

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) ヒト iPS 細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発
(英語) An In silico tool to improve predictability of cardiac safety testing by using human iPS-derived cardiomyocytes

研究開発担当者 (日本語) 静岡県立大学薬学部、教授、黒川 洵子
所属 役職 氏名： (英語) University of Shizuoka, School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Junko Kurokawa

実施期間： 平成28年 4月1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞由来心筋の細胞株間差を補正するインシリコツールの開発
開発課題名： (英語) Development of an In silico tool to compensate line-to-line variations of electrophysiological properties of human iPS-derived cardiomyocytes

研究開発分担者 (日本語) 滋賀医科大学医学部、助教 (学内講師)、芦原 貴司
所属 役職 氏名： (英語) Takashi Ashihara

分担研究 (日本語) プロテオミクスを用いたヒト iPS 細胞由来心筋の細胞株間差の調査
開発課題名： (英語) Investigation of line-to-line variations in human iPS-derived cardiomyocytes using proteomics

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科、准教授、永森 收志
所属 役職 氏名： (英語) Osaka University, Graduate School of Medicine, Associate Professor, Shushi Nagamori

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞由来心筋の細胞株間差を補正するインシリコツールの検証
開発課題名： (英語) Experimental verification of an in silico tool to compensate the variations in human iPS-derived cardiomyocytes cell lines

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科、助教、古谷和春
所属 役職 氏名： (英語) Osaka University, Graduate School of Medicine, Assistant Professor, Kazuharu Furutani

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 和文

ヒト iPS 由来心筋の細胞特性の株間差による薬物評価結果のばらつきをインシリコ技術により補正する技術を開発するために、黒川（静岡県大薬）らの成熟化技術を基盤として、古谷（阪大医）、永森（阪大医）らが各種市販株の定量データを取得し、芦原（滋賀医大）らがシミュレーションによって細胞株で異なる成熟度を解析した。そして、諫田（国衛研）らが提供する MEA 実験による化合物評価の情報と照合した。下記に、各チームの成果の詳細を述べる。

黒川らは、諫田らと共同で、市販ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の電気的性質を成熟化する技術を開発し、芦原らと共同で行ったシミュレーション実験の結果と照合した。成熟化した細胞を用いて、2 種類以上の再不整脈薬の同時投与の実験結果をモデルで再現することに成功した。主な成果として、本成熟化技術を国際出願し、国際誌 (*Journal of Pharmacological Science* 2017, in press) に論文を発表した。

古谷らは、黒川らと共同で市販ヒト iPS 細胞由来心筋細胞株を標本として、心筋マーカーの遺伝子発現の株間差を定量性リアルタイム PCR により解析した。追加交付により 2 種類の細胞株を購入し、計 4 種類の市販株について 3 ロットずつから細胞標本を集めた。2 種類の細胞株について、パッチクランプ法により心筋イオンチャネルおよび活動電位を計測し、電気的性質について機能解析を行った。

永森らは、諫田・黒川・古谷らと共同で、膜タンパク質の発現を定量的に解析し細胞株間差を比較定量する事を目的とし、特に重要な心筋マーカー分子について、プロテオミクスアプローチにより膜タンパク量を定量解析し細胞株間で比較した。複数の細胞株で相対定量解析を施し、それぞれの株において 2,000 分子前後のタンパク質を同定・定量し、11 種類の重要な心筋マーカー分子の相対定量に成功した。追加交付により、重要な心筋マーカー分子のうち、3 分子について絶対定量値を取得した。

芦原らは、O'Hara-Rudy モデル(2013)をベースとして、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞モデル (virtual iPSC-CM model: viPS) のデモ版を作成して、黒川・諫田らの成熟化技術について、活動電位に対する HERG 阻害剤の作用をインシリコで再現した。MEA 実験のシミュレーションを行うために、細胞モデルを 2 次元に連結したモデルを構築した。デモ版は、国際誌 (*Journal of Pharmacological Science* 2017, in press) に発表した論文中で公開した。

諫田らは、インシリコモデルに必要な MEA 実験データに関する情報収集を行った。JiCSA の活動により、60 化合物のうち、Terfenadine など 4 薬剤が偽陰性にカテゴライズされることが明らかになった。また、FDA の David Strauss らのグループによれば、FDA で TdP のラベルのある 12 薬剤を iCell と Cor4U で調べたところ、臨床用量を大きく超えても不整脈が見られなかったのは、Amiodarone, Azithromycin, Bepridil, Chlorpromazine, Terfenadine の 5 薬剤であった (*Toxicol Sci.* 155(1):234-247, 2017)。Amiodarone, Bepridil, Chlorpromazine は iPSC-CM において ICaL の抑制作用による可能性が考えられ、インシリコモデルを基に薬剤応答を説明できるのか検証を進める必要がある。今後のヒト iPS 細胞由来心筋細胞が満たすべき要件を検討する上でも、これらの薬剤が偽陰性となるメカニズムをインシリコなどの観点も含めて包括的に検討する必要がある。

また、薬剤評価に成熟化技術が必要であるのかは CiPA においても重要な議論のポイントとなっている (2016 年 10 月 25 日、米国毒性学会シンポジウム「The Use of Cardiomyocytes for the Assessment of Proarrhythmic Risk」)。

· 英文

We aimed to develop an *In silico* tool to improve predictability of cardiac safety testing by using human iPSC-derived cardiomyocytes (hiPSC-CM). The detail is as follows.

Kurokawa (Univ. Shizuoka) developed a method to mature hiPSC-CMs by transducing the KCNJ2 gene. Paced action potentials recorded from KCNJ2-transduced hiPSC-CMs were analyzed and simulated by the viPS model as described in the following part.

Furutani (Osaka Univ.) analyzed gene expressions of cardiac markers in 4 lines of hiPSC-CMs with quantitative real-time PCR, and compared action potentials and ion channel activities in iCell-cardiomyocytes (CDI Fujifilm) and Cor.4U (Axiogenesis) with the patch-clamp technique.

Nagamori (Osaka Univ.) analyzed protein expression of cardiac membrane proteins in 4 lines of hiPSC-CMs with a mass-spectrometry-based approach for identification of membrane proteins. Our relative proteomic quantification found 2000 proteins including 11 major cardiac markers. Absolute proteomic quantification was applied for three cardiac molecules to use for *In silico* modeling.

Ashihara (Shiga Med. Univ.) constructed a mathematical and computational cell model (virtual iPSC-CM model: viPS) which describes spontaneously-activated cardiac action potentials in hiPSC-CMs. The demo version of viPS was based on O'Hara-Rudy model (2013), a human ventricular myocyte model. The viPS model describes spontaneous activity of hiPSC-CM and contribution of KCNJ2 functional expression to hERG blockade. We built a two-dimensional cell model which mimics hiPSC-CM sheets for multi-electrode array (MEA) experiments.

Kanda (NIHS) collected information on MEA data for cardiac toxicity testing using hiPSC-CMs, in addition to development of mature hiPSC-CMs. JiCSA large-scale validation study and other data from the CiPA stem cell myocyte team and international activities provide clues to design our simulation experiments/models for the fit-for-purpose hiPSC-CMs.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 11 件、国際誌 15 件）

1. Li M, Kanda Y, Ashihara T, Sasano T, Nakai Y, Kodama M, Hayashi E, Sekino Y, Furukawa T, Kurokawa J. Overexpression of KCNJ2 in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for the assessment of QT-prolonging drugs. *J Pharmacol Sci*, 2017, in press
2. Yang PC, Perissinotti L, López-Redondo F, Wang Y, DeMarco KR, Jeng MT, Vorobyov I, Harvey RD, Kurokawa J, Noskov S, Clancy CE. A multiscale computational modeling approach predicts mechanisms of female sex risk in the setting of arousal-induced arrhythmias. *J Physiol (Lond.)*, 2017, in press
3. Kubo T, Ashihara T, Tsuboutchi T, Horie M: Significance of integrated in silico transmural ventricular wedge preparation models of human non-failing and failing hearts for safety evaluation of drug candidates. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2017, 83, 30-41.
4. Kodama M, Kurokawa J. A risk assessment of a common drug using xenograft model. *Annals of Translational Medicine*, 2017, **5**: 88.
5. Kurokawa J, Kodama M, Clancy CE and Furukawa T. Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes. *Pharmacology & Therapeutics*, 2016, **168**: 23-28.
6. Kanda Y, Yamazaki D, Kurokawa J, Inutsuka T and Sekino Y. Points to consider for a validation study of iPS cell-derived cardiomyocytes using a multi-electrode array system. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2016, **81**: 196-200.
7. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Lin M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima Masaya, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K. Embryonic type Na⁺ 1 channel β -subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada 2 syndrome. *Sci Rep*, 2016, **6**, 34198.
8. López-Redondo F, Kurokawa J, Nomura F, Kaneko T, Hamada T, Furukawa T, Yasuda K. A distribution analysis of action potential parameters obtained from patch-clamped human stem cell-derived cardiomyocytes. *J Pharmacol Sci*, 2016, **131**, 141-145.
9. Yamakawa H, Muraoka N, Miyamoto K, Sadahiro T, Isomi M, Haginiwa S, Kojima H, Umei T, Akiyama M, Kuishi Y, Kurokawa J, Furukawa T, Fukuda K, Ieda M. (2015) Fibroblast Growth Factors and Vascular Endothelial Growth Factor Promote Cardiac Reprogramming under Defined Conditions. *Stem Cell Rep*, **5**, 1128-1142.
10. Sonoda K, Watanabe H, Hisamatsu T, Ashihara T, Ohno S, Hayashi H, Horie M, Minamino T High frequency of early repolarization and Brugada-type electrocardiograms in hypercalcemia.: *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2016, **21**, 30-40.
11. Freyermuth F, Rau F, Kokunai Y, Linke T, Sellier C, Nakamori M, Kino Y, Arandel L, Jollet A, Thibault C, Philipps M, Vicaire S, Jost B, Udd B, Day JW, Duboc D, Wahbi K, Matsumura T, Fujimura H, Mochizuki H, Deryckere F, Kimura T, Nukina N, Ishiura S, Lacroix V, Campan-Fournier A, Navratil V, Chautard E, Auboeuf D, Horie M, Imoto K, Lee K-Y, Swanson MS, de Munain AL, Inada S, Itoh H, Nakazawa K, Ashihara T, Wang E, Zimmer T, Furling D, Takahashi MP, Charlet-Berguerand N.: Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy. *Nature Communications* 2016, **7**, 11067.
12. 諫田泰成, 芦原貴司, 黒川洵子: ヒト iPS 細胞から成熟した心筋細胞の開発と安全性評価への応用. *日本薬理学雑誌*, 2016, **147**, 334-338.
13. Saito Y, Nakamura K, Yoshida M, Sugiyama H, Ohe T, Kurokawa J, Furukawa T, Takano M, Nagase S, Morita H, Kusano KF, Ito H.: Enhancement of Spontaneous Activity by HCN4 overexpression in Mouse Embryonic Stem Cell-derived Cardiomyocytes - a Possible Biological Pacemaker. *PLoS ONE*, 2015, **10**, e0138193.

14. Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T. Screening system for drug-induced arrhythmogenic risk combining patch clamp and a heart simulator. *Science Advances*, 2015, 1, e1400142.
15. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N: Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol* 2015, 190, 393-402.
16. 中沢一雄, 稲田慎, 原口亮, 相庭武司, 池田隆徳, 芦原貴司: FSK イオンチャネルモデルを用いた心臓興奮伝播の機能的シミュレーション. 生体医工学 2015, 53, 151-159.
17. 井尻敬, 芦原貴司, 梅谷信行, 小山裕己, 五十嵐健夫, 原口 亮, 横田秀夫, 中沢一雄: Shape Matching 法による心臓拍動のビジュアルシミュレーション. 生体医工学 2015, 53, 130-137.
18. 稲田慎, Harrell DT, 原口亮, 芦原貴司, 蒔田直昌, 中沢一雄: コンピュータシミュレーションによるプルキンエ線維起源の心室性不整脈発生機序の検討. 生体医工学 2015;53:106-114.
19. 芦原貴司, 黒川洵子, 諫田泰成, 原口亮, 稲田慎, 中沢一雄, 堀江稔: ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートの不整脈研究への応用可能性: in silico 不整脈学の観点から. 生体医工学, 2015, 53, 100-105.
20. 古谷和春: インシリコ創薬の新展開〜心臓安全性研究における基礎と応用の融合. *ファルマシア*. 2015, 50, 1138-1142.
21. 黒川洵子: iPS 細胞を用いた抗不整脈薬の心毒性評価. In: 不整脈 2015. 井上博 (編) メディカルレビュー社, 東京, 2015, 33-40.
22. Hayakawa, T., Kunihiro, T., Ando, T., Kobayashi, S., Matsui, E., Yada, H., Kanda, Y., Kurokawa, J., Furukawa, T. Image-based evaluation of contraction-relaxation kinetics of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: correlation and complementarity with extracellular electrophysiology. *J. Mol. Cell. Cardiol*, 2014, 77, 178-191.
23. 黒川洵子, 古谷和春, 中谷晴昭, 芦原貴司, 久田俊明, 杉浦清了, 岡田純一, 田保充康, 吉永貴志: 医薬品安全性評価におけるインシリコアプローチの可能性について考える. *心電図*, 2014, 34, 326-329.
24. 黒川洵子 In silico 不整脈予測における CiPA の考え方、および日本の取り組み、CBI 学会誌, 2014, 4, 7.
25. 芦原貴司: ICH S7B に関する今後の展望: 新しいパラダイムの主な方向: In silico による心臓安全性薬理評価. *心電図* 2014, 34, 291-296.
26. 芦原貴司: TECH PLUS: In silico 心室筋モデルにより検討した iPS 細胞由来心筋細胞シートの応用可能性. *不整脈+PLUS* 2014, 8, 12-13.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ヒト iPS 細胞技術と in silico 技術を用いた薬物誘発性不整脈の予測、招待講演口頭発表、黒川洵子、県南生涯学習センター土浦、(2017.11.29-30) 構造活性相関シンポジウム. 国内(発表予定)
2. Effects of sex hormones on mitochondrial potassium channels. シンポジウム発表、Kurokawa J, Sakamoto K, Sendai international center, Japan (2017.9.14-16) The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine. 国内(発表予定)
3. ヒト iPS 細胞由来心筋の活動電位形成に関連する遺伝子の定量的発現解析: 児玉昌美, 木村麗子, 酒徳航平, 岩崎菜々美, 古谷和春, 永森收志, 芦原貴司, 古川哲史, 関野祐子, 諫田泰成, 黒川洵子. 第 136 回日本薬理学会関東部会, 2017/07/08, 東京(東京医科歯科大学). (予定)
4. Local control of sex hormonal signaling regulation in cardiac ion channels. 招待講演 Kurokawa J

- (2017.6.21) Ion Channel Modulation Symposium, Cambridge, UK. 国外(発表予定)
5. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた抗不整脈薬の評価、指定シンポジウム口頭発表、黒川洵子、芦原貴司、諫田泰成、東京一橋 国立情報学研究所(2017.6.18)国際心血管薬物療法学会日本部会 第三回 J-ISCIP 学術集会、国内(発表予定)
 6. ヒト iPS 細胞とセルモーションイメージングを用いた心臓部位特異的な薬効評価法の基盤技術の開発。口頭発表、鈴木結衣、高橋健太郎、児玉昌美、諫田泰成、山口賢彦、早川智広、松井 恵理子、古川哲史、黒川洵子(2017.3.25-27)日本薬学会第 137 年会、東北大学川内キャンパス、国内
 7. セルモーションイメージングを用いたヒト iPS 細胞由来心筋細胞における心臓部位特異的な薬効評価。ポスター発表、鈴木結衣、高橋健太郎、児玉昌美、諫田泰成、山口賢彦、早川智広、松井恵理子、古川哲史、黒川洵子(2017.2.10-11)、東京大学農学部弥生講堂(2017.2.10-11)第 8 回日本安全性薬理研究会、国内
 8. セルモーションイメージングとヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の慢性毒性評価。ポスター発表、酒徳航平、児玉昌美、諫田泰成、山崎泰広、関野祐子、黒川洵子、東京大学農学部弥生講堂(2017.2.10-11)第 8 回日本安全性薬理研究会、国内
 9. 薬剤性不整脈の発症性差に関わる分子メカニズム。スポンサードシンポジウム講演、黒川洵子、ウインクあいち、(2017.1.28)第 10 回日本性差医学・医療学会学術集会、国内
 10. ヒト iPS 由来心筋細胞の動きベクトル解析による抗がん剤心毒性の評価法。口頭発表、信州大学医学部、黒川洵子、児玉昌美、高橋健太郎、諫田泰成、古川哲史(2016.12.2)第 26 回日本循環薬理学会、国内
 11. Effects of anticancer drugs on contractile behaviors of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte monolayers evaluated with an image-based analysis using motion field imaging technique、ポスター発表、バンクーバー、カナダ。 Kurokawa J, Kanda Y, Kodama M, Sekino Y, Furukawa T. (2016.9.19-22) 2016 SPS/JSPS/CSPT 合同年会、国外
 12. Electrophysiology Studies of iPS-derived Cardiomyocytes as a Surrogate of QT Prolongation, 口頭、Yasunari Kanda, Safety Pharmacology Society 16th annual meeting, 2016/9/18-23, 国外。
 13. Significance of the comprehensive and quantitative proteomics of membrane transport proteins in drug discovery and *in silico* modeling, 口頭発表 Nagamori S. 東京医科歯科大学、M&D タワー鈴木記念講堂(2016.7.11-13) International and Interdisciplinary Symposium 2016 “Towards a New Era of Cardiovascular Research”、国内
 14. Effects of Class III anti-Arrhythmic agents that induce block and facilitation of hERG channel on cardiac action potential: a simulation study, 口頭発表、Kazuharu Furutani, Kunichika Tsumoto, I-Shan Chen, Kenichiro Handa, Yuko Yamakawa, Yoshihisa Kurachi 東京医科歯科大学、M&D タワー鈴木記念講堂(2016.7.11-13) International and Interdisciplinary Symposium 2016 “Towards a New Era of Cardiovascular Research”、国内
 15. Development of cardiac safety assessment using human iPS cells: toward next generation testing method, 口頭、Yasunari Kanda and Yuko Sekino. International and Interdisciplinary Symposium 2016 “Towards a New Era of Cardiovascular Research”, 2016/7/11-13, 国内
 16. Regulation of cardiac ion channels by sex hormones.、口頭発表 Kurokawa J. 東京医科歯科大学、M&D タワー鈴木記念講堂(2016.7.11-13) International and Interdisciplinary Symposium 2016 “Towards a New Era of Cardiovascular Research” 国内
 17. KCNQ1チャネル分子複合体による多彩な細胞シグナル応答、口頭発表。 黒川洵子、児玉昌美、永森收志、福田俊、金井好克、古川哲史、生理研研究所(2016.7.4)平成28年度生理研研究会「生体界面

研究会」国内

18. ヒト iPS 細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発、口頭発表及びポスター発表、東京、国際フォーラム。黒川洵子(2016.5.31)AMED が主催する「再生医療プログラム間連携のための情報交換会」国内
19. Toward a proposal of the revised ICH S7B: Update of the activities of Japan iPS cardiac safety assessment (JiCSA) and CiPA, 口頭, Yasunari Kanda and Yuko Sekino, 5th Chinese Safety Pharmacology Society, 2016/5/25-28, 国外.
20. 心毒性評価に利用できる in silico 予測技術の調査. 平成 28 年度日本医療研究開発機構研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業)ヒト iPS 分化細胞技術を活用した医薬品の次世代毒性・安全性評価試験系の開発と国際標準化に関する研究、口頭発表、TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター、東京、黒川洵子(2016.5.12)、国内
21. In silico による心循環器毒性評価. Non-clinical cardiovascular toxicology using *In silico* approaches. 7/1 指定シンポジウム、名古屋、ウインクあいち、黒川洵子、芦原貴司、諫田泰成、永森收志、古谷和春(2016.6.29-7.1)第 43 回日本毒性学会学術年会、国内
22. iPS 由来心筋を利用した 薬物誘発性不整脈の予測、口頭発表、東京医科歯科大学、M&D タワー2階共用講義室1、黒川洵子(2016.4.25) 第21回医科歯科大ハートリズム研究会、国内
23. iPS 由来心筋を利用した 薬物誘発性不整脈の予測. 口頭、黒川洵子:第21回医科歯科大ハートリズム研究会、2016/04/25、国内(東京).
24. Catheter Ablation: The Current Status and the Future Direction: Significance of online real-time phase mapping during catheter ablation for non-paroxysmal atrial fibrillation: A clinical study using ExTRa Mapping system, 口頭(Plenary Session). Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: The 80th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, 2016/03/18-20, 国内(仙台).
25. A new approach to driver ablation for non-paroxysmal atrial fibrillation: A case report of ExTRa Mapping-guided ablation, 口頭(Featured Research Session). Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: The 80th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, 2016/03/18-20, 国内(仙台).
26. ヒト iPS 細胞由来心筋の活動電位形成に関連する遺伝子の定量的発現解析におけるリファレンス遺伝子の選定, ポスター, 木村麗子, 児玉昌美, 古谷和春, 諫田泰成, 倉智嘉久, 関野祐子, 古川哲史, 黒川洵子, 第 89 回日本薬理学会年会, パシフィコ横浜, 2016/3/11, 国内.
27. インシリコアプローチによる心毒性予測の最前線:安全性薬理評価のニーズ実現に向けたインシリコ:迅速薬理評価モデルから iPS 細胞由来心筋まで, 口頭(シンポジウム). 芦原貴司:第 89 回日本薬理学会年会, 2016/03/09-11, 国内(横浜).
28. 内向き整流性カリウムチャンネルを過剰発現させたヒト iPS 由来心筋細胞を用いた薬理作用解析. 林英里奈, 木村麗子, 李敏, 安東朋子, 芦原貴司, 関野祐子, 古川哲史, 諫田泰成, 黒川洵子, 第 89 回日本薬理学会大会, パシフィコ横浜, 2016/3/9-11, ポスター発表, 国内.
29. Significance of comprehensive and quantitative proteomics of membrane transport proteins in drug discovery. 創薬研究における膜輸送体の網羅的解析と定量解析の意義 Nagamori S.第 89 回日本薬理学会年会、シンポジウム「インシリコアプローチによる心毒性予測の最前線」、2016 年 3 月 11 日、国内
30. 慢性心房細動治療への新たな挑戦:ExTRa Mapping と in silico が問いかけるもの, 口頭(特別講演). 芦原貴司:第 55 回神奈川不整脈研究会, 2016/03/05, 国内(横浜).

31. In silico 研究の現状:課題と展望を探る:心臓安全性 in silico 評価の基礎から臨床:ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の安全性薬理への応用に向けて, 口頭(招待講演). 芦原貴司:第7回日本安全性薬理研究会, 2016/02/19-20, 国内(東京).
32. In silico assessment of cardiac safety of drugs using integrated computer model of 2-dimensional transmural human ventricular wall, ポスター. Kubo T, Ashihara T, Tsubouchi T, Yoshinaga T, Asakura K, Funabashi H, Horie M:第7回日本安全性薬理研究会, 2016/02/19-20, 国内(東京).
33. ExTRa Mapping:持続性心房細動に対する新たな挑戦. 口頭(招待講演+ビデオライブ). 芦原貴司:第7回東京アブレーションフォーラム, 2016/02/12, 国内(東京).
34. ヒト iPS 細胞由来心筋の細胞株間差を補正するインシリコツールの開発, 口頭. 芦原貴司:平成27年度日本医療研究開発機構(AMED)研究費(医薬品等規制調和・評価研究事業):ヒト iPS 細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコツールの開発:黒川班平成27年度第3回班会議, 2016/02/04, 国内(東京).
35. 慢性心房細動のアブレーション Functional evaluation of murine cardiomyocytes using motion imaging technique. Kurokawa J, Takahashi K, Furukawa T. (2016.2.19-20)日本安全性薬理研究会、東京大学弥生記念講堂、ポスター発表、2016/2/19-20, 国内.
36. ヒト iPS 細胞由来心筋の活動電位形成に関連する遺伝子の定量的発現解析におけるリファレンス遺伝子の選定, 木村麗子, 児玉昌美, 古谷和春, 諫田泰成, 倉智嘉久, 関野祐子, 古川哲史, 黒川洵子, 第89回日本薬理学会年会, パシフィック横浜, ポスター発表, 2016/3/11, 国内.
37. Significance of comprehensive and quantitative proteomics of membrane transport proteins in drug discovery. Nagamori S. 創薬研究における膜輸送体の網羅的解析と定量解析の意義□第89回日本薬理学会年会、「インシリコアプローチによる心毒性予測の最前線」、シンポジウム口頭発表、2016年3月11日、国内
38. ヨン治療におけるイノベーション創出に向けた in silico の挑戦, 口頭(シンポジウム). 芦原貴司, 小澤友哉, 坂田憲祐, 土谷 健, 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 堀江 稔:第24回日本コンピュータ外科学会大会, 2015/11/21-23, 国内(東京).
39. Development of a novel real-time phase mapping system, called ExTRa Mapping, using in silico technique for identifying unstable rotors in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation, ポスター. Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Kato K, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs), 2015/11/19-22, 国外(Melbourne, 豪州).
40. Rotor distribution does not always match with the anatomic distribution of complex fractionated atrial electrogram sites in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation: A clinical observational study employing a novel real-time phase mapping system (ExTRa Mapping), 口頭. Ashihara T, Sakata K, Ozawa T, Kato K, Tsuchiya T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: The 8th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs), 2015/11/19-22, 国外(Melbourne)
41. 慢性心房細動アブレーションにおけるイノベーション実現に向けた in silico の挑戦:ExTRa Mapping の開発、口頭. 芦原貴司, 坂田憲祐, 小澤友哉, 土谷 健, 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 堀江 稔:第31回心電情報処理ワークショップ(JSCE2015), 2015/10/24-25, 国内(名古屋).
42. 生きた心臓を心臓シミュレーションで再現:慢性心房細動アブレーション治療のイノベーション実現に向けた in silico の挑戦, 口頭(ビジュアルワークショップ). 芦原貴司:第63回日本心臓病学会学術集会, 2015/09/18-20, 国内(横浜).
43. In silico による心臓安全性薬理評価への展望と課題, 口頭(招待講演). 芦原貴司:持田製薬株式会社創薬研究所講演会, 2015/09/08, 国内(御殿場).

44. ヒトカリウムチャネル遺伝子導入によるヒト iPS 細胞由来心筋細胞の成熟化のメカニズム—発現レベルからの考察. 児玉昌美、李敏、芦原貴司、諫田泰成、関野祐子、古川哲史、黒川洵子. 生体機能と創薬シンポジウム 2015、日本大学薬学部、習志野、2015/8/27-28、ポスター発表、国内.
45. ペーシング可能なヒト iPS 細胞由来心筋高密度培養標本を用いたドキシソルピシンの作用解析. 林英里奈、福田俊、児玉昌美、安東朋子、木村麗子、中井雄治、永森收志、金井好克、古川哲史、黒川洵子. 生体機能と創薬シンポジウム 2015、日本大学薬学部、習志野、2015/8/27-28、ポスター発表、国内.
46. ヒトが創った心臓: iPS 細胞から心室筋細胞を創る秘蔵のレシピ公表. 黒川洵子、生体機能と創薬シンポジウム 2015、日大薬学部、習志野、シンポジウム口頭発表、2015/8/27、国内
47. Study of long QT syndrome type 3 using human iPS-derived cardiomyocytes. Furukawa T, Okata S, Yuasa S, Suzuki T, N Makita, J Kurokawa, T Egashira, H Yamanaka, T Seki, Y Aizawa, H Hashimoto, Y Kuroda, A Tanaka, K Yae, M Murata, T Aiba, W Shimizu, M Horie, K Kamiya, K Fukuda: The 32nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Electrophysiology, 京都、京都国際会館、2015/7/28-31、口頭発表、国内.
48. 再生医療と不整脈: Can computer simulation technique contribute regenerative medicine?, 口頭(シンポジウム). Inada S, Harrell DT, Haraguchi R, Ashihara T, Aiba T, Ikeda T, Mitsui K, Honjo H, Shibata N, Makita N, Kamiya K, Kodama I, Nakazawa K: 第 30 回日本不整脈学会学術大会/第 32 回日本心電学会学術集会, 2015/07/28-31, 国内(京都).
49. Imaging Technology の不整脈診療における役割: Development of a novel real-time phase mapping system using in silico technique for identifying unstable rotors in human atrial fibrillation, 口頭(パネルディスカッション). Ashihara T, Ozawa T, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Fukui A, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: 第 30 回日本不整脈学会学術大会/第 32 回日本心電学会学術集会, 2015/07/28-31, 国内(京都).
50. Possible mechanisms of effective rotor ablation for chronic atrial fibrillation: A simulation study, 口頭. Ashihara T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Fukui A, Ozawa T, Hattori T, Kato K, Horie M: 第 30 回日本不整脈学会学術大会/第 32 回日本心電学会学術集会, 2015/07/28-31, 国内(京都).
51. 新しいシミュレーション医学の小児循環器医療への応用: In silico ヒト iPS 細胞由来心筋細胞の構築と不整脈研究への応用可能性, 口頭(シンポジウム). 芦原貴司, 黒川洵子, 諫田泰成, 関野祐子, 原口亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 堀江 稔: 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 2015/07/16, 国内(東京).
52. ペーシング可能なヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた QT 延長薬剤の作用解析. 黒川洵子、芦原貴司、諫田泰成、古川哲史、第 10 回トランスポーター研究会年会(JTRA2015)、慶應大学薬学部、港区、ポスター発表、2015/6/21, 国内
53. 心房細動治療における Rotor Revisited: in silico と臨床の見地から, 口頭(特別講演). 芦原貴司: 第 13 回慶應・日医不整脈カンファレンス, 2015/06/19, 国内(東京).
54. 慢性心房細動治療の新たな展開, 口頭(基調講演). 芦原貴司: 第 120 回滋賀県内科医会学術講演会, 2015/06/13, 国内(大津).
55. Defining and Mapping Rotors: Development of novel real-time phase mapping system: For defining and mapping rotors of human atrial fibrillation, 口頭(招待講演). Ashihara T: Asia Night in Boston 2015, 2015/05/15, 国外(Boston, 米国).
56. Spiral wave behaviors and antiarrhythmic drug efficacy in human induced pluripotent stem cell-derived myocardial sheet are different from those in original heart: A simulation study, ポスター. Ashihara T, Kurokawa J, Kanda Y, Haraguchi R, Nakazawa K, Horie M: Heart Rhythm 2015 Scientific Sessions, 2015/05/13-16, 国外(Boston, 米国).
57. Possible mechanisms of rotor ablation for chronic atrial fibrillation: A simulation study, ポスター. Ashihara T, Ozawa T, Hattori T, Kato K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: Heart Rhythm 2015 Scientific Sessions, 2015/05/13-16, 国外(Boston, 米国).

58. 心房細動維持機構の可視化と計算科学に基づく新たなアブレーション治療戦略の構築:慢性心房細動の新たな治療戦略に向けて:in silico によるリアルタイム Phase Mapping システムの開発, 口頭(オーガナイズドセッション). 芦原貴司, 小澤友哉, 土谷 健, 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 堀江 稔:第54回日本生体医工学会大会, 2015/05/07-09, 国内(名古屋).
59. Antiarrhythmic drug efficacy in induced pluripotent stem cell-derived myocardium may be different from that in original heart: A simulation study. Ashihara T, Haraguchi R, Kurokawa J, Nakazawa K, Horie M: The 79th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, Osaka、口頭発表, 2015/04/24-26, 国内
60. Possible mechanisms of rotor ablation for chronic atrial fibrillation: A simulation study, 口頭. Ashihara T, Ozawa T, Hattori T, Kato K, Tsuchiya T, Yamaguchi T, Haraguchi R, Inada S, Nakazawa K, Horie M: The 79th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society, 2015/04/24-26, 国内(大阪).
61. Kurokawa J et al.: Effects of hydrogel culture substrate on contractile properties and gene expression profiles of human iPS cell-derived cardiomyocytes. 日本薬学会, 神戸(2015.3).
62. 林英里奈, 黒川洵子 et al.: Pharmacological analysis of doxorubicin in genetically engineered human iPS cell-derived cardiomyocytes. 第88回日本薬理学会大会、名古屋, (2015.3).
63. Analysis of rate-dependence of drug-induced QT-prolongation in human iPS-derived cardiomyocytes.ポスター、Kurokawa J, Ashihara T, Kanda Y, et al.: 日本生理学会大会, 神戸, (2015.3) 国内
64. A novel approach for evaluation of drug-induced QT prolongation using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes.ポスター、黒川洵子、岡田純一、林英里奈、芦原貴司、吉永貴志、杉浦清了、李敏、諫田泰成、関野祐子、古川哲史: 58th Annual Meeting of the Biophysical Society, 米国ボルチモア, 2015, 2. 国外
65. 幹細胞由来心筋細胞を用いた心臓薬理学研究の基礎から応用まで. 教育講演、黒川洵子:第6回日本安全性薬理研究会, 東京(2015.2). 国内
66. Effects of substrate elasticity on gene expression profiles of human iPS-derived cardiomyocytes.ポスター、Fujitsuka M, Kanda Y, Nagamori S, Kurokawa J et al.: CBI学会2014年大会, 船堀, (2014.10)国内
67. Role of substrate rigidity on function in human iPS cell-derived cardiomyocytes、諫田泰成、関野祐子、古川哲史、黒川洵子:第87回日本生化学会(2014,10,京都)国内
68. Evaluation of drug-induced QT-prolongation in human iPS-derived cardiomyocytes、黒川洵子、芦原貴司、諫田泰成:第87回日本生化学会(2014,10,京都)国内
69. ヒトiPS由来心筋を用いた新規心毒性評価法の開発. 黒川洵子、李敏、諫田泰成、芦原貴司、関野祐子、古川哲史:平成24年度生理学研究所研究会, 岡崎(2014.9). 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

国際出願：PCT/JP2014/002888号

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
- 補助事業課題名 : (日本語) ヒト iPS 細胞由来心筋細胞株を成人心筋に橋渡しするためのインシリコ
ツールの開発
(英語) An In silico tool to improve predictability of cardiac safety testing by using human
iPS-derived cardiomyocytes
- 補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所薬理部、部長、諫田 泰成
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacology, Head, Yasunari
Kanda
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) ヒト iPS 由来心筋の成熟化技術を利用した心毒性予測に関する調査
分担課題名 : (英語) Research regarding predicting cardiotoxicity using technology for maturation of
human iPS-derived cardiomyocytes
- 補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所薬理部、部長、諫田 泰成
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacology, Head, Yasunari
Kanda

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 静岡県立大学・薬学部・黒川洵子 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 1 件）

1. Kanda Y, Yamazaki D, Kurokawa J, Inutsuka T, Sekino Y. Points to consider for a validation study of iPS cell-derived cardiomyocytes using a multi-electrode array system. J Pharmacol Toxicol Methods. 2016, 81, 196-200.
2. ヒト iPS 細胞から成熟した心筋細胞の開発と安全性評価への応用、諫田泰成、芦原貴司、黒川洵子、日本薬理学雑誌 2016, 147, 334-8.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Electrophysiology Studies of iPS-derived Cardiomyocytes as a Surrogate of QT Prolongation, 口頭, Yasunari Kanda, Safety Pharmacology Society 16th annual meeting, 2016/9/18-23, 国外.
2. Development of cardiac safety assessment using human iPS cells: toward next generation testing method, 口頭, Yasunari Kanda and Yuko Sekino. International and Interdisciplinary Symposium 2016 “Towards a New Era of Cardiovascular Research” , 2016/7/11-13, 国内
3. Toward a proposal of the revised ICH S7B: Update of the activities of Japan iPS cardiac safety assessment (JiCSA) and CiPA, 口頭, Yasunari Kanda and Yuko Sekino, 5th Chinese Safety Pharmacology Society, 2016/5/25-28, 国外.
4. セルモーシヨンイメージングとヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた抗がん剤の慢性毒性評価, 酒徳航平, 児玉昌美, 諫田泰成, 山崎泰広, 関野祐子, 黒川洵子, 第 8 回日本安全性薬理研究会、2017/2, 国内.
5. ヒト iPS 由来心筋細胞の動きベクトル解析による抗がん剤心毒性の評価法, 口頭, 黒川洵子, 児玉昌美, 高橋健太郎, 諫田泰成, 酒徳航平, 山崎泰広, 古川哲史, 第 26 回日本循環薬理学会、2016/12, 国内.
6. In silico による心循環器毒性評価, 口頭, 黒川洵子, 芦原貴司, 諫田泰成, 永森收志, 古谷和春, 第 43 回日本毒性学会、2016/7, 国内.
- 7.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願

国際出願： PCT/JP2014/002888 号