

氏 名	柳田 翔太
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬科学
学位授与番号	博甲第 6830 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科薬科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた慢性収縮毒性評価法の開発
論文審査委員	教 授 上原 孝 (主査) 准教授 丸山 正人 准教授 井上 剛

学位論文内容の要旨

心毒性は医薬品の開発中止や市場からの撤退理由となりうることからリスク予測することは非常に重要である。医薬品による心毒性は QT 間隔の延長を伴う致死性の不整脈 Torsade de pointes (TdP)、心収縮障害、高血圧など多岐に渡る。

心収縮障害は心不全につながる重篤な副作用を引き起こすと考えられる。例えば、C 型肝炎治療薬として開発された BMS-986094 は第二相臨床試験において長期投与により心不全が発生し、開発が中止された。現在、心収縮に対する医薬品候補化合物の影響は動物を用いて評価しているが、ヒト特異的な収縮障害を検出可能な評価法が期待される。これまでに我々の研究室はヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (ヒト iPS 心筋) を用いて、イメージングによる収縮評価法を開発してきた。そこで、本研究では BMS-986094 を用いて慢性収縮毒性評価法の開発を行った。その結果、BMS-986094 は投薬開始後 48 時間まで収縮能に有意な変化は見られなかったが、72 時間後には弛緩速度、96 時間後には収縮速度が減少した。次に、BMS-986094 と同様の標的を有する sofosbuvir の影響を解析した結果、sofosbuvir の 6 日間処理によってヒト iPS 心筋の収縮能パラメーターに有意な変化は見られなかった。これらの結果から、イメージングによるヒト iPS 心筋の収縮解析は、慢性収縮毒性評価に有用であると考えられる。

また、催不整脈評価に関しては、ヒト iPS 心筋を用いた国際検証試験が行われており、専門家により 3 つの TdP リスクに分類された 28 化合物を用いて一定の予測性が示されたものの bepridil、mexiletine、ranolazine などの予測性に課題が残された。動物モデルにおいて、TdP リスクを評価するマーカーとして、心電図の QT 間隔と左室内圧変化の終点の時間差である Electro-mechanical window (E-M window) が提案されている。そこで、上述の収縮評価法をもとにしてヒト iPS 心筋の E-M window を新たに算出し、TdP リスク評価可能なのか検討を行った。その結果、TdP リスクが高い dofetilide 及び hERG 阻害剤 E-4031 は E-M window を短縮するが、QT 延長作用を示すが TdP リスクが低い moxifloxacin は E-M window に影響を与えないことを見出した。次に、国際検証試験で外れ値を示した bepridil、ranolazine、mexiletine の影響を解析した結果、専門家により高リスクに分類された bepridil は E-M window を減少したが、低リスクに分類された ranolazine、mexiletine は E-M window にほとんど影響を与えなかった。これらの結果から、ヒト iPS 心筋の E-M window は臨床における TdP リスクと相関することが示唆された。

さらに、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 治療候補薬の心毒性評価を行った。最近の臨床研究では、新型コロナウイルス感染により不整脈や心不全などの心筋障害が報告されているため COVID-19

治療薬の開発においても非臨床試験における心毒性評価は重要である。その結果、候補薬であった hydroxychloroquine は臨床血中濃度域付近で TdP の原因となる早期後脱分極を誘導したことから TdP リスクが高いことが示唆された。

以上により、ヒト iPS 心筋の電気活動に加えて力学的な評価を進めることで、より統合的な心毒性リスク評価が可能となりヒトに対する予測性がさらに高い手法になることが示唆される。

論文審査結果の要旨

先に提出された初稿の学位論文では、実験手法に加え考察（特に毒性発揮メカニズムと薬物作用との相関）が不十分であることが指摘されており、これらの点の再検討が必須であることを伝達した。また、総括が欠落しているなど、論文の体裁にも問題があった。一方、申請者が確立した心毒性評価法は、既存薬や新薬の統合的なリスク評価を可能とするものであり、ヒトに対する予測性がさらに高い手法であることが示唆されたことから、新規性に富む内容であることを認めた。2回に渡る審査委員会と最終試験での議論を介して、これらの問題点に対して、申請者は適切な訂正・修正を行ったことを認めた。審査委員会ではこの点を踏まえ、本学位論文は学術的な意義を有していることで意見が一致した。したがって、博士の学位に値すると判断し、最終的に合格とした。