

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因について				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	坂本 多穂
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 賢彦
		所属・職名	薬学部・特任教授	氏名	渡邊 泰秀
		所属・職名	薬食生命科学総合学府・博士1年	氏名	杉本 真太郎
		所属・職名	薬食生命科学総合学府・修士2年	氏名	長沢 思音
		所属・職名	薬学部・6年	氏名	五十嵐 弦
		所属・職名	薬学部・6年	氏名	稲田 理毅
		所属・職名	薬学部・5年	氏名	杉本 真菜
		所属・職名	薬学部・5年	氏名	國井 渉
		所属・職名	薬学部・5年	氏名	渡邊 倫
		所属・職名	薬学部・4年	氏名	長田 千尋
		所属・職名	薬学部・4年	氏名	加地 憲武
		所属・職名	薬学部・4年	氏名	岩下 賢士郎
		所属・職名	薬学部・4年	氏名	野間口 財
発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子	

講演題目
薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因について
研究の目的、成果及び今後の展望
<p>本研究は、医薬品安全性評価試験の精度を向上して健康寿命の延伸に貢献することを長期的目標とし、薬物誘発性不整脈評価のばらつきの要因となるホルモン物質の影響を定量的に明らかにすることを目的として行われた。創薬開発で行うQT延長毒性については、閾値が低い非臨床安全性試験を突破するのが非常に難しくしている。その原因としては、ヒトへの外挿性が低いことだけでなく、服用中の他の薬・サプリ・食事そして神経調節・ホルモンレベルなど、QT延長薬物と相互作用しうる個人差の影響が考えられるが、非臨床試験では全く考慮されていない。</p> <p>そこで、申請者は、QT延長薬物の反応性を変動させる自律神経ホルモン、性ホルモンレベルによる調節機構に注目した研究を展開している。当該年度は、これまで交感神経系調節や性ホルモン受容体を介した心筋イオンチャネル調節機構を明らかとしてきた実績を活かして、地域特産の食品成分や合成ホルモンがQT延長毒性やターゲット分子であるカリウムチャネルに与える影響を解析し、以下の成果を得た。</p> <p>1) ヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いた検証: 当該年度は、茶カテキンやノビレチンなど地域特産品が抗がん剤による心毒性に保護効果があるのかどうか調べた。その結果、ノビレチンに保護作用があることを見出した。</p> <p>2) ヒトK⁺ (hERG) チャネルiPS細胞由来心筋細胞を用いた検証: hERGチャネル安定発現細胞を用いて、エストロゲンおよび合成エストロゲンが、各種薬剤に与える影響を網羅的に解析した。経口避妊用ピルの含有成分であるエチニルエストラジオールによって、QT延長薬として知られる選択的hERGチャネル阻害薬E-4031の阻害作用が減弱した一方で、QT延長作用があるマルチチャネル阻害/抗不整脈薬キニジンの阻害作用は増強することを見出し、国際誌に発表した (Tamura, Sugimoto, Et. Al., Biomaterials 2021)。</p> <p>今後は、以上の成果を基に、hERGアッセイもしくはヒトiPS細胞由来心筋細胞を用いたアッセイ系において薬物相互作用やホルモンの影響を評価可能なスクリーニング系の構築を目指す。</p>