

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業

事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 心筋組織機能評価用新規デバイスを用いた医薬品安全・有効性評価

(英語) Drug Safety and Efficacy Evaluation Using a Novel Device for Functional Assessment of Cardiac Tissue

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 劉 莉

(英語) Liu Li

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人大阪大学・大学院工学研究科・特任教授(常勤)

(英語) The University of Osaka, Graduate School of Engineering,

Specially Appointed Professor (Full time)

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：

研究背景と目的

近年、創薬における安全性評価の重要性がますます高まっている。特に、新薬候補化合物が引き起こす心毒性、すなわち致死性不整脈や心機能障害の可能性は、開発中止や市販後の製品回収といった重大な問題につながる可能性がある。このような背景から、前臨床段階における高精度な心毒性予測モデルの確立が求められている。従来、薬剤の心毒性評価にはモルモットやウサギなどの動物実験が用いられてきたが、動物とヒトとの種差や倫理的問題、さらにはコストや時間の制約といった課題がある。特に最近米国食品医薬品局（FDA）は令和7年4月10日、抗体医薬品の開発候補を対象に動物実験を段階的に廃止するためのロードマップを策定した。ヒトの毒性が予測可能となるよう *in vitro* 評価、生体模倣システムやAI など先端的な技術を組み合わせて新たな安全性試験を考えていく新しいアプローチや方法論を数年で実現させ、動物実験を廃止できるよう非臨床試験のガイドライン改訂も計画する。以上の背景の変化により、ヒト細胞のオルガノイドや肝臓、心臓、免疫臓器などのヒト臓器を模倣したオーガニックチップシステムの使用を推進し、動物実験では予測できないヒトでの毒性を予測する。これらを解決する手段として、ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞（hiPSC-CMs）を用いた *in vitro* 評価系が注目されている。hiPSC-CMs は、ヒト特異的なイオンチャネル構成と拍動能を有しており、薬剤によるQT延長やtorsade de pointes (TdP) といった不整脈リスクの予測に有用である。

このような動きを受けて、国際的な安全性評価の新たな指針として策定されたCiPA（Comprehensive *in vitro* Proarrhythmia Assay）とは、hiPSC-CMsを用いた電気生理学的評価が中核に据えられている。しかしながら、現行のCiPAガイドラインでは、心筋の力学的応答＝収縮性（contractility）が十分に評価対象とされていないという指摘がある。収縮性は心臓のポンプ機能に直結するパラメータであり、薬剤が心筋の収縮力や拍動リズムに及ぼす影響を直接反映するため、安全性および有効性評価の観点から極めて重要である。そこで本研究では、hiPSC-CMsを用いた三次元配向性心筋組織を構築し、収縮性と電気生理応答を同時に、かつ高精度に評価できる新規プラットフォームの開発を目指す。この評価システムは、スケーラビリティと再現性を備え、製薬企業での実装や規制科学への貢献も視野に入れた技術基盤の構築を目指すものである。

従来の心筋構築方法は、コラーゲンやフィブリンといった細胞外マトリックス（ECM）材料を用いたゲルベースの支持体が必要とされており、その調製と操作には高度な技術と時間を要するだけでなく、薬剤との非特異的相互作用による評価結果のばらつきが問題となっていた。本研究で開発したデバイスは、ECMゲルのような支持体を一切使用せず、hiPSC-CMsを簡便に播種するだけで三次元かつ配向性構造を有する心筋組織を自発に構築可能とする設計となっている。具体的には、細胞の自己集合能を活用し、細胞密度および培養条件を最適化することで、約数日以内に拍動能を有する高機能性組織の形成が達成される。さらに、この心筋組織は市販のマルチ電極アレイ（MEA）システムとの互換性を備えており、電気生理的活動と、光学的手法による収縮運動の同時計測が可能である。収縮評価には高速度カメラを用い、組織の動態から拍動周期、変位速度、収縮振幅などの複数の機能指標を抽出するアルゴリズムを実装した。

この新規デバイスの有効性と安全性を検証するため、TdP リスクに応じて分類された複数の薬剤を用いて、収縮性および電気生理パラメータの同時評価を行った。具体的には、高リスク（例：Dofetilide など）、中リスク（例：Sotalol など）、低リスク（例：Verapamil など）に分類される薬剤群を段階的に添加し、各パラメータの変化を記録と解析した。その結果、電気生理学的指標（FPD の延長や異常波形）に加えて、収縮力の低下、拍動の不規則化、立ち上がり速度の鈍化など、力学的な異常所見が薬剤濃度依存的に観察され、既知の臨床リスク分類と良好な相関を示した。特に、収縮性の異常は電気生理指標では見逃されるケースがあり、両者の統合的な解析により高精度な心毒性予測につながることを実証した。

以前我々が参加していた AMED 疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラムの研究成果により、拡張心筋症に関係する遺伝子 (MYBPC3, DSG2, PKP2 など) に変異が同定された患者由来 iPS 細胞株の樹立に成功した。本研究課題では、それぞれ疾患 iPS から心筋細胞へ分化誘導し、新規開発したデバイスを用いて、正常心筋細胞以外、疾患 iPS 細胞由来心筋の電気信号と収縮力の機能を見出すかどうかを検証し、デバイスの有効性・安全性・実用性を検証する。具体的には、本研究では、拡張型心筋症 (DSG2)、不整脈原性右室心筋症 (PKP2)、肥大型心筋症 (MYBPC3) 関連遺伝子を有する iPS 由来心筋細胞を用い、3 次元心筋組織の構築を試みた。正常心筋細胞ではデバイスの汎用性が確認されたが、疾患モデルでは構築の難易度に差があった。令和 5 年度は DSG2 変異細胞での組織構築が困難で、PKP2 および MYBPC3 では再現性に課題があり薬剤応答実験に至らなかった。疾患細胞の構造的脆弱性により、従来デバイスの限界が示された。令和 6 度は正常細胞での薬剤毒性評価に重点を置き、疾患モデル用にはデザインを大幅に修正した改良デバイスを作製。これにより、PKP2 および MYBPC3 変異細胞での再現性ある組織構築が可能となった。一方、DSG2 変異細胞には引き続き課題が残る。

また、ハイスループットスクリーニングに対応可能なデバイスの小型化およびコストダウンに関する技術的検討を行うために、マイクロエンジニアリング技術を導入し、微細構造の最適化を図る。具体的には、微細加工技術により測定精度や細胞接着性、信号取得効率を高めるためのパラメータ探索を行い、最適な作製条件を確立する。これらの取り組みにより、薬剤評価の精度・再現性・スループットの向上を実現し、本評価系の信頼性と汎用性をさらに高めることを計画している。

意義と今後の展望として、本研究で開発した新規評価デバイスは、再現性が高く、操作が簡便であるだけでなく、市販機器との互換性を持つ点で実用性にも優れており、創薬の初期スクリーニングからトランスレーショナルリサーチに至るまで幅広い応用が期待される。特に、従来のイオンチャネル中心の評価では捉えきれなかった心筋の力学的異常を非侵襲かつ定量的に捉える機能は、他に競合製品を見ない特長であり、薬物安全性評価の精度向上に大きく貢献する。また、疾患 iPSC 由来心筋を用いることで、患者ごとの応答を反映した個別化医療の実現や、AI と連携した自動解析による高スループット化も視野に入れる。今後は、本技術を CiPA などの国際的な規制枠組みに組み込み、より信頼性の高い非臨床評価ツールとして確立するとともに、アカデミア・産業界・規制当局の連携を通じて、次世代創薬基盤技術としての社会実装を推進していく計画である。

英文：

Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CMs) have become a promising tool in preclinical safety pharmacology, particularly for evaluating drug-induced cardiotoxicity via ion channel activity. However, current approaches often overlook contractility, a critical parameter for assessing myocardial performance and overall cardiac safety. Increasing attention is being paid to contractile behavior in engineered heart tissues (EHTs) as an essential readout for a more physiologically relevant assessment of human cardiac responses.

In this study, we present a novel, scalable platform for the generation and functional evaluation of engineered cardiac tissue. Unlike conventional systems, our device eliminates the need for collagen or fibrin gels, simplifying the fabrication process and improving reproducibility. The platform is designed to be compatible with commercial multi-electrode array (MEA) systems, enabling synchronous measurement of electrophysiological parameters and contractile motion through non-invasive optical analysis.

To validate the system, we applied a panel of compounds with known torsade de pointes (TdP) risks, including high-, intermediate-, and low-risk drugs. Our results demonstrate that integrating contractility measurements with electrophysiological data provides a more comprehensive and predictive assessment of drug-induced cardiotoxicity than ion channel evaluation alone. This multi-parametric approach enhances the translational value of in vitro assays and supports regulatory efforts such as CiPA (Comprehensive in vitro Proarrhythmia Assay).

Furthermore, we utilized the platform to model inherited cardiomyopathies by generating engineered tissues with MYBPC3 deficiency. These tissues exhibited impaired contractile function consistent with clinical phenotypes, highlighting the utility of our system for disease modeling and drug discovery targeting genetic cardiac disorders.

In summary, this novel device-based approach offers a robust and scalable solution for evaluating both the safety and efficacy of pharmaceutical compounds. By capturing contractile dynamics in addition to electrophysiological responses, it paves the way for more predictive and human-relevant cardiac assessments in drug development and precision medicine.