

日本医療研究開発機構 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラム
(疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究課題)
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 核酸医薬を用いた、心筋症の予後を改善する新規抗不整脈治療法の開発

(英語) Development of a novel antiarrhythmic therapy using nucleic acid drug to improve the prognosis of cardiomyopathy

研究開発実施期間: 令和5年7月6日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 稲住 英明
(英語) Hideaki Inazumi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人東京大学 循環器内科 特任研究員
(英語) Project Researcher, Department of Cardiovascular Medicine, The University of Tokyo

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文:

本課題は申請者が心不全との関わりを見出した X の遺伝子発現を心筋細胞内で減少させる核酸医薬を開発し、それを心室性不整脈を合併している重症心不全患者由来の心筋細胞に投与することにより心筋細胞レベルでの不整脈活動が減少するかどうかを検証することで、心不全の予後を改善する新規抗不整脈作用を有する核酸医薬の作出を目指すものである。

計画書に記載したとおり、4 種類の原因の異なる遺伝子変異を持つ心室性不整脈合併心筋症患者由来の iPS 細胞株を樹立し、それぞれを心筋細胞に分化誘導することを達成した。

またそのうち2種類の心筋細胞で X の発現が上昇していることを確認した。

健常者由来のヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いて、標的としている X の遺伝子発現を減少させるアンチセンス核酸のヒット配列を見出した。さらにヒット配列の標的 mRNA 認識領域を変化させることで新しく 20 種類のアンチセンス核酸を作成し、より高活性かつ低毒性のシード配列を見出した。

また心筋細胞レベルでの不整脈活動を検出する実験系を構築し、その系を用いて上記アンチセンス核酸の導入により心筋症株の不整脈活動が抑制できることを確認した。さらに収縮能評価アッセイシステムを用いて、アンチセンス核酸が収縮能に悪影響を与えないことを確認した。

今後は心筋症モデルマウスを用いた in vivo の評価も組み合わせることで、臨床応用可能な核酸医薬

の導出を目指す。また評価の明瞭さから現在は心室性不整脈を対象としているが、これまでに明らかにしてきた X のメカニズムから、より一般的な心不全に適応できる可能性を持っている。高齢化に伴い心不全患者は急速に増えており、全国で 120 万人を数える。がんの罹患者が 100 万人であることを踏まえると、心不全への適応拡大が与える影響は大きいと考えている。

また今後の研究を通じて、アンチセンス核酸を心臓に送達する技術を成熟化させることで、他の心疾患（遺伝子）に対する核酸医薬開発が加速することが期待される。特に、アンチセンス核酸は先行開発品において十分な安全性が確認できれば同一のプラットフォーム（塩基長や人工核酸の種類と導入パターンなど）によって別の遺伝子に対しても迅速に開発することが可能である。すでに欧米では複数の希少疾患に対する N-of-1 創薬が実現しているが、対象疾患を選定する際に対象臓器によって大きな制限を受けているのが現状である。これからの一連の研究によって N-of-1 創薬に適応可能な対象臓器として心臓が加わることも期待できる。

英文：

This project aims to develop a novel nucleic acid drug with anti-arrhythmic properties that can improve heart failure prognosis by verifying whether arrhythmic activity decreases at the cardiomyocyte level. Specifically, we targeted the gene expression of gene X, previously identified by the applicant as associated with heart failure, using nucleic acid drugs in cardiomyocytes derived from patients with severe heart failure complicated by ventricular arrhythmias.

As planned, we established iPS cell lines from four patients with cardiomyopathy complicated by ventricular arrhythmias, each with different genetic mutations. These iPS cells were successfully differentiated into cardiomyocytes. Furthermore, elevated expression of gene X was confirmed in two of these cardiomyocyte lines.

We identified a potent antisense nucleic acid sequence that effectively reduced the expression of the target gene X in healthy human iPS-derived cardiomyocytes. By modifying the target mRNA recognition region of this hit sequence, we synthesized 20 novel antisense nucleic acids and identified a more active and less toxic seed sequence.

Additionally, we established an experimental system for detecting arrhythmic activity at the cardiomyocyte level and confirmed that introducing these antisense nucleic acids significantly suppressed arrhythmic activities in cardiomyopathic cells. Moreover, using a contraction evaluation assay system, we demonstrated that these antisense nucleic acids did not adversely affect contractile function.

Future studies will combine evaluations in cardiomyopathy model mice in vivo, aiming toward clinical application of the nucleic acid drug. Although currently targeting ventricular arrhythmias due to the clarity of evaluation, the mechanism underlying gene X could potentially extend its application to more generalized heart failure.

Considering the rapidly increasing population of heart failure patients, now numbering around 1.2 million nationwide, compared to 1 million cancer patients, the potential impact of expanding therapeutic applications to heart failure is substantial. Furthermore, advancing technologies for delivering antisense nucleic acids to the heart through this research could accelerate nucleic acid drug development for other cardiac diseases and genetic targets. Antisense nucleic acids have the advantage of allowing rapid drug development for different targets using a unified platform, assuming adequate safety is demonstrated with lead products. Although N-of-1 drug development for rare diseases has already been realized in Europe and the US, it currently faces significant restrictions based on target organs. Through this series of research efforts, the heart is anticipated to become a viable target organ for N-of-1 drug development.