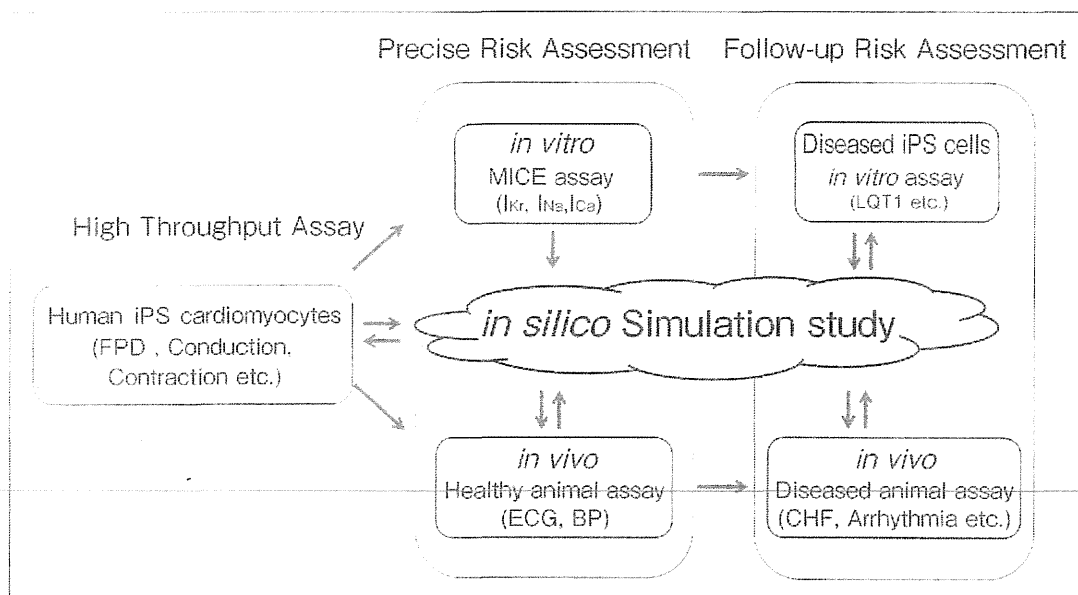


図2 Proposed Comprehensive Strategy for Cardiac Safety Testing

う。将来的には、個体差、個体内変動、集団の検証などへの展開が期待できる。また、これまで行われてきたように、*in silico*試験は得られた実験データの意味を従来にない明快さで論理的に説明することを可能にするものであることはいままでのない。図2には、今回の会議でわれわれが提案する*in silico*アプローチを含む心臓安全性試験についてまとめた。

しかしながら、すべての科学的アプローチにいえることだが、*in silico*アプローチも万能ではない。薬剤評価に*in silico*モデルを取り入れる際の大前提として、「*in vivo*に取って代わるものではない」ということを強調すべきと考える。*In silico*モデルは、あくまで実験データに基づいて構築されたものだからである。*In silico*試験がいくら拡大しても、非臨床・臨床試験は依然として必要であり、常に車輪の両輪のように同時に進めていくべきである。

では、*in silico*アプローチの現時点での課題は何であろうか。まずは、モデル構築のための基礎データが不足していることである。特に、ヒトデータが圧倒的に不足しており、動物実験のデータで補っている部分が多い。今後は、ヒトでの催不整脈性をよ

り忠実に再現するため、さらに高いレベルでの臨床心臓電気生理との連携が求められる。今後、ヒトiPS細胞由来心筋における実験データを参考にしながら、モデルパラメータに調整をかけることも求められるであろう。また、医学的知識に加え、計算科学系の高度な専門性をもつ人材も不足している。今後、医療分野に*in silico*アプローチの応用を進めるためには、計算科学系と連携して人材育成を行う必要も出てくるだろう。

Ⅲ. 新ガイドラインに向けて

新ガイドラインに向けて、*in silico*アプローチを導入していくことにより、「創薬プロセスのパラダイムシフト」を目標とすることを提案したい。具体的には、まずは*in silico*アプローチが得意とするメカニズムの理解を通して、QT延長評価/HERG試験の意義の再検討を行う。得られた検討結果を創薬の経済性・効率化の向上を目指した新提案に結びつけることを目指す。そして、今回の事例を発端として、医療領域での*in silico*戦略の拡大に結びつけていきたい。

〔文 献〕

- 1) Ekins S, Mestres J, Testa B : *In silico* pharmacology for drug discovery : methods for virtual ligand screening and profiling. *Br J Pharmacol*, 2007 ; 152 : 9 ~ 20
- 2) Lyne PD : Structure-based virtual screening : an overview. *Drug Discov Today*, 2002 ; 7 : 1047 ~ 1055
- 3) Eckert H, Bajorath J : Molecular similarity analysis in virtual screening : foundations, limitations and novel approaches. *Drug Discov Today*, 2007 ; 12 : 225 ~ 233
- 4) Asai Y, Abe T, Oka H, Okita M, Okuyama T, Hagihara K, Ghosh S, Matsuoka Y, Kurachi Y, Kitano H : A versatile platform for multilevel modeling of physiological systems : Template/instance framework for large-scale modeling and simulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2013 ; 2013 : 5529 ~ 5532
- 5) 芦原貴司, 八尾武憲, 中澤優子, 城日加里, 伊藤英樹, 杉本喜久, 伊藤 誠, 堀江 稔, 原口 亮, 中沢一雄, 難波経豊, 池田隆徳, 新 博次 : 心房筋リモデリングを考慮したヒト心房細動 *in silico* モデルにおけるアミオダロンの短期作用と長期作用. *Progress in Medicine*, 2008 ; 28(Suppl 1) : 562 ~ 567
- 6) Moreno JD, Zhu ZI, Yang PC, Bankston JR, Jeng MT, Kang C, Wang L, Bayer JD, Christini DJ, Trayanova NA, Ripplinger CM, Kass RS, Clancy CE : A computational model to predict the effects of class I anti-arrhythmic drugs on ventricular rhythms. *Sci Transl Med*, 2011 ; 3 : 98 ~ 83
- 7) Sugiura S, Washio T, Hatano A, Okada J, Watanabe H, Hisada T : Multi-scale simulations of cardiac electrophysiology and mechanics using the University of Tokyo heart simulator. *Prog Biophys Mol Biol*, 2012 ; 110 : 380 ~ 389
- 8) Okada J, Washio T, Machara A, Momomura S, Sugiura S, Hisada T : Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T-wave genesis in human surface ECG. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011 ; 301 : H200 ~ H208

〈レクチャー6-3〉ファーマコビジランス ヒトiPS細胞を用いた心毒性試験の現状と課題

諫田 泰成

国立医薬品食品衛生研究所・薬理部第二室

1. はじめに

ヒトiPS細胞の心毒性試験は、モデルとなる分化細胞を作製して医薬品候補化合物のスクリーニングを*in vitro*アッセイ系で評価することになるので、ヒト心筋を反映するような分化心筋細胞が大量かつ安定的に供給されることが必要不可欠である。現在、ヒトiPS細胞には株間の差など様々なバリエーションが存在することが明らかになっていることから、分化誘導した心筋細胞にも未分化iPS細胞と同様にバラつきがあると考えられる。しかしながら、分化心筋細胞の品質基準などは定まっておらず、アカデミアやメーカーにおいてそれぞれバラバラの細胞を用いてアッセイを行っている可能性がある。インハウスの試験法を行う場合には問題はないが、安全性試験を実施するためには一定の評価基準が必要である。幹細胞由来の分化細胞は培養期間によっても性質が変化しうることが分かかってきており、株化細胞やhERGを過剰発現させたHEK293細胞などのように扱うことができない。従って、いかに分化心筋細胞の品質を確保するのが重要である。

本稿では、ヒトiPS細胞から心筋細胞への分化誘導技術ならびにiPS由来分化心筋細胞の薬理学的な特性を概説し、今後、医薬品による催不整脈作用に対する応用可能性、さらにはICHガイドラインへの展望について議論したい。

2. 医薬品による催不整脈作用

医薬品によって発生する副作用の中で、トルサード・ド・ポアント(TdP)とよばれる重篤な不整脈は重要である²⁾。発生頻度は極めて少ないものの心室細動に移行し突然死に至る症例が報告されており、上市後に販売が中止になった医薬品も少なくない。TdPはQT間隔の延長を伴うことから、TdP誘発リスクは、非臨床試験として*in vitro*でカリウム電流

(hERGチャンネル)阻害作用および*in vivo*で動物におけるQT延長作用を評価し(S7Bガイドライン)、臨床においてThorough QT/QTc試験を実施して厳密にヒトのQT間隔に対する作用を調べて(E14ガイドライン)、総合的にTdP誘発リスクを評価している。これらのガイドラインが整備された後は薬剤性心毒性の大きな問題は起きていないことから、一定のリスク評価ができていると考えられる。しかしながら、hERG試験で有用な医薬品候補化合物を落としてしまうこと、逆にhERGだけでは拾えない不整脈作用があることなどが指摘され、さらに予測性の高い試験系が求められている。iPS由来分化心筋細胞はヒト細胞でありマルチチャンネルに対する評価が可能であることから³⁾、hERG試験よりも予測性が向上するのではないかと、あるいは臨床試験を削減できるのではないかと、との期待が寄せられている。

3. ヒトiPS細胞を用いた心筋分化誘導法

ヒトiPS細胞を効率よく心筋分化する方法として、定方向分化誘導法が知られている^{3,4)}。図1に示すように、ヒトiPS細胞にサイトカインや増殖因子などを用いることにより、中胚葉、心筋前駆細胞、心筋細胞と段階的に分化誘導を行い、分化誘導後2週間ほどで自律的な拍動が観察される。このように作成されたiPS由来分化心筋細胞は個々の心筋細胞の活動電位の波形がバラバラである上に、電気生理学的に未成熟である。実際、201B7株から作製した分化心筋細胞も米国Cellular Dynamics International Inc. (CDI) から販売されているiCell心筋細胞も静止膜電位は-50mV程度と浅い(通常-90mV程度)。従って、未成熟な特性は元のiPS細胞株や分化誘導法に依存せず、iPS由来分化心筋細胞に共通の課題であることが示唆される。

そこで、心筋の成熟化を促進するためのアプローチとして、電気刺激など様々な手法が検討されてい

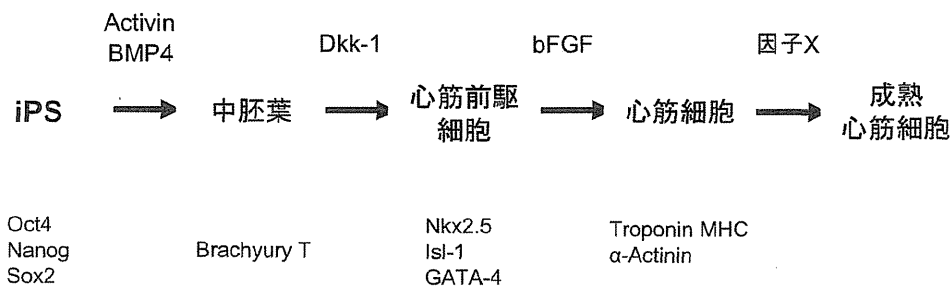


図1 ヒトiPS細胞から成熟心筋細胞の分化誘導法
ヒトiPS細胞からサイトカインなどの液性因子や遺伝子導入などの方法を用いて、段階的に心筋細胞に分化誘導できる。

る⁵⁾。我々は成体心室筋と比較してiPS由来分化心筋細胞において不足している因子Xに着目し、心筋細胞の成熟化を誘導できる方法を明らかにしている(論文投稿中)。我々が検討した範囲では、アデノウイルスは未分化iPS細胞よりも分化が進んだ細胞の方が高い感染効率を示したことから、iPS由来分化心筋細胞にアデノウイルスを用いて因子Xを遺伝子導入することにより、成熟心筋を誘導することに成功した。ただし、医薬品の催不整脈作用を評価する上で成熟心筋の方がいいのかはまだ分かっていない。一般的にはヒト成体の心筋細胞に近ければ近い方が創薬のモデルとして良さそうであるが、本当に成熟した特性が必要なのかは以下に述べるような薬理作用の観点から判断すべきであろう。

4. 分化心筋細胞を用いた*in vitro*心毒性試験

*In vitro*心毒性試験に用いるiPS由来分化心筋細胞の形状としては、個々の細胞、EBなどの細胞塊、高密度培養によるシート状の標本などがあげられる。個々の細胞の場合は、パッチクランプで一つ一つの細胞の活動電位の波形をもとにQT間隔を評価するため、心室筋などのサブタイプの情報も得られる。しかしながら、スループット性は極めて低いこと、個々の細胞のバラつきの問題があること、長時間曝露による薬理作用も検討できないことなど多くの問題があり、現実的ではないように思われる。

一方、細胞塊やシート状の標本に関しては、多点電極システムを用いて、電極を埋め込んだディッシュに細胞塊やシートを接着させることによりQT間隔に相当する細胞外電位(Field Potential: FP)の測定が可能である。個々の心筋細胞のバラつきが平均化されるため、比較的安定したデータが得られること、侵襲がないため長時間曝露による薬理作用が調べられること、電気生理学特有の敷居の高さは

なく比較的簡便であることなど、先程の問題点はかなり克服できる。我々が検討した範囲では、細胞塊は電極の上にうまく乗せられなかったり、細胞塊と電極の接触が不十分でシグナルが得られないようなケースがあったことから、シート状の標本の方がベターではないか、と考えている。ただし、多点電極システムを用いるにしても、一日で解析できる数に限界があり、大規模な医薬品候補化合物のスクリーニングには向いていない。今後、スループット性を上げるために改良が必要である。

我々は、iPS由来分化心筋細胞を用いた試験系の検出感度を明らかにするため、シート状に播種したiCell心筋細胞をモデル細胞として用いて、細胞外電位装置による評価を行った⁶⁾。産官学の3施設で検証した結果、どの施設においてもhERG阻害剤E-4031の添加により濃度依存的にFPD(Field Potential Duration)延長が観察された(図2)。さらに、E-4031によりEarly afterdepolarization (EAD)やtriggered activityなどの異常な波形を検出できることが明らかになった(図3)。こちらはFPDとは異なり、既存の*in vitro*評価系では検出できないような不整脈のリスク評価につながると考えられ、非常に興味深い。現在、我々は成熟した分化心筋細胞を用いて同様のアッセイを行っており、催不整脈作用の評価に成熟心筋の特性が必要なのか明らかにする予定である。

今後、多点電極システムを用いた試験法の確立に向けて大規模なバリデーションを実施する場合、様々な実験条件を揃える必要がある。例えば、自律拍動なのかペーシングなのか、細胞の播種密度や培養期間、FPDの解析パラメーターの選択、EADの波形基準などがあげられる。特に、EADにおいては統一的な波形の判定基準の見解が得られていないので、波形の目合わせを行って情報を共有しながら

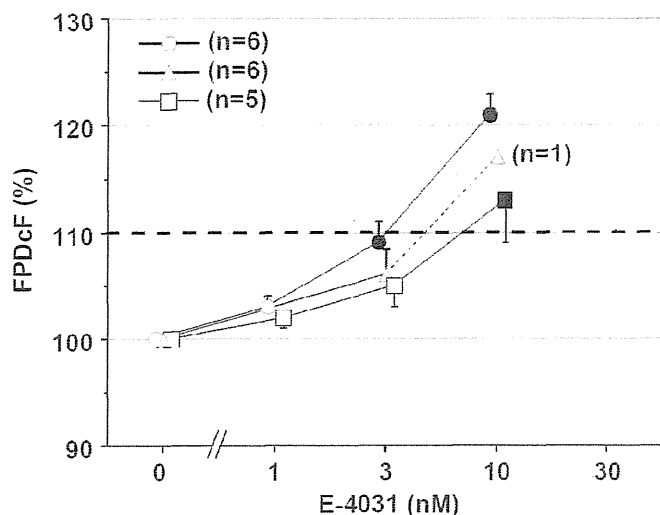


図2 E-4031によるFPD延長
各施設において、hERG阻害剤E-4031によってFPDの延長が認められた。

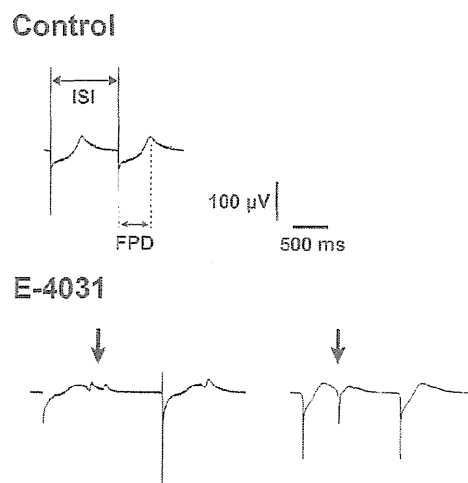


図3 E-4031による異常波形
E-4031によって、Triggered activityやEarly afterdepolarizationなどの異常な波形が認められた。

設定する必要があると思われる。

なお、今回は多点電極のデータを紹介したが、それ以外にも膜電位感受性色素やカルシウムイメージング、心収縮など様々な薬理評価法があり、陽性対照物質、陰性対照物質などのデータをもとに再現性や信頼性を評価していく必要がある。2013年に発足した製薬協タスクフォース(TF-5)においても様々な検証が行われており、今後の解析を待ちたい。

5. ガイドラインに向けた展望

ここ数年、ヒトiPS細胞を使った心毒性試験に関する発表が相次ぎ、iPS由来分化心筋細胞が催不整脈作用の評価に使えるのではないかと、という機運が高まってきている。さらに、2013年7月から、FDA/HESI/CSRC*においてCiPA (Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay) の枠組みが発足し、薬剤による不整脈誘発リスク評価に関して国際的な議論も開始された^{7,8)}。特に、S7Bガイドラインの改定やE14ガイドラインの廃止などを見据えることを明言している。現在市販されている分化心筋細胞はメーカーの差やロット差等があるとされるが、良い細胞がないから議論できない、では全く前に進まないの、発想を変えて、今ある細胞で何ができるのか?を考える時期に来ている。日本としても、国内におけるiPS由来分化心筋細胞の大量かつ安定

な供給体制を整備するとともに、多くの薬剤に対する心毒性データを揃えて、国際協調をはかりながらiPS細胞の実用化をすすめていく必要がある。

6. まとめ

ヒトiPS細胞の分化誘導技術などの研究が進展し、またCiPAなどの国際的な議論も開始されたことにより、ヒトiPS細胞を心毒性試験に利用する機運が高まってきている。日本としても、ガイドライン化を見据えて科学的な根拠をしっかりと確保しておかなければならない。将来的には、日本発のヒトiPS細胞技術を用いて、心毒性の発生を回避することが可能となり、より安全な医薬品が提供されることを期待したい。

7. 謝辞

本研究は、国立医薬品食品衛生研究所薬理部 関野祐子先生、東京医科歯科大学難治疾患研究所生体情報薬理分野 古川哲史先生 黒川洵子先生、東邦大学医学部薬理学講座 杉山篤先生 安東賢太郎先生 中村裕二先生、エーザイ株式会社 澤田光平先生 宮本憲優先生、株式会社新日本科学 松尾純子先生との共同研究です。深く感謝申し上げます。また、2014年1月に開催された第1回心臓安全性に関するシンクタンクミーティング2014 in 霧島に参加

* FDA: Food and Drug Administration
HESI: Health and Environmental Sciences Institute
CSRC: Cardiac Safety Research Consortium