

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	男女差を考慮した新規心毒性評価系の開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	清水 聡史
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	児玉 昌美
		所属・職名	薬学部・客員教授	氏名	渡邊 泰秀
		所属・職名	九州大学薬学系研究科・教授	氏名	西田 基宏
		所属・職名	国立医薬品食品衛生研究所・部長	氏名	諫田 泰成
	所属・職名	薬学部・6年	氏名	若林 聖士	
発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子	

講演題目	男女差を考慮した新規心毒性評価系の開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>本研究は、健康寿命の延伸に貢献することを長期的目標とし、健常男女双生児から樹立したヒト iPS 細胞を用いて、男女差を解析できる心毒性評価を開発することを目的とする。</p> <p>女性は、男性より平均寿命は長いが要介護期間も長い。この背景には生殖器以外の男女差が関与し、疾患の予防・発症・診断・治療の全段階に影響する。60年代のサリドマイド薬害を受け90年代は男性および雄性のデータのみで治験が行われ、その時期の市場撤退品の8割で、有害事象の発症率が女性で有意に高く（2001年）、創薬開発でも注目が集まるようになった。特に、胃薬やアレルギー薬など非心臓薬が誘発する心電図 QT 延長性不整脈は、思春期以降に女性で起こりやすくなることから、性ホルモンによる転写調節を中心に性差の形成機構が探索されたが、混沌として結論が出なかった。その流れの中、申請者は、心臓特異的な性ホルモン受容体非ゲノム経路の存在を世界で初めて見いだした（Circulation 2005, 後述）。また、ヒトに類似したモルモット心室活動電位を計測する実験から、男性ホルモンやプロゲステロンの添加により、男性 QT 間隔の思春期での短縮や女性 QT 間隔の性周期による変動を再現することに成功した（Circulation 2007, 後述）。しかし、モデルの欠如から現行の心毒性評価試験では男女差は考慮されていない。</p> <p>一方で、ヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞を非臨床心毒性試験に応用するという動きが、全世界で加速しつつある。そこで、男女差を含む不整脈リスクの個人差を評価する in vitro 系の開発も現実味を帯びてきた。そのためには、ヒト iPS 細胞のドナーの遺伝子背景・株・ロットや作製・保管法によるバラツキを考慮し、実験の精度と再現性を高める必要がある。</p> <p>そこで、本研究では、遺伝子背景の近い二卵性双生児健常男女から独自に iPS 細胞を樹立し、男女差を解析できる新規心毒性評価系の開発を目指した。本年度は、性差機構の検証として、各種 hERG 阻害薬とエストロゲン類の関連を検討し、女性に TdP が起こることで市場撤退したアステミゾールなど一部の薬物の感受性が高くなった。ヒト iPS 心筋をより成熟化させることにより、性ホルモン受容体非ゲノムシグナル経路とクロストークする β アドレナリン受容体刺激感受性をあげることに成功した。さらに、二卵性双生児男女から樹立した iPS 細胞が未分化状態において、性染色体由来の性差を反映していることを NGS により示し、本細胞株が性差解析に適していることを示した。</p> <p>以上より、樹立した男女株を用いて性差解析を行うための基礎データを取得した。</p>