OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Phenotypic Screening Using Patient-derived Induced Pluripotent Stem Cells Identified Pyr3 as a Candidate Compound for the Treatment of Infantile Hypertrophic Cardiomyopathy
Author(s)	酒井, 拓
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70653
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　酒井　拓

	（職）	氏　名
論文審査担当者		
主　査	大阪大学教授	坂田泰史
副　査	大阪大学教授	高島丸二
副　査	大阪大学教授	竹原徹郎

論文審査の結果の要旨

肥大型心筋症Hypertrophic Cardiomyopathy（HCM）は心筋細胞の病的肥大を特徴とする遺伝性心筋症の一つであり心不全や致死的不整脈等の様々な病態を呈する。とりわけ幼児期から発症するHCM（infantile HCM, iHCM）は非常に予後が不良であることが報告されているものの、その病態については不明であり有効な薬物治療法が存在しない。これまでHCM症例から樹立された疾患特異的iPS細胞は報告されているものの薬剤スクリーニングや新規治療標的薬の検討はなされていなかった。本研究ではiHCM症例から疾患特異的iPS細胞を樹立し、ハイスループットスクリーニング機器を用いたiPS細胞由来心筋細胞（iPS-CMs）のイメージング、および細胞内Ca^{2+}動態を解析した。iHCM iPS-CMsは健常人由来iPS-CMsと比較して、心筋細胞の肥大および拡張期の細胞内Ca^{2+}濃度の上昇を認めた。またアドレナリン受容体作動薬への反応性を検証するためイソプロテレノール刺激をしたところ上記の疾患表現型が増強され、iHCM iPS-CMsのアドレナリン受容体刺激に対する過敏性が示唆された。さらに薬剤スクリーニングによりiHCM iPS-CMs疾患表現型への薬効を検証したところTRPCチャネル阻害薬であるPyr3がiHCM iPS-CMsの心肥大および拡張期細胞内Ca^{2+}濃度を部分的に軽減し得る事を見出した。以上よりiPS-CMsは有用なin vitroヒト疾患モデルであり、またiHCMの新規治療薬候補薬としてTRPCチャネル阻害薬Pyr3の可能性が示唆された。本研究で得られた知見は心筋症の病態解明および新規創薬の発展に貢献すると評価し、学位の授与に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	酒井　拓
論文題名 Title	Phenotypic Screening Using Patient-derived Induced Pluripotent Stem Cells Identified Pyr3 as a Candidate Compound for the Treatment of Infantile Hypertrophic Cardiomyopathy（ヒト疾患特異的人工多能性幹細胞を用いた表現型スクリーニングによる幼児期発症型肥大型心筋症治療薬候補としてのPyr3の同定）

論文内容の要旨(Abstract of Thesis)

〔目　的(Purpose)〕

肥大型心筋症Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM)は心筋細胞の病的肥大を特徴とする遺伝性心筋症の一つであり心不全や致死的不整脈等の様々な病態を呈する。とりわけ幼児期から発症するHCM (infantile HCM, iHCM)は非常に予後が不良であることが報告されているものの、その病態については不明であり有効な薬物治療法が存在しない。今回我々はiHCM症例から疾患特異的iPS細胞を樹立し、その疾患表現型の解析および薬剤スクリーニングによる新規治療標的薬の検討を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

患者から採取した末梢血より単離したTリンパ球に山中4因子を導入して疾患特異的iPS細胞を樹立した。樹立したiPS細胞は多能性、in vitroおよびin vivoでの3胚葉分化能を示した。Wntシグナルを用いた心筋分化誘導系によるiPS細胞由来心筋細胞（iPS-CMs）を分化誘導し、ハイスループットスクリーニング機器を用いたiPS-CMsのイメージング、および細胞内Ca^{2+}動態を解析した。iHCM iPS-CMsは健常人由来iPS-CMsと比較して、心筋細胞の肥大および拡張期の細胞内Ca^{2+}濃度の上昇を認めた。またアドレナリン受容体作動薬への反応性を検証するためイソプロテレノール刺激をしたところ上記の疾患表現型が増強され、iHCM iPS-CMsのアドレナリン受容体刺激に対する過敏性が示唆された。さらに薬剤スクリーニングによりiHCM iPS-CMs疾患表現型への薬効を検証したところTRPCチャネル阻害薬であるPyr3がiHCM iPS-CMsの心肥大および拡張期細胞内Ca^{2+}濃度を部分的に軽減し得る事を確認した。

〔総　括(Conclusion)〕

iPS-CMsは有用なin vitroヒト疾患モデルであり、またiHCMの新規治療薬候補薬としてTRPCチャネル阻害薬Pyr3の可能性が示唆された。