

II. 疾患特異的 iPS の臨床

2. 循環器疾患における現況

The present state of the studies of cardiovascular disease using patient specific iPS cells

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学

伊藤 正道・内藤 篤彦・小室 一成

Masamichi Itoh

Atsuhiko Naito

Issei Komuro

(特任助教)

(教授)

Summary

iPS 細胞の登場により、これまでは困難であった「患者の遺伝情報を有した心筋細胞」を入手することが可能となった。循環器領域において iPS 細胞は、分化誘導した心筋細胞を患者に移植するという再生医療への応用が試みられているが、さらに遺伝性心筋疾患患者から iPS 細胞を樹立して心筋分化誘導することで、心筋疾患を試験管内で細胞レベルで再現するという「疾患モデリング」への応用も期待される。この細胞モデルを健常コントロールと比較することで病態を検討したり、化合物を投与することで新規薬剤の効果や安全性をスクリーニングしたりすることが可能となる。すでに家族性心筋症や遺伝性不整脈について疾患特異的 iPS 細胞作製の報告があり、今後 iPS 細胞由来心筋細胞の heterogeneity や未熟性の問題が克服されれば、さらに創薬や診断・治療の個別化にむけて応用が加速する可能性がある。

Key Words

iPS 細胞, 疾患モデリング, 創薬, 家族性心筋症, 遺伝性不整脈

はじめに

2007 年、高橋らが樹立したヒト iPS 細胞 (人工多能性幹細胞; induced pluripotent stem cell) は、終末分化した体細胞に 4 種類の遺伝子 (*Oct*, *Sox2*, *Klf4*, *Myc*) を導入することで得られる多能性幹細胞であり、無限の自己増殖能と多分化能を特徴とする¹⁾。ES 細胞 (胚性幹細胞; embryonic stem cell) は同様に胚盤胞期の受精卵から内細胞塊を取り出し培養することで樹立される多能性幹細胞であるが、作製過程で「受精卵 (1 個の生命体)」を破壊することが問題となる。iPS 細

胞は体細胞から直接作製できるために倫理的問題を回避できる利点があり、iPS 細胞の樹立方法や、iPS 細胞を特定の臓器の細胞へ分化誘導する方法に関する研究が進み、多能性幹細胞を臨床やヒト疾患研究に応用しようとする試みが年々活発になってきた。図 1 にわれわれが樹立した iPS 細胞と iPS 由来心筋細胞を示す。

循環器疾患と iPS 細胞

循環器領域において iPS 細胞を臨床に応用する研究には、大きく 2 つの方法がある。①細胞移植を前提とした再

◆メモランダム◆

肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy ; HCM)

肥大型心筋症は心室壁の肥厚を来す心筋疾患である。多くの場合収縮能は保たれるため無症状であるが、上室性・心室性の多彩な不整脈を呈し、若年者の突然死の主因として重要である。半数以上に家族歴を認め、本稿の *MYH7* (β ミオシン重鎖) 遺伝子変異は最も多く認められる変異である。Ca 拮抗薬は肥大軽減や不整脈予防に期待して用いられるが、明確なエビデンスはないのが現状である。