

された方々との討論も大変参考になりました。この場をお借りして感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Bock C, Kiskinis E, et al : Reference Maps of human ES and iPS cell variation enable high-throughput characterization of pluripotent cell lines. *Cell* 2011.144.439-452.
- 2) Ferri N, Siegl P, et al : Drug attrition during pre-clinical and clinical development: understanding and managing drug-induced cardiotoxicity. *Pharmacol Ther* 2013.138.470-84.
- 3) Burridge PW, Keller G, et al : Production of de novo cardiomyocytes: human pluripotent stem cell differentiation and direct reprogramming. *Cell Stem Cell* 2012.10:16-28.
- 4) Uosaki H, Fukushima H, et al : Efficient and scalable purification of cardiomyocytes from human embryonic and induced pluripotent stem cells by VCAM1 surface expression. *PLoS ONE* 2011;6:e23657.
- 5) Lieu DK, Fu JD, et al: Mechanism-based facilitated maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013.6.191-201.
- 6) Nakamura Y, Matsuo J, et al : Assessment of testing methods for drug-induced repolarization delay and arrhythmias in an iPS cell-derived cardiomyocyte sheet: multi-site validation study. *J Pharmacol Sci* 2014.124.494-501.
- 7) Chi KR. Revolution dawning in cardiotoxicity testing. *Nat Rev Drug Discov* 2013.12.565-567.
- 8) Sager PT, Gintant G, et al : Rechanneling the cardiac proarrhythmia safety paradigm: a meeting report from the Cardiac Safety Research Consortium. *Am Heart J* 2014.167.292-300.

セッション 2-2 ICH S7Bに関する今後の展望—新しいパラダイムの主な方向
(心臓安全性薬理学研究のための iPS 細胞由来心筋細胞)

ヒト iPS 細胞を用いた成熟心筋細胞の開発

諫田泰成

I. はじめに

ヒト iPS 細胞の医療分野への応用として、大きく分けて「再生医療」と「創薬」があげられる¹⁾。再生医療への注目度は非常に高く、2013年にヒト iPS 細胞から作製した網膜色素上皮細胞を移植する臨床研究が承認され、造腫瘍性など様々な観点から検証される予定である²⁾。一方、創薬応用は、モデルとなる分化細胞を作製して *in vitro* のアッセイ系で使用するため、ウイルスなど様々な加工が可能であるが、医薬品の安全性や有効性を評価するためには、ヒト成体組織を反映した分化細胞が必要不可欠である。

ヒト iPS 細胞は2007年の樹立から多くの知見が蓄積され、未分化ヒト iPS 細胞には株間の差や継代数の差、研究室間における差などのバリエーションが存在することが明らかになり³⁾、国際幹細胞イニシアティブなどによるプロジェクトにおいても標準化作業が進められているが、実用化において最も重要な分化細胞の標準化に関しては、思うように進んでいない。今後、分化誘導の標準プロトコールを整備して、分化細胞の品質基準などを定めることにより、実用化が加速すると思われる。

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分化心筋細胞の薬理学的な特性を概

説し、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。

II. 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、torsade de pointes (TdP) とよばれる重篤な不整脈は重要である⁴⁾。発生頻度は極めて少ないものの、心室細胞に移行し突然死に至る症例が報告されている。TdP は QT 間隔の延長を伴うことから、現在 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) 阻害作用を検討している。次いで *in vivo* で動物の QT 延長作用を評価し、その後、臨床において Thorough QT/QTc 試験により厳密にヒトの QT 間隔に対する作用を調べることで、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、薬剤性の心毒性に関して大きな問題は起きていないことから、一定の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見落としてしまう可能性、TdP ≠ QT 延長であること、hERG 試験だけではわからない不整脈作用があることなど、問題点がまだまだ残されている。iPS 心筋細胞はヒトの細胞であり、さらにマルチチャンネルを発現し

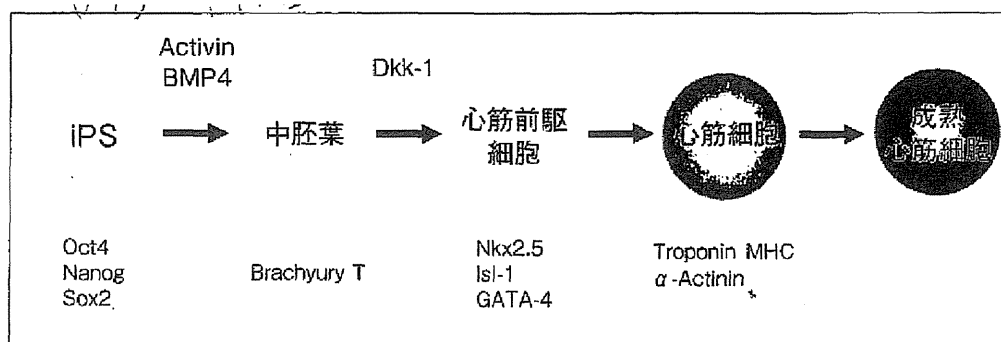


図1 ヒト iPS 細胞から成熟心筋細胞の分化誘導法

ており総合的な評価が可能であることから⁵⁾、hERG試験よりも予測性が向上するのではないかと期待は大きい。

III. ヒト iPS 細胞を用いた心筋分化誘導法

ヒト iPS 細胞の心筋分化誘導法は、EB 形成法と定方向分化誘導法の2種類に大きく分類できる。ここでは、定方向分化誘導法に絞って述べる⁶⁾。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うことができる(図1)。具体的には、ヒト iPS 細胞をマトリゲルでコートしたディッシュに高密度で播種して数日間培養をした後、ActivinとBMP-4により中胚葉へ分化誘導する。次に、Wnt antagonistであるDickkopf-1(Dkk-1)など、Wntシグナル修飾剤を用いて心筋前駆細胞に分化させる。さらに、心筋前駆細胞はVEGFなどの増殖因子の存在下で培養することにより、心筋細胞に分化して自律的な拍動が観察される。

このように作製されたiPS心筋細胞は、未成熟であると考えられている。パッチクランプにより電気生理学的特性を検討すると、静止膜電位は通常-90 mV程度であるのに対して、iPS心筋細胞はいずれも-50 mV程度と浅い。米国 Cellular Dynamics International社(CDI)から販売されているiCell心筋細胞も同様の傾向を示したことから、元のiPS細胞株や分化誘導法に依存せず、iPS心筋細胞に共通の課題であると考えられる。

医薬品の作用を評価する上で、成熟した心筋が必要であるのかはわかっていない。すでに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る⁷⁾。われわれは成体心室筋と比較して、iPS心筋細胞において不足している因子に着目し、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)。われわれが検討した範囲では、アデノウイルスの感染効率は、未分化よりも分化が進んだiPS細胞のほうが高かったことから、iPS心筋細胞にアデノウイルスを用いて遺伝子導入することにより、成熟化を誘導している。図2の模式図に示したように、E-4031によるAPD延長は、成熟心筋細胞のほうが有用であるという予備的な結果を得ており(図2)、一定レベルの成熟した心筋細胞が必要であると考えられる。今後、薬剤評価用にさらなる改良を行い、予測性の高いモデルへと発展させたい。

IV. iPS 心筋細胞を用いた薬理試験

薬理試験に用いる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、シート状の細胞などがあげられる。個々の細胞の場合は、パッチクランプで解析が可能である。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、心筋細胞のサブタイプの情報も同時に得られるが、スループット性は極めて低い。さらには、個々の細胞のばらつきの問題が残されている。

一方、細胞塊やシート状の標本に関しては、多点

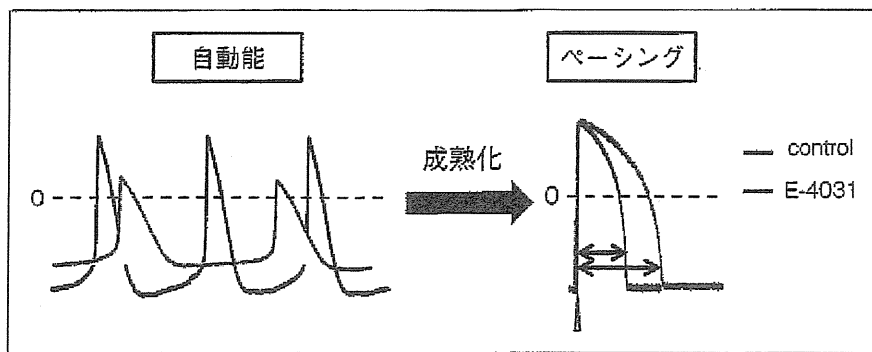


図2
成熟心筋細胞におけるE-4031
の作用

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と、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。個々の心筋細胞のばら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が期待される。また、侵襲がないため、医薬品候補化合物の長時間曝露による薬理作用が調べられ、電気生理学特有の敷居の高さはなく、比較的簡便である。ただし、多点電極にしても、1日で解析できる数には限界があり、大規模なスクリーニングには向いていないので、改良が必要ではないかと思われる。

われわれは、iPS心筋細胞を用いた安全性薬理試験の確立を目指して、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⁹⁾。その結果、hERG阻害剤E-4031の添加により、濃度依存的にFP延長が観察された。さらに、E-4031により、triggered activityやEADなどの異常な波形を検出できることが明らかになった。こちらはFPD (FP duration)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、われわれは成熟した心筋細胞を用いて、同様の検討を行っている。

V. ガイドラインに向けて

上述のように、iPS心筋細胞を使った安全性薬理試験系が確立し、催不整脈作用の総合的な理解につながることが明らかになれば、ICHのガイドライン

への追加も期待される。そのためには、多くの陽性対照物質や陰性対照物質を用いて、多施設間で検証作業を行い、科学的根拠を得る必要がある。日本としても明確なデータを用意しなければならない。

このような背景の下、2013年7月から、FDA/HESL/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する国際的な議論も開始された^{9),10)}。この動きはヒトiPS細胞に限定されたわけではないが、ヒト幹細胞由来心筋細胞のワーキンググループが本格的に活動を開始しており、iPS心筋細胞への期待がうかがえる。CiPAの議論を受けて、現行のhERG阻害/QT延長に基づく催不整脈リスク評価ガイドライン(S7B)とTQT試験(E14)の改訂につながる可能性があり、今後、国際協調を図っていく必要がある。

VI. 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、iPS心筋細胞を心毒性試験に応用する機運が高まってきている。実用化に向けては、ヒトiPS細胞の元の株間の差、iPS心筋細胞の特性解析や大量かつ安定した供給体制の確立、安全性薬理評価法の開発などを、一つ一つ丹念に地道に検証する作業が不可欠である。また、多施設間による協力体制も必要不可欠である。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。

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学分野 古川哲史先生、黒川洵子先生、滋賀医科大学 芦原貴司先生との共同研究であり、代表して執筆させていただきました。心より深く感謝申し上げます。

また、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 松尾純子先生に的確なご教示とご指導を賜りましたことに心より御礼申し上げます。

〔文 献〕

- 1) Grskovic M, Javaherian A, Strulovici B, Daley GQ : Induced pluripotent stem cells--opportunities for disease modelling and drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2011 ; 10 : 915 ~ 929
- 2) Kuroda T, Yasuda S, Kusakawa S, Hirata N, Kanda Y, Suzuki K, Takahashi M, Nishikawa S, Kawamata S, Sato Y : Highly sensitive in vitro methods for detection of residual undifferentiated cells in retinal pigment epithelial cells derived from human iPS cells. *PLoS One*, 2012 ; 7 : e37342
- 3) Bock C, Kiskinis E, Verstappen G, Gu H, Boulting G, Smith ZD, Ziller M, Croft GF, Amoroso MW, Oakley DH, Gnirke A, Eggan K, Meissner A : Reference Maps of human ES and iPS cell variation enable high-throughput characterization of pluripotent cell lines. *Cell*, 2011 ; 144 : 439 ~ 452
- 4) Ferri N, Siegl P, Corsini A, Herrmann J, Lerman A, Benghozi R : Drug attrition during pre-clinical and clinical development : understanding and managing drug-induced cardiotoxicity. *Pharmacol Ther*, 2013 ; 138 : 470 ~ 484
- 5) Burridge PW, Keller G, Gold JD, Wu JC : Production of de novo cardiomyocytes : human pluripotent stem cell differentiation and direct reprogramming. *Cell Stem Cell*, 2012 ; 10 : 16 ~ 28
- 6) Uosaki H, Fukushima H, Takeuchi A, Matsuoka S, Nakatsuji N, Yamanaka S, Yamashita JK : Efficient and scalable purification of cardiomyocytes from human embryonic and induced pluripotent stem cells by VCAM1 surface expression. *PLoS ONE*, 2011 ; 6 : e23657
- 7) Lieu DK, Fu JD, Chiamvimonvat N, Tung KC, McNERNEY GP, Huser T, Keller G, Kong CW, Li RA : Mechanism-based facilitated maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013 ; 6 : 191 ~ 201
- 8) Nakamura Y, Matsuo J, Miyamoto N, Ojima A, Ando K, Kanda Y, Sawada K, Sugiyama A, Sekino Y : Assessment of testing methods for drug-induced repolarization delay and arrhythmias in an iPS cell-derived cardiomyocyte sheet : multi-site validation study. *J Pharmacol Sci*, 2014 ; 124 : 494 ~ 501
- 9) Chi KR : Revolution dawning in cardiotoxicity testing. *Nat Rev Drug Discov*, 2013 ; 12 : 565 ~ 567
- 10) Sager PT, Gintant G, Turner JR, Pettit S, Stockbridge N : Rechanneling the cardiac proarrhythmia safety paradigm : a meeting report from the Cardiac Safety Research Consortium. *Am Heart J*, 2014 ; 167 : 292 ~ 300

*In silico*による心臓安全性薬理評価

芦原貴司

I. はじめに

コンピュータシミュレーション(*in silico*)が循環器、特に心臓電気生理学の領域で用いられるようになってから、ちょうど半世紀が経過する¹⁾。近年、心筋細胞におけるイオンチャネルの動態を微分方程式で記述したHodgkin-Huxley型の活動電位モデル^{2)~6)}を用いて、システムバイオロジーの考え方に基づいた心臓モデルが開発されるようになってからは、不整脈研究の分野で*in silico*は欠かせない存在になった(図1)^{7)~9)}。実際、これまでに*in silico*は不整脈メカニズムの解明^{10),11)}、電氣的除細動^{12),13)}、カテーテルアブレーション治療¹⁴⁾などにも応用されている。

創薬の分野でも、これまで主に創薬シード探索や心毒性予測に用いられてきた*in silico*であるが、昨今の国内外における景気の低迷や動物愛護の風潮を反映して、実験動物を用いた前臨床試験のみならず臨床試験の一部までも*in silico*で置き換えようとする動きが、米国食品医薬品局(FDA)を中心に始まった¹⁵⁾。実際、そのような心臓安全性薬理評価にかかる費用が、市場医薬品1剤あたり約800億円ともいわれる創薬経費の大部分を占めるが¹⁶⁾、仮に*in silico*導入で創薬経費を数パーセントでも削減

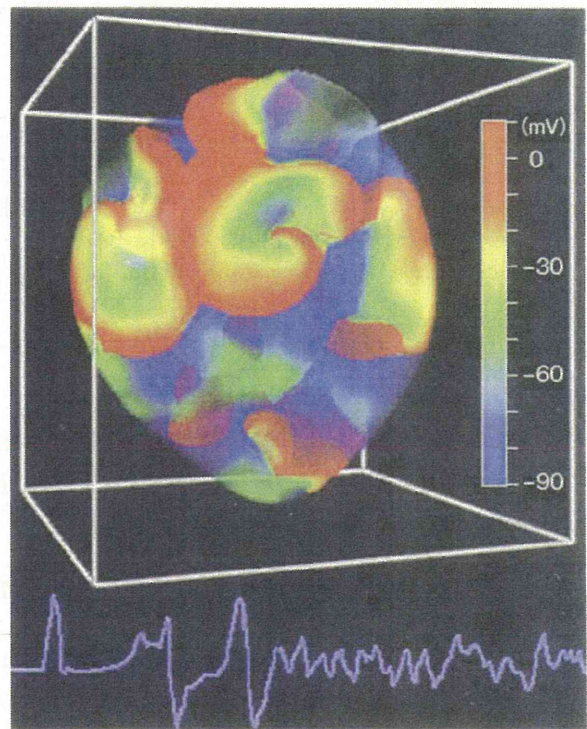


図1 バーチャルハートによる心室細動のシミュレーション

心室細動におけるスパイラルリエントリーの分布と、そこから計算された心電図。Hodgkin-Huxley型の活動電位モデルを心筋ユニットとしており、数千万個以上の変数をスーパーコンピュータで計算している。

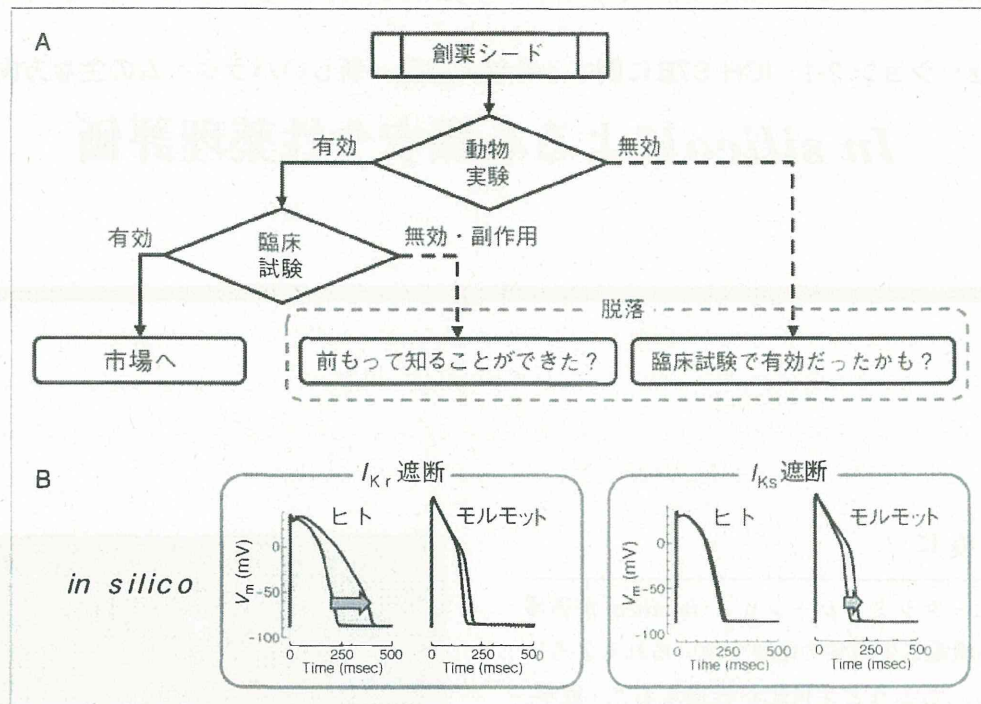


図2 創薬における *in silico* の可能性

A: 創薬の過程で脱落する薬剤とその限界

B: ヒトとモルモットの心室筋細胞における薬物応答の違いに関する *in silico* 実験

(B: 文献 17) より引用改変)

できれば、数十億円もの抑制になり、新たな産業創出につながる可能性もある。それが複数の薬剤に及ぶと考えれば、その経済効果は計り知れない。

II. 心臓安全性薬理評価における *in silico* の意義

心臓安全性薬理評価にかかる臨床試験は、その方法を誤ると患者を危険に陥れる可能性があるが、実はそこにも *in silico* に対するニーズがあるといえる。危険で手間のかかる心臓安全性薬理評価を *in silico* に肩代わりさせることができれば、倫理的問題をクリアしながら、創薬の効率を上げられる。

動物実験と臨床試験を経て新薬として市場に出てくるまでに、創薬シードのほとんどは何らかの理由により脱落する(図2A)。しかし、動物実験で無効と判断され脱落した薬剤は、もしかしたら臨床試験

では有効であったかもしれないし、臨床試験で無効または副作用ありと判断され脱落した薬剤は、実は臨床試験に持ち込むもっと前の段階で、それを知ることができていたかもしれない。

O'Haraら¹⁷⁾は、心室筋の活動電位持続時間(APD)が、 I_{Ks} 遮断薬によりモルモットでは延長するのにヒトでは延長せず、 I_{Kr} 遮断薬によりモルモットではほとんど延長しないのにヒトでは著しく延長することを生体実験で示し、それを *in silico* で忠実に再現してみせた(図2B)。 *In silico* で異種心臓における薬効の違いを知ることができるのならば、ヒト心臓の構造的・機能的特徴を導入した *in silico* モデルを用いることで、動物実験を削減し、臨床試験の一部を置き換えることもいよいよ現実味を帯びてくる。

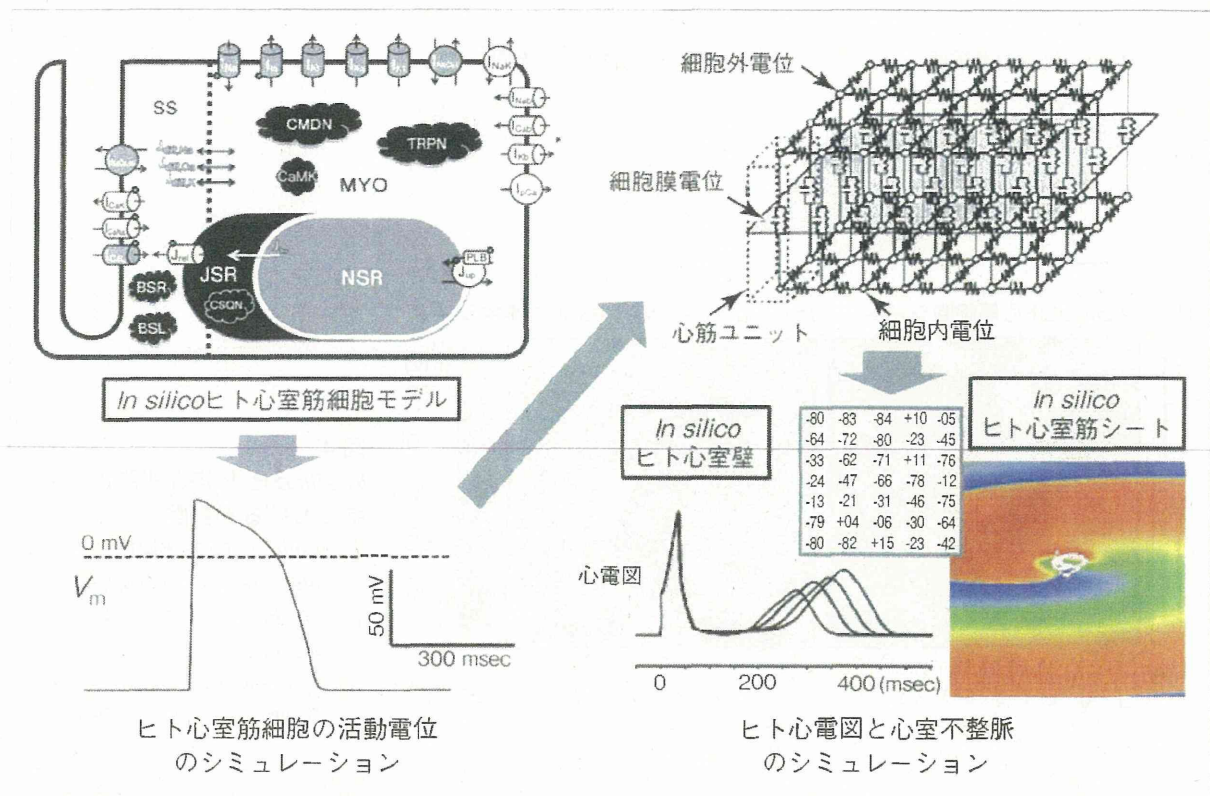


図3 心臓電気生理・不整脈 *in silico* モデルの構築方法

〔左上図：文献6)より引用改変〕

III. 心臓電気生理・不整脈シミュレーションの方法

これまで、生体における複雑な生命現象を理解するために、それを生み出す要素レベルにまで還元し、遺伝子・分子・細胞・組織・臓器の各階層レベルで解析を行うことが重視されてきたが、その一方で、要素還元された部品をいくら並べても、生命現象の理解には限界があることも知られるようになった。生命の高次機能は、要素還元された部品の性質のみならず、各階層同士の相互的な影響によって新たに備った特性(創発性)によって維持されるため、そのような階層構造のもとでは、上位レベルの特性を下位レベルからは予測できないのである¹⁸⁾。

そこで、遺伝子・分子・細胞・組織・臓器それぞれの階層で別々になされた研究成果を、マルチス

ケールの *in silico* 生体モデル上で統合し、コンピュータ上に創発性を生み出すことにより、生命現象を理解しようとするのがシステムバイオロジーの基本的考え方である。

したがって、心臓安全性薬理評価のための *in silico* モデルは、実験的に計測された各種イオンチャネル電流の応答に基づいて構築された *in silico* ヒト心筋細胞モデル^{4)~6)}を多数組み合わせることで実現される(図3)。これまでになされた、各種の *in silico* ヒト心臓モデルを構築し、QT時間を忠実に反映したヒトの心電図や頻脈性不整脈の再現に成功している。

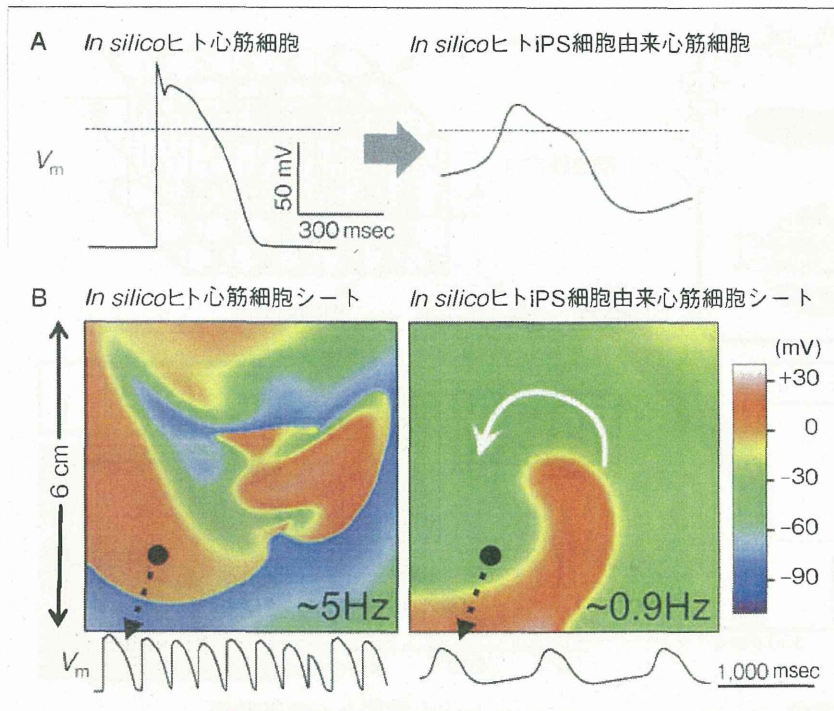


図4
In silico ヒト iPSC 細胞由来心筋細胞における不整脈
 A: *In silico* ヒト iPSC 細胞由来心筋細胞 (*in silico* hiPSC-CM) の構築
 B: *In silico* ヒト心筋細胞シートと *in silico* hiPSC-CM シートにおけるスパイラルリエントリーの動態と、心筋細胞シート局所の膜電位 (V_m)

IV. *In silico* ヒト心臓モデルの遺伝性・薬剤性不整脈への応用

このような *in silico* ヒト心臓モデルを用いれば、例えば、決してすべての QT 延長が催不整脈性につながるわけではないこと¹⁹⁾、心室細動につながる Brugada 型心電図の遺伝子異常があること²⁰⁾、心室筋には影響を与えずに心房細動を発生しうる遺伝子異常があること²¹⁾、さらには遺伝性・薬剤性を問わず QT 延長に伴う多形性心室頻拍 (torsade de pointes) が後脱分極による撃発活動ではなく、さまよい運動を続ける渦巻き型の興奮旋回、すなわちスパイラルリエントリー (spiral wave reentry) であることなども、容易に知ることができる。

このように *in silico* で遺伝性不整脈を解き明かそうとする試みは、1999 年頃から徐々に見かけるようになり、現在では遺伝性不整脈の分野において欠かすことのできない研究手法となった。致死性不整脈に関連する遺伝子変異が次々と発見された一方

で、遺伝子型と表現型は必ずしも一致しないことが知られるようになったためである。*In silico* は、遺伝子型と表現型との missing link を理論的につなぐのみならず、まれな遺伝性不整脈の患者に対しても心臓安全性薬理評価の可能性を切り開くであろう。

V. ヒト iPSC 細胞由来心筋細胞による薬効評価への *in silico* の応用可能性

Yamanaka ら^{22), 23)} による iPSC 細胞の発見以降、ヒト iPSC 細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) を用いた機能評価や薬効評価が試みられている。実際、QT 延長症候群 1 型の患者由来の hiPSC-CM では、健常人 (野生型) 由来のそれよりも APD が延長しており、臨床と同様に β 遮断薬による早期後脱分極の抑制が確認されている²⁴⁾。

しかし、体細胞由来の hiPSC-CM が、オリジナルのヒト心筋細胞と同じ電気生理学的性質を有するとは限らない。実際、hiPSC-CM は胎生期の心筋細胞に似ており、結節細胞のような興奮自動能を有し、

APDが長く、活動電位波高が低く、拡張期電位が浅いことなどが指摘されている²⁵⁾。また、hiPSC-CMを用いた心筋細胞シートにおける興奮伝播速度は5~6 cm/sとかなり遅く(ヒト心室筋では50~60 cm/s)、興奮頻度も約1 Hzと極めて低いこと(ヒト心室細動では5~7 Hz)が報告されるなどしている²⁶⁾。

そこでわれわれは、ヒト心筋細胞シートとhiPSC-CMシートの*in silico*モデル同士を比べれば、オリジナルの臨床不整脈とhiPSC-CMシートにおける不整脈の違いを明らかにできると考え、上述のような活動電位の特徴を再現できる*in silico* hiPSC-CMを作製し(図4A)、安全性薬理評価への応用可能性を検討した²⁷⁾。

その結果、*in silico* hiPSC-CMシートでの興奮伝播速度は約5 cm/sで、*in silico*ヒト心筋細胞シートでの約1/10であった。また、スパイラルリエントリーによる興奮頻度は、*in silico* hiPSC-CMシートでは約0.9 Hzであったのに対して、*in silico*ヒト心筋細胞シートでは実心臓に近い約5 Hzであった(図4B)。これらの*in silico*結果は、wet実験データ²⁶⁾に矛盾しない。心臓安全性薬理評価にhiPSC-CMを応用するにあたり、*in silico*が実心臓との間のギャップを埋めてくれる可能性がある。

VI. さいごに

昨今の経済不況や動物愛護運動、さらには橋渡し研究などの観点からも、安全性薬理評価における*in silico*のニーズは非常に高い。今回のFDAにおけるThorough QT試験(QT延長評価)の見直しを受けて¹⁵⁾、我が国でも厚生労働省とその関連施設を中心として、*in silico*導入のための検討に入った²⁸⁾。*In silico*心臓安全性薬理評価にかかる今後の動向に注目していきたい。

〔文 献〕

- 1) Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA : A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1964 ; 67 : 200 ~ 220
- 2) Noble D : A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pacemaker potentials. *J Physiol*. 1962 ; 160 : 317 ~ 352
- 3) Luo CH, Rudy Y : A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res*. 1994 ; 74 : 1071 ~ 1096
- 4) Courtemanche M, Ramirez RJ, Nattel S : Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties : insights from a mathematical model. *Am J Physiol*. 1998 ; 275 : H301 ~ H321
- 5) Priebe L, Beuckelmann DJ : Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res*. 1998 ; 82 : 1206 ~ 1223
- 6) O'Hara T, Virág L, Varró A, Rudy Y : Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential : model formulation and experimental validation. *PLoS Comput Biol*. 2011 ; 7 : e1002061
- 7) Ashihara T, Namba T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K : The dynamics of vortex-like reentry wave filaments in three-dimensional computer models. *J Electrocardiol*. 1999 ; 32(Suppl) : 129 ~ 138
- 8) 芦原貴司 : 不整脈の実験モデル : 不整脈のシミュレーション. 不整脈学(井上 博, 村川裕二編). 南江堂, 東京, 2012 : 144 ~ 148
- 9) 中沢一雄, 原口 亮, 稲田 慎, 芦原貴司 : 仮想心臓シミュレーション. シミュレーション辞典(日本シミュレーション学会編). コロナ社, 東京, 2012 : 45
- 10) Ashihara T, Namba T, Ikeda T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K : Breakthrough waves during ventricular fibrillation depend on the degree of rotational anisotropy and the boundary conditions : a simulation study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 ; 12 : 312 ~ 322
- 11) Ashihara T, Namba T, Ikeda T, Ito M, Nakazawa K, Trayanova N : Mechanisms of myocardial capture and temporal excitable gap during spiral wave reentry in a bidomain model. *Circulation*. 2004 ; 109 : 920 ~ 925
- 12) Ashihara T, Yao T, Namba T, Ito M, Ikeda T, Kawase A, Toda S, Suzuki T, Inagaki M, Sugimachi M, Kinoshita M, Nakazawa K : Electroporation in a model of cardiac defibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 ; 12 : 1393 ~ 1403
- 13) Ashihara T, Constantino J, Trayanova NA : Tunnel propagation of postshock activations as a hypothesis for fibrillation induction and isoelectric window. *Circ Res*. 2008 ; 102 : 737 ~ 745

- 14) Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Namba T, Ikeda T, Nakazawa Y, Ozawa T, Ito M, Horie M, Trayanova NA : The role of fibroblasts in complex fractionated electrograms during persistent/permanent atrial fibrillation : implications for electrogram-based catheter ablation. *Circ Res*, 2012 ; 110 : 275 ~ 284
- 15) [http : //www.fda.gov/Drugs/newsEvents/ucm358205.htm](http://www.fda.gov/Drugs/newsEvents/ucm358205.htm) (2014年12月閲覧)
- 16) Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, Schacht AL : How to improve R&D productivity : the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*, 2010 ; 9 : 203 ~ 214
- 17) O'Hara T, Rudy Y : Quantitative comparison of cardiac ventricular myocyte electrophysiology and response to drugs in human and nonhuman species. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012 ; 302 : H1023 ~ H1030
- 18) Polanyi M : The Tacit Dimension. Routledge and Kegan Paul, London, 1966
- 19) Tsuji-Wakisaka K, Akao M, Ishii TM, Ashihara T, Makiyama T, Ohno S, Toyoda F, Dochi K, Matsuura H, Horie M : Identification and functional characterization of KCNQ1 mutations around the exon 7-intron 7 junction affecting the splicing process. *Biochim Biophys Acta*, 2011 ; 1812 : 1452 ~ 1459
- 20) Nakajima T, Wu J, Kaneko Y, Ashihara T, Ohno S, Irie T, Ding WG, Matsuura H, Kurabayashi M, Horie M : KCNE3 T4A as the genetic basis of Brugada-pattern electrocardiogram. *Circ J*, 2012 ; 76 : 2763 ~ 2772
- 21) Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, Itoh H, Ding WG, Toyoda F, Makiyama T, Aoki H, Nakamura Y, Delisle BP, Matsuura H, Horie M : A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open IKs channels. *Heart Rhythm*, 2014 ; 11 : 67 ~ 75
- 22) Takahashi K, Yamanaka S : Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006 ; 126 : 663 ~ 676
- 23) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S : Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007 ; 131 : 861 ~ 872
- 24) Moretti A, Bellin M, Welling A, Jung CB, Lam JT, Bott-Flügel L, Dorn T, Goedel A, Höhnke C, Hofmann F, Seyfarth M, Sinnecker D, Schömig A, Laugwitz KL : Patient-specific induced pluripotent stem-cell models for long-QT syndrome. *N Engl J Med*, 2010 ; 363 : 1397 ~ 1409
- 25) Ma J, Guo L, Fiene SJ, Anson BD, Thomson JA, Kamp TJ, Kolaja KL, Swanson BJ, January CT : High purity human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes : electrophysiological properties of action potentials and ionic currents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011 ; 301 : H2006 ~ H2017
- 26) Kadota S, Minami I, Morone N, Heuser JE, Agladze K, Nakatsuji N : Development of a reentrant arrhythmia model in human pluripotent stem cell-derived cardiac cell sheets. *Eur Heart J*, 2013 ; 34 : 1147 ~ 1156
- 27) 芦原貴司, 原田亮, 中沢一雄, 伊藤誠, 堀江稔 : ヒト iPS細胞分化心筋シートの薬効評価への応用可能性 : *in silico* 不整脈学の観点から. *心電図*, 2013 ; 33(Suppl 4) : 5079
- 28) 黒川洵子, 古谷和春, 中谷晴昭, 芦原貴司, 久田俊明, 杉浦清了, 岡田純一, 田保充康, 吉永貴志 : 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. *心電図*, 2014 ; 34(3) : 326 ~ 329

不整脈+PLUS

不整脈治療に役立つ情報をプラス!

No.8

[特集]

iPS細胞を不整脈治療に応用する

2 EDITORIAL 小川 聡

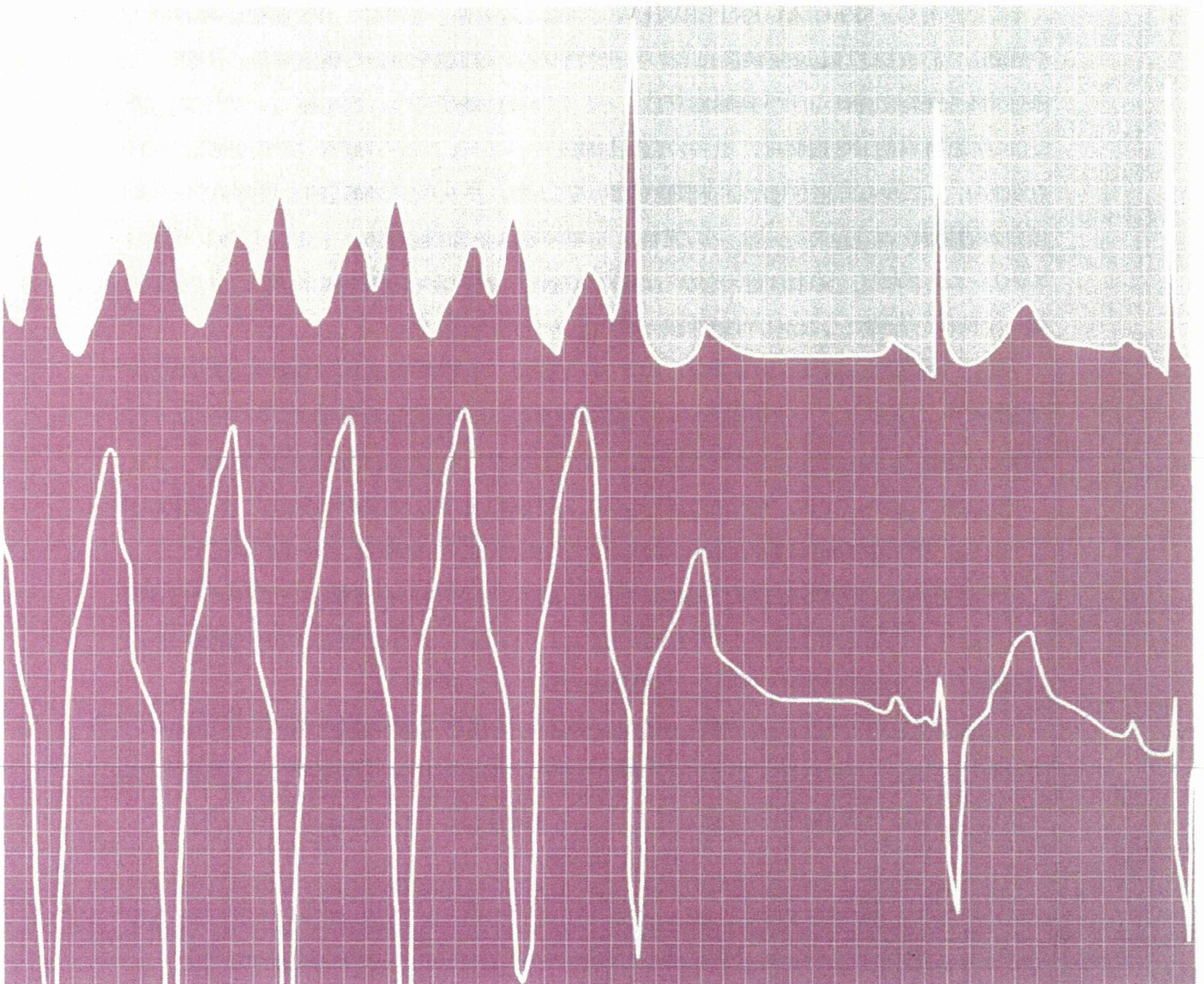
3 SPECIAL INTERVIEW 小川 聡 + 福田 恵一
iPS細胞を不整脈治療に応用する

9 COLUMN 古川 哲史
iPS細胞由来心筋細胞を用いた薬効評価・副作用スクリーニング

10 PLUSアルファ 中畑 龍俊
発生からみたiPS細胞研究の意義と未来

12 TECH PLUS 芦原 貴司
*in silico*心室筋モデルにより検討したiPS細胞由来心筋細胞シート
の応用可能性

14 心電図PLUS 三田村 秀雄
wide QRS tachycardiaの自然停止



EDITORIAL

小川 聡

国際医療福祉大学三田病院 病院長

「不整脈+PLUS」No. 8の特集テーマは、2012年の山中伸弥教授のノーベル賞受賞以来、あらためて注目を集めているiPS細胞です。iPS細胞というと再生医療の側面だけが注目されがちですが、不整脈の分野では、採取が困難な患者心筋細胞の代わりに患者の体細胞からiPS細胞を樹立し(疾患特異的iPS細胞)、心筋細胞に分化させて詳しく調べるといった病態解析研究も行われるようになってきました。

そこで本号の「SPECIAL INTERVIEW」では、福田恵一先生に、iPS細胞研究の現状や課題、先天性QT延長症候群患者の疾患特異的iPS細胞を用いた病態解析の実際、臨床応用を見据えた新しいiPS細胞樹立法、そして今後の展望についてお話しいただきました。とくに疾患特異的iPS細胞は、患者の遺伝情報をすべて有しながら無限に増殖可能という利点があり、ここから分化させた心筋細胞を用いることで、チャネルの構造的な異常やチャネル蛋白の細胞膜へのトラフィックの異常、未知の遺伝子変異の解析、そして有効な薬剤のスクリーニングなど、従来は行えなかった研究や新しい視点からの検討を行うことができるため、次世代の治療につながる可能性が大きく広がったといえます。

また、iPS細胞の臨床への応用として、再生医療、病態解析と並び重要とされるのが、創薬研究への応用です。iPS細胞由来心筋細胞を用いた薬効評価と副作用スクリーニングの現状と問題点については、古川哲史先生に「COLUMN」でとりあげていただきました。

「PLUSアルファ」では、発生学の視点から、iPS細胞研究の意義や今後生じうる課題などについて、循環器疾患以外の話題も含めながら中畑龍俊先生に解説していただいています。

iPS細胞由来心筋細胞に関する現状の把握と課題の克服に向けた新しいアプローチも始まっています。「TECH PLUS」で芦原貴司先生に、*in silico*の手法を用いてiPS細胞由来心筋細胞シートの応用可能性を検討した結果をご紹介します。

「心電図PLUS」ではwide QRS tachycardiaをとりあげ、頻拍開始・停止時の所見から読み取れることと、それらがどのように診断につながるのかを三田村秀雄先生にご解説いただきました。特集のiPS細胞の話題とともに、こちらは実践的な視点で読んでみてください。

in silico心室筋モデルにより検討した iPS細胞由来心筋細胞シートの 応用可能性



芦原 貴司 先生

道賀医科大学循環器内科・不整脈センター 学内講師

iPS細胞による薬効評価の試みと限界

山中伸弥教授ら^{1,2)}によってiPS細胞の作製方法が開発されてから、ヒトiPS細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) を用いた機能評価や薬効評価に対する期待が高まりつつある。このような試みは、遺伝性不整脈のように大規模臨床試験を行えない疾患に対するテーラーメイド医療の安全保証にもつながる。実際、QT延長症候群1型の患者由来のhiPSC-CMでは、健康人(野生型)由来のそれよりも活動電位持続時間 (APD) が延長しており、臨床と同様にβ遮断薬による早期後脱分極の抑制も確認されている³⁾。

しかし、山中4因子^{1,2)}を導入したとはいえ、皮膚線維芽細胞のような体細胞由来のhiPSC-CMが、オリジナルのヒト心筋細胞とまったく同じ電気生理学的性質を有するとはかぎらない。実際、hiPSC-CMは胎生期の心筋細胞に似ており、①結節細胞のような興奮自動能を有するうえに、ヒト心筋細胞に比べて、②APDが長いこと、③活動電位波高 (AP amp) が低いこと、④拡張期電位 (DP) が10~20mVほど浅いことな

どが指摘されている⁴⁾。結節細胞ならまだしも、成熟した心室筋細胞には、hiPSC-CMのような高い興奮自動能はない。興奮自動能のある細胞を心筋細胞として選び出す現在の分化誘導方法でよいのかという点にも疑問が残る。

また薬効評価には、心筋細胞のみならず心筋組織のレベルでの検討が必要と考えられるが、hiPSC-CMを用いた心筋細胞シートの作製にはまだ技術的な限界がある。実際、hiPSC-CMシートにおけるリエントリー性不整脈の実験データ⁵⁾によれば、興奮伝播速度は5~6cm/秒とかなり遅く(ヒト心室筋では50~60cm/秒)、興奮頻度も約1Hzときわめて低かった(ヒトの心室細動時には5~7Hz)。

hiPSC-CMシミュレーションの意義

このようなhiPSC-CMシートと実際の心臓とのあいだのギャップを埋めるために、われわれの研究チームでは、コンピュータシミュレーション (in silico) でhiPSC-CMシートの薬効評価への応用可能性を検討し

た⁶⁾。本研究を立案した背景には、心臓の構造やイオンチャネルの構成がヒトとは異なるマウスやラットなどの異種心臓を用いるよりも、ヒト心臓の構造的・機能的特徴を導入したin silicoモデルのほうが、臨床不整脈やそれに対する薬効を再現しやすいことが示されるなど、近年、in silicoに対する理解が進んだことがあげられる。

図1に示すように、ヒト心筋細胞からパッチクランプ法などで得られたイオンチャネルの情報をもとにin silico心筋細胞を再構成した場合、もとの活動電位をかなり忠実に再現できることがわかってきた。また、そこから組み上げたin silico心筋組織で観察される不整脈も、臨床不整脈の特徴をよく再現していることが確認されるようになった。同じ手法をhiPSC-CMに適用すれば、hiPSC-CMの活動電位のみならず、hiPSC-CMシートにおけるいわゆるiPS不整脈も再現できるはずである。つまり、ヒト心筋細胞とhiPSC-CMそれぞれのin silicoモデル同士を比較検討することで、hiPSC-CMシートの応用可能性を探れるのではないかと考えたのである。

図1 ヒトiPS細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) のin silicoモデル構築の意義

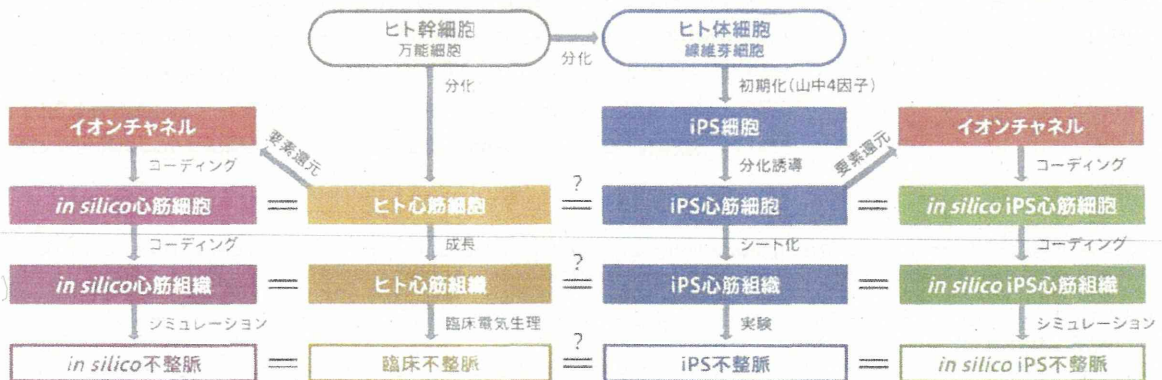


図2 ヒト心筋細胞(hCM)とヒトiPS細胞由来心筋細胞(hiPSC-CM)のモデルにおける活動電位波形

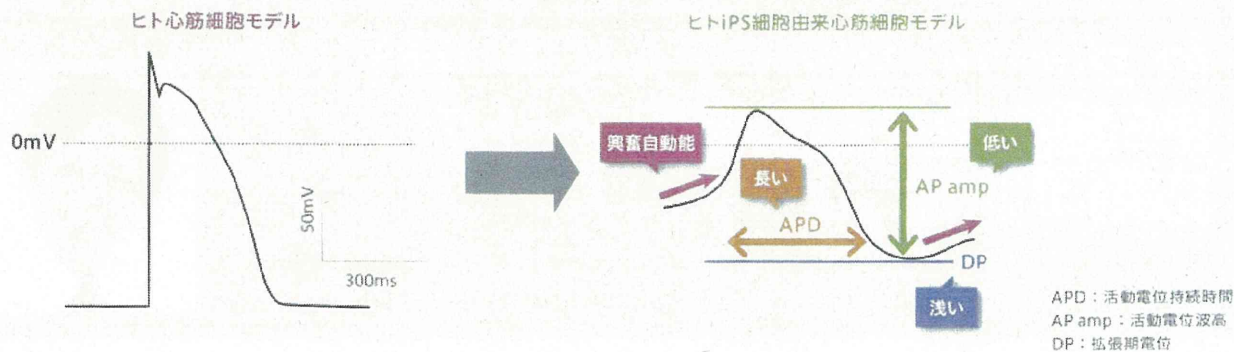
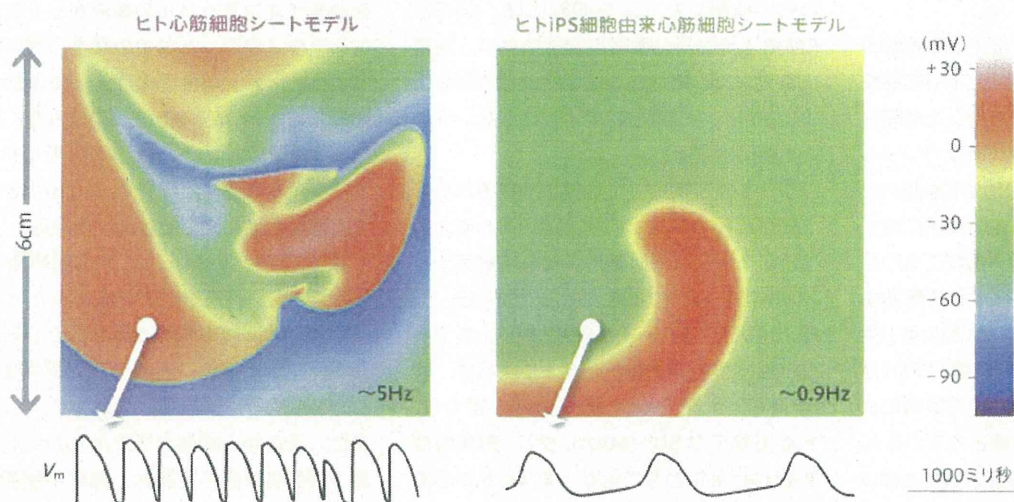


図3 ヒト心筋細胞(hCM)とヒトiPS細胞由来心筋細胞(hiPSC-CM)のシートモデルにおけるスパイラルリエントリー



in silico hiPSC-CMの活動電位

まず、hiPSC-CMの内向き整流性Kチャネル電流(I_{K1})がかなり小さいかほとんどないという観察的事実⁷⁾に基づき、ヒト心室筋細胞(hCM)の数学モデル⁸⁾に含まれる I_{K1} を18%にまで低下させたところ、細胞内 Na^+ 濃度の低下とともに、前述のhiPSC-CM活動電位の特徴⁴⁾(興奮自動能、長いAPD、低いAP amp、浅いDP)がすべて認められた(図2)。

in silico hiPSC-CMシートの不整脈

次に、hiPSC-CMをもとに心筋シートを構築し、興奮伝播速度やスパイラルリエントリー(spiral wave reentry)の動態を観察したところ、興奮伝播速度は約5cm/秒で、同じ方法で構築したhCMシートにおける興奮伝播速度の約1/10であった。また、スパイラルリエントリーによる興奮頻度は両モデルで大きく異なっており、in silico hCMシートでは実際の心臓に比べて近い約5Hzであったのに対して、in silico hiPSC-CMシートでは約0.9Hzであった(図3)。これらのin silico結果は、

hiPSC-CMシートを用いた実験データ⁵⁾と矛盾していない。

hiPSC-CMシートの応用可能性

今後、hiPSC-CM研究におけるin silicoの重要性はさらに高まるであろう。hiPSC-CMシートを頻脈性不整脈の機能評価や薬効評価に応用するには、どのような組織学的な改変が必要なのか、in silicoでさまざまな角度から目下検討中である。おそらくは、 I_{K1} をはじめとしたイオンチャネル電流の差異をすべて反映させることができれば、hiPSC-CMは十分に応用可能と考えられる。

文献

- 1) Takahashi K and Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126: 663-76.
- 2) Takahashi K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007; 131: 861-72.
- 3) Moretti A, et al. Patient-specific induced pluripotent stem-cell models for long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1397-409.
- 4) Ma J, et al. High purity human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: electrophysiological properties of action potentials and ionic currents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301: H2006-17.
- 5) Kadota S, et al. Development of a reentrant arrhythmia model in human pluripotent stem cell-derived cardiac cell sheets. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1147-56.
- 6) 声原貴司ほか、ヒトiPS細胞分化心筋シートの薬効評価への応用可能性: in silico不整脈学の観点から、*心電図*. 2013; 33(Suppl 4): 79.
- 7) Doss MX, et al. Maximum diastolic potential of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes depends critically on I_{K1} . *PLoS One*. 2012; 7: e40288.
- 8) Priebe L and Beuckelmann DJ. Simulation study of cellular electric properties in heart failure. *Circ Res*. 1998; 82: 1206-23.

不整脈+PLUS

不整脈治療に役立つ情報をプラス!

No.8

2014年3月14日発行

総監修 小川 聡 (国際医療福祉大学・出陣院)
制作 ライフサイエンス出版株式会社
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町 8-1
電話 03-3664-7900
発行 第一三共株式会社



第一三共株式会社

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年12月4日(04.12.2014)



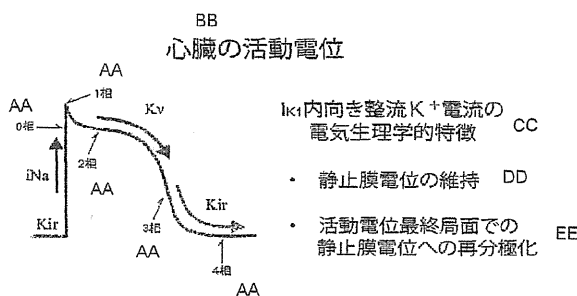
(10) 国際公開番号
WO 2014/192312 A1

- (51) 国際特許分類:
C12N 5/10 (2006.01) C12Q 1/02 (2006.01)
C12N 15/09 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/002888
- (22) 国際出願日: 2014年5月30日(30.05.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-116243 2013年5月31日(31.05.2013) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人 東京医科歯科大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1138510 東京都文京区湯島1-5-45 Tokyo (JP). 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 (JAPAN HEALTH SCIENCES FOUNDATION) [JP/JP]; 〒1010032 東京都千代田区岩本町二丁目11番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 黒川 洵子 (KUROKAWA, Junko); 〒1138510 東京都文京区湯島1-5-45 国立大学法人 東京医科歯科大学内 Tokyo (JP). 古川 哲史 (FURUKAWA, Tetsushi); 〒1138510 東京都文京区湯島1-5-45 国立大学法人 東京医科歯科大学内 Tokyo (JP). 諫田 泰成 (KANDA, Yasunari); 〒1588501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 国立医薬品食品衛生研究所内 Tokyo (JP). 関野 祐子 (SEKINO, Yuko); 〒1588501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 国立医薬品食品衛生研究所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人前田特許事務所 (MAEDA & PARTNERS); 〒5410053 大阪府大阪市中央区本町2丁目5番7号 大阪丸紅ビル5階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,

[続葉有]

(54) Title: MYOCARDIAL MODEL CELL DERIVED FROM iPS CELL HAVING NORMAL INWARD POTASSIUM CURRENT CHARACTERISTICS

(54) 発明の名称: 正常な内向きのカリウム電流特性を有するiPS細胞由来心筋モデル細胞



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing an evaluation cell and a method for establishing the same, as well as a test substance screening method using the same, used in an evaluation system for detecting QT-interval prolongation effects and arrhythmogenicity in drug research and development. Prepared is a cell characterized by being derived from an induced pluripotent stem cell (iPS cell), expressing at least one cell-endogenous gene from among cardiac troponin T (TnT), connexin 43 (Cx43), or α -actinin, expressing a Kir 2.1 channel by an introduced KCNJ2 gene, the maximum diastolic potential when electrically stimulated being -85 to -65 mV, and the cell not having spontaneous periodic contractile activity.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2014/192312 A1



NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト
(規則 5.2(a))

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明の課題は、薬剤研究開発におけるQT間隔延長作用及び催不整脈性を検出する評価系に用いる、評価細胞とその樹立方法、及びそれを用いた被検物質のスクリーニング方法を提供することにある。人工多能性幹細胞(iPS細胞)に由来し、心臓トロポニンT(TnT)、コネクシン43(Cx43)、又は α -アクチニン(α -actinin)のうち少なくとも1つの細胞内因性遺伝子を発現し、かつ、導入されたKCNJ2遺伝子によりKir2.1チャネルを発現し、電気刺激を与えたときの最大拡張期電位が $-85 \sim -65$ mVであり、自発的な周期的収縮活性を有さないことを特徴とする細胞を作製する。

明 細 書

発明の名称：

正常な内向きのカリウム電流特性を有する i P S 細胞由来心筋モデル細胞

技術分野

[0001] 本発明は、正常な内向きのカリウム電流特性を有する i P S 細胞由来の心筋モデル細胞、その作製方法、及びそれを用いた心筋細胞に対して毒性作用や変調作用を有する物質のスクリーニング方法に関する。

背景技術

[0002] 動悸、失神及び不整脈として現れる、医薬品副作用のトルサード・ド・ポアント (T d P) は、心電図 Q T 間隔延長を伴う心室性頻脈であり、致死的な予後不良の不整脈症状として知られる [非特許文献 1]。T d P は、抗不整脈薬をはじめ抗腫瘍剤、抗生物質、抗精神病薬など、あらゆる医薬品投与時に起こり得る重篤な副作用であるため、創薬の過程において、Q T 間隔延長作用及び催不整脈性をもつ医薬品候補物質を、厳密に選別する必要がある。

[0003] T d P は、Q T 間隔、つまり心室の興奮から再分極までの時間の延長を伴う。Q T 間隔延長は、心筋細胞膜にあるイオンチャネルの障害による、イオン電流の変化と密接に関係しており、中でもカリウムイオン (K^+) チャネル異常の関与が大きいと考えられている。心筋細胞に存在する K^+ チャネルには大きく分けて 2 種類あり、ひとつは電位依存性 K^+ チャネル (K_v) と呼ばれ、心臓活動電位の第 1 相に関与する一過性外向き電流と、第 3 相に関与する遅延整流 K^+ 電流 (I_K) を制御する [図 1]。もうひとつは内向き整流 K^+ チャネル ($K_{i r}$: inwardly rectifying K channel) と呼ばれ [図 1]、 I_{K1} を含む 3 種類の内向き整流 K^+ 電流を制御する。 I_{K1} 電流のチャネルは $K_{i r 2, 1}$ と $K_{i r 2, 2}$ のヘテロ 4 量体で構成され、静止膜電位の維持、及び活動電位最終局面での静止膜電位への再分極化といった機能を司る [図 1]。

[0004] Q T間隔延長を誘発する薬物の作用機序としては、心筋細胞における、薬物による遅延整流K⁺電流 (I_K) の速い成分 (I_{Kr}) の抑制が知られている。I_{Kr}を形成するK⁺チャネルのサブユニット分子であるhERG (Human Ether-a-go-go Related Gene) で構成されるhERGチャネルは、薬物との結合や細胞外のカリウムイオンレベルの低下に対して敏感であり、どちらの場合も結果としてQ T間隔延長を引き起こす。I_{Kr}の抑制、すなわち、hERGチャネルの阻害が、Q T間隔延長を引き起こすという知見により、日米欧各国の医療行政当局は、日米欧医薬品規制調和国際会議 (ICH) による、前臨床開発での心疾患安全性確立に対する勧告 (ICH S7B : 心室再分極遅延/Q T間隔延長の薬学的臨床前評価ガイドライン) に基づき、新薬開発においてhERGチャネルに対する安全性試験の実施を義務付けている [非特許文献2]。

[0005] hERGチャネルに対する安全性試験に用いるモデル細胞の選択には、細胞のもつ電気生理学的特性に注意を要するが、入手可能性などの理由から、ヒト以外の生物種の心筋細胞、もしくは、ヒトイオンチャネル遺伝子を心筋細胞以外のヒト細胞株へ異所性に発現させた細胞が、従来用いられてきた。これら従来型モデル細胞は、前者ではヒトとは異なるイオンチャネルの分布が問題であり、また後者の場合は、心筋細胞と異なる環境下による、細胞内Ca²⁺ハンドリングの関与や、心筋細胞内に豊富なミトコンドリアの影響を無視した条件である点などが、ヒト心筋のモデル細胞として扱う際に問題となる [非特許文献3]。

[0006] 全ての組織に分化し得るヒト人工多能性幹細胞 (hiPS細胞) から分化誘導された心筋細胞は、ヒトの心臓から単離した心筋細胞に近い電気生理学的性質を有すると考えられ、新たなヒト心筋モデル細胞として脚光を浴びている。hiPS細胞の創薬応用により、正確なin vitroスクリーニングが可能となれば、開発の後期段階でQ T間隔延長作用の発覚により対象から外される多くの医薬品候補物質を、早期の段階でふるい分けることが可能となり、大幅な開発費用削減が見込まれる。