

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 黒田裕介

論 文 題 目

Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in  
Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes

(Andersen 症候群人工多能性幹細胞由来心筋においてフレカイニドは  
ナトリウム・カルシウム交換系を介して不整脈を改善する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

室原豊明



名古屋大学教授

委員

尾崎 信一



名古屋大学教授

委員

大野 欽司



名古屋大学教授

指導教授

神谷 香一郎



## 論文審査の結果の要旨

今回、初めて Andersen 症候群 (ATS) 疾患特異的 iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞を用いて、病態の解明と有効な薬剤の検索を行った。電気生理学的解析の結果、疾患群では不整な細胞外電位および異常な細胞内カルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 濃度上昇を認め、これらはフレカイニドにより抑制された。ナトリウム・カルシウム交換系 (NCX) の reverse mode を阻害する KB-R7943 により、異常な細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇は抑制されたため、ギニアピッグ心室筋において、フレカイニド投与前後で NCX 電流を測定すると、フレカイニドは NCX 電流を増大させることが確認された。これらの結果より、ATS においてフレカイニドは NCX を介して不整脈を改善させる可能性が示唆され、疾患特異的 iPS 細胞は病態の解明や新しい治療法の開発に有益なツールと考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ヒト iPS 細胞由来心筋の成熟度については、ヒト ES (embryonic stem) 細胞由来心筋において、分化誘導後 55 日以降で心室活動電位を構成する全てのチャンネルが機能するという報告があり、今回我々も全ての解析において分化誘導後 60~80 日間培養した心筋を対象に評価を行った。
2. iPS 細胞では疾患遺伝子以外のゲノムやエピゲノムに異常を認めるという報告がある。樹立や継代によって点突然変異や DNA のメチル化異常、DNA コピー数の違いが認められる点である。樹立段階でそれら进行评估し、異常を持たない株を選別して利用できればその影響を低減できると考えられる。また一塩基多型の問題は、新しい技術 CRISPR/Cas9 などを使用して作製した isogenic control を対照とすることでその影響を最小限にできる可能性がある。
3. iPS 細胞クローン間の性質にはばらつきが存在するが、この問題の解決には、均質な iPS 細胞クローンの樹立法や評価・選別法の確立が必要と考えられる。

iPS 細胞および iPS 細胞由来心筋の品質においては解決すべき課題が存在するが、また一方で疾患遺伝子変異が保存されたヒト心筋を用いて得られる知見も有益と考えられる。今回我々も NCX 電流をギニアピッグ心室筋で測定し、iPS 細胞由来心筋で得られた結果を確認しているが、他の実験系を併用し総合的に解釈することで結果の精度を高めることができると考えられる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	黒田裕介
試験担当者	主査	室原豊明	尾崎	大野 龍司
	指導教授	神分香一郎		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. iPS細胞由来心筋の成熟度について</li> <li>2. iPS細胞では樹立や継代によって疾患遺伝子以外の遺伝子にも変異が認められる点について</li> <li>3. iPS細胞由来心筋のクローン間での性質のばらつきについて</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、心・血管学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				