

平成 27 年度委託研究開発成果報告書 成果の概要（公開用）

1. 研究開発課題名： 疾患特異的 iPS 細胞を用いた創薬スクリーニングシステムの開発
2. 研究開発代表者： 澤 芳樹（大阪大学大学院医学系研究科）
3. 研究開発の成果

健常者由来、疾患特異的 iPS 細胞から作成した心筋組織を用いたスクリーニングにより、創薬開発の効率化、安全性の向上に資する基盤構築を目的とする。また、疾患特異的 iPS 細胞を用い、既承認薬剤が効能を有する適応可能疾患のスクリーニングにより、薬剤に新たな価値を与えるドラッグリポジショニングを行う基盤の構築を行う。当該年度は、下記の項目を行った。

- (1) 疾患特異的 iPS 細胞を目指した、心筋家系に対する全 Exome 解析の実施

阪大バンク内ゲノム検体から、全エクソーム解析実施による症例の追加蓄積を行い、新たに発症の高い浸透率を有し明確な表現型を有する大家系から全エクソーム解析を 26 症例に実施し、既知遺伝子既知変異を同定した。

- (2) 正常ヒト iPS 細胞由来心筋細胞組織における薬剤応答系の開発

正常ヒト iPS 細胞由来心筋細胞から、三次元組織体を作成し組織学的に評価し、既知の数種の薬剤について、細胞内電位や運動力学的特性を反映するパラメーターを解析し、薬剤応答を検出した。

- (3) 疾患特異的 iPS 細胞樹立、分化誘導、心筋細胞の精製

健常人および心筋症患者の体細胞から iPS 細胞を樹立し、心筋細胞への分化誘導をおこなった。

- (4) 組織内 in vivo イメージング法の開発

個体を生かしたまま心筋組織をリアルタイムで観察するため、循環動態管理システムを導入し、ライブイメージング系を確立した。

- (5) iPS 細胞由来心筋組織の機能形態解析法の開発

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞培養系でハイコンテンツイメージングシステムおよびハイスループットスクリーニングシステムを用い、細胞密度、細胞種別の割合、細胞サイズ、線維走行性などの形態評価および電気生理的機能評価システムを確立し、薬剤応答を解析した。さらに、同一サンプルの興奮特性を 3 か月以上の長期にわたって観察することに成功した。

- (6) iPS 細胞由来心筋細胞の細胞外基質解析用心筋組織の構築

iPS 細胞由来心筋細胞表面に細胞外マトリックスのナノ薄膜を形成するための手法として、フィルター交互積層法（フィルターLbL法）を新規開発し、三次元心筋組織体の構築とその詳細な機能評価を行った。

- (7) 血管新生解析用心筋組織・iPS 細胞由来心筋細胞の細胞外基質解析用心筋組織の構築

臓器本来の機能を発現する組織を構築するため、細胞の種類や細胞外基質の割合を制御した三次元組織化を検討し、心臓線維芽細胞の割合が同期拍動と収縮力に重要であることを見出した。また、心臓微小血管内皮細胞の導入により毛細血管網が構築可能となり、血管網密度に対する抗がん剤添加の作用を明らかにした。