

シンポジウム

シンポジウム2

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

座長:

白石 公 (国立循環器病研究センター)

板谷 慶一 (京都府立医科大学)

Thu. Jul 16, 2015 10:35 AM - 12:05 PM 第1会場 (1F ペガサス A)

I-S02-01~I-S02-08

所属正式名称: 白石公(国立循環器病研究センター 小児循環器部)、板谷慶一(京都府立医科大学 心臓血管外科)

[I-S02-03] 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

○ 芦原 貴司¹, 黒川 洵子², 諫田 泰成³, 関野 祐子³, 原口 亮⁴, 稲田 慎⁴, 中沢 一雄⁴, 堀江 稔¹ (1. 滋賀医科大学 循環器内科・不整脈センター, 2. 東京医科歯科大学難治疾患研究所 生体情報薬理学分野, 3. 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部, 4. 国立循環器病研究センター)

Keywords: in silico, iPS細胞, 遺伝性不整脈

【背景】ヒト iPS細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) とそれによって構成された心筋細胞シートは、遺伝性不整脈の機序の解明や、抗不整脈薬の効果判定や安全性評価に活用できることから、倫理面ならびに安全性重視の観点からも、小児循環器分野への応用が期待されている。しかし、体細胞由来の hiPSC-CM がオリジナルの心筋細胞と同じとは限らない。実際、hiPSC-CM には胎生期のような興奮自動能があり、通常より活動電位持続時間が長く、活動電位波高が低く、静止膜電位の浅いことが指摘されている。本研究ではコンピュータシミュレーション (in silico) で hiPSC-CM シートにおける不整脈動態と薬効を調べることで、hiPSC-CM シートの応用可能性を検討した。【方法】まず、ヒト心室細胞 (hCM) の数学モデルをもとに、hiPSC-CM の特徴を備えた数学モデルを作製した。次に、hiPSC-CM の心筋細胞シートを構築し、興奮伝播速度やスパイラルリエントリーの動態ならびに IKr 遮断の影響を hCM シートと比較した。【結果】(1) In silico hiPSC-CM は上述の実験的観察における4つの特徴を備えていた。(2) In silico hiPSC-CM シートでの興奮伝播速度は約5 cm/sと遅く、hCM シートでの興奮伝播速度の約1/10であった。(3) 両シートのスパイラルリエントリー動態は大きく異なり、hCM シートの興奮頻度は約5 Hzと実心臓に近かったのに対して、hiPSC-CM シートの興奮頻度は約0.9 Hzと極めて低かった。(4) これらの in silico 結果は、過去の hiPSC-CM シートでの実験結果に矛盾しない。(5) IKr 遮断によりスパイラルリエントリーの旋回周期は、hCM シートで延長したが、hiPSC-CM シートでは短縮した。【結論】hCM と hiPSC-CM の in silico 心筋細胞シートにおけるスパイラルリエントリーの動態と薬効は異なっていた。hiPSC-CM シートを臨床応用するには何らかの組織学的な改変が必要と考えられるが、in silico がその溝を埋められる可能性がある。