

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

| 研 究<br>テーマ | 性差を考慮した心臓病治療に資する in vitro 実験系の開発 |       |                     |    |                   |
|------------|----------------------------------|-------|---------------------|----|-------------------|
| 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 | UC Davis・教授兼副学長     | 氏名 | Colleen E. Clancy |
|            |                                  | 所属・職名 | 国立医薬品食品衛生研究所<br>・部長 | 氏名 | 諫田 泰成             |
|            |                                  | 所属・職名 | 薬学部・客員教授            | 氏名 | 渡邊 泰秀             |
|            |                                  | 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 | 薬食生命総合学府・修士2年       | 氏名 | 服部 希海             |
|            |                                  | 所属・職名 | 薬食生命総合学府・修士1年       | 氏名 | 佐藤 隆至             |
|            |                                  | 所属・職名 | 薬学部・6年              | 氏名 | 若林 聖士             |
|            |                                  | 所属・職名 | 薬学部・4年              | 氏名 | 太田 晶仁             |
|            |                                  | 所属・職名 | 薬学部・4年              | 氏名 | 新津 宗馬             |
|            |                                  | 所属・職名 | 薬学部・4年              | 氏名 | 鈴木 悠真             |
|            | 発 表 者                            | 所属・職名 | 薬学部・教授              | 氏名 | 黒川 洵子             |

| 講演題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ヒト iPS 技術を用いて女性に多い致死的副作用を予測する                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 研究の目的、成果及び今後の展望                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>ヒト iPS 細胞は京都大学の山中先生によって発見され 2006 年に日本発の技術として世界に向けて発表された。当研究室では、この iPS 技術を創薬開発時の心毒性試験法に活用するために必要となる基礎研究を行っている。心毒性とは一部のクスリによって致死的な不整脈や心不全を誘発することであり、この副作用はアレルギー性鼻炎薬や胃薬などの有効作用が心臓からはかけ離れている薬でも生じうるため予測が非常に困難である。現在、不整脈を誘発する主マーカー（hERG 活性阻害、心電図 QT 間隔延長）は同定されており、国際的なガイドラインに基づいた心毒性試験が課せられている。しかし、現行のガイドラインでは非臨床でヒトでの不整脈リスクを評価する試験は課されておらず、非臨床安全性試験結果のヒトへの外挿は困難である。そこで、ヒト iPS 細胞技術を用いて、このギャップを埋めようとする研究が盛んに行われている。この流れの中、我々は、心電図 QT 間隔延長により生じる不整脈の発症頻度の男女差に注目している。医薬品によっては、副作用として生じる致死性不整脈の 9 割が女性で発症しているが、この有害事象の性差機構は解明されていないので、非臨床で調べる手段はない。そこで、不整脈リスクに関連する分子への性ホルモンの作用の研究を進展させるとともに、心毒性の発症と男女差を同時に評価できる新規モデルを構築するために、二卵性双生児の男女から iPS 細胞を樹立することを発案し、一組の男女に対して臨床研究を実施した。</p> <p>これまでヒト iPS 細胞では、性染色体由来の性差機構に重要な XIST 遺伝子の発現低下が指摘されていたが、センダイウイルスベクターによりゲノムの損傷なく樹立した我々の iPS 細胞では女性株のみで XIST の発現が高いことを見いだした。この発見は、我々の細胞株が、男女の違いを検討するために適していることを示唆している。</p> |