

Free Paper Oral 8 (I-OR08)

Chair: Susumu Minamisawa (The Jikei University School of Medicine)

Fri. Jul 7, 2017 9:35 AM - 10:25 AM ROOM 5 (Exhibition and Event Hall Room 5)

9:35 AM - 10:25 AM

[I-OR08-01] iPS細胞心筋を用いた QT延長症候群への診断利用

○吉永 大介¹, 馬場 志郎¹, 柴田 洋史¹, 平田 拓也¹, 牧山 武², 平家 俊男¹ (1. 京都大学 医学部 医学研究科 発達小児科学, 2. 京都大学 医学部 医学研究科 循環器内科学)

Keywords: QT延長症候群, iPS細胞, ゲノム編集

【背景】 QT延長症候群(LQTS)は遺伝性不整脈疾患で、診断や治療方針の検討に遺伝子検査が有用とされている。しかし、疾患特異的な浸透率の低さや幅広い表現型から遺伝子検査が十分な役割を果たしているとは言い難い。よって、個々の表現型に即した診断ツールの開発が必要である。【目的】 LQTS患者由来 iPS細胞から分化した心筋細胞を用いて in vitroでの診断系を構築する。【方法】 KCNH2 A422T変異をもつ LQTS 2型と診断された53歳女性の皮膚線維芽細胞から iPS細胞を樹立し心筋細胞へと分化させた。(LQT2^{A422T}-iPSC CMs)この分化心筋に対して、Multi-electrode arrayシステムを使用して、心電図での QT時間に相当する field-potential duration(FPD)を測定した。また、IKr特異的阻害剤 E4031を用いて FPDの変化率(Δ FPD)を比較した。心筋拍動数による FPD値の補正は、Fridericia法を用いた(FPDc)。さらに、FPDの違いが KCNH2 A422T変異に由来することを証明するために CRISPR/Cas9を用いて gene correctionを行った iPS細胞(LQT2^{corr}-iPSCs)を作成し、その分化心筋(LQT2^{corr}-iPSC CMs)の FPDも測定した。【結果】 LQT2^{A422T}-iPSC CMsの FPDcはコントロール分化心筋と比較して有意に延長していた。また、E4031 100nMに対する Δ FPDは $50.3 \pm 5.6\%$ vs. $105.7 \pm 22.1\%$ ($p=0.030$)であった。一方、LQT2^{corr}-iPSC CMsの FPDは LQT2^{A422T}-iPSC CMsと比較して短縮し、 Δ FPDもコントロールと同等だった。パッチクランプ法で LQT2^{corr}-iPSC CMsの IKr densityの正常化を認めた。【考察】 IKr阻害で Δ FPDは再分極における IKrの寄与度を反映していると考えられ、本手法により LQT2心筋の IKr減少を予測できることが示された。本手法により、IKr関連疾患スクリーニングが可能となり、遺伝子検査に随伴する倫理的問題を回避できるだけでなく、臨床に即した診断が可能性である。さらに本手法は他のサブタイプの LQTSや心筋チャネル病にも応用できる可能性がある。