

## 「生体心筋組織の生理的、薬理的応答を再現した iPSC 心筋細胞収縮評価モデル構築の試み」

東京大学大学院 薬学系研究科 化学物質安全性評価システム構築社会連携講座

客員教授 澤田 光平

### 要旨

薬物誘発による心毒性は心筋の収縮機能障害をもたらし、心不全誘発リスクにつながる重大な副作用である。探索および臨床研究の中で、現在でも、多くの薬物が心毒性作用により開発中止になっていると考えられる。臨床では薬物による心毒性リスクの評価として左心室駆出率 (Left Ventricular Ejection Fraction、LVEF) がよく用いられ、ドキソルビシンのような細胞障害性の抗がん剤では駆出率の低下が心不全誘発リスクの指標として用いられている。このように細胞障害、収縮不全、駆出率の低下を特徴とする心不全 (HFrEF、Heart Failure reduced Ejection Fraction) に加え、拡張不全を特徴とし、駆出率の維持された心不全 (HFpEF、Heart Failure preserved Ejection Fraction) も薬剤による副作用として注目されるようになってきた。

ヒト iPSC 細胞由来心筋細胞は電気的活動のみならず収縮機能を有すことから、薬物の心機能に対する臨床作用予測に大きく役立つと考えられている。しかし、臨床 (in vivo) で心機能評価に用いられる指標と、in vitro での評価指標は完全には一致しないので、in vitro のどのような指標を臨床予測の橋渡しとして用いるかは更に検討が必要である。また、ヒト iPSC 細胞由来心筋細胞は成熟化という点に関して、未だ幼弱タイプであり、ヒト生体心筋標本の機能評価に用いられている、収縮性 (contractility, force-velocity curve)、長さ-張力 (force-length, Frank-Starling の法則) 関係、頻度-収縮関係 (force-frequency relationship, FFR)、 $\beta$ -受容体刺激による陽性変力作用 (inotropy) など、生体心筋組織の生理的性質をどの程度再現しているのかなども、未だ十分には検討されていない。

ヒト iPSC 細胞由来心筋細胞の成熟化を促す方法として、心筋細胞配列での配向性付与、電気的 pacing や stretch などの負荷、成熟を促す化合物 (因子) の添加、3 D 組織の構築など、広く試みられており、上記の生体心筋組織と同様な生理的応答が得られることも報告される様になってきた。しかし、マルチウエルに直接播種した標本では、配向性や収縮負荷などを規定することが難しい。また、抗がん剤などの薬物による心筋収縮力抑制を検討する時には長期の薬物暴露が必要であり、成熟化などを進めた心筋細胞でもその状態を長期に維持できるかなどの課題がある。

今回の発表ではヒト iPSC 細胞由来心筋細胞を用いた収縮評価系の課題を論じるとともに、上記課題に向けて私たちの研究室で検討している結果も紹介する。標本として長期間安定

的に収縮弛緩が記録できる次の 2 種類の収縮評価システムを用いて検討を行っている。① フィブリンゲル上に張り付けた心筋シート標本：等尺性張力測定下で、FFR および  $\beta$  受容体刺激による陽性変力作用が長期 pacing によって影響を受けるかに関する検討。② フレキシブルなゼラチンファイバーでできた 3D ネットワーク状足場材を用いた標本：この素材に細胞を播種することで心筋細胞はゼラチン纖維方向に連結して配向し、長軸方向に規則正しく並んだサルコメア構造を示す。また、この素材はバネのように変形回復性に優れ、心筋の収縮弛緩に伴って標本全体がダイナミックな変形運動を示す。このような条件下（配向性、素材特性に基づくストレッチ負荷）で、外部からの pacing や stretch などを与えなくとも成熟化を促進し、 $\beta$ -受容体刺激による陽性変力作用が確認できるかに関する検討。現在これら 2 つの実験ではデータを積み重ねている段階であるが、ポジティブな結果が得られつつある。

心毒性をもたらすメカニズムは多様であり、複雑に絡み合っているので、臨床での心機能リスクを正しく予測するためには、ヒト心筋の生理的機能、薬理的応答をしっかりと再現できる総合的 *in vitro* 細胞実験システムの開発が重要であろう。