

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	男女差を考慮した新規心毒性評価系の開発				
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
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	黒川 洵子

講演題目	男女差を考慮した新規心毒性評価系の開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>本研究は、健康寿命の延伸に貢献することを長期的目標とし、健常男女双生児から樹立したヒトiPS細胞を用いて、男女差を解析できる心毒性評価を開発することを目的として行われた。</p> <p>女性は、男性より平均寿命は長いが要介護期間も長い。この背景には生殖器以外の男女差が関与し、疾患の予防・発症・診断・治療の全段階に影響する。60年代のサリドマイド薬害を受け90年代は男性および雄性のデータのみで治験が行われ、その時期の市場撤退品の8割で、有害事象の発症率が女性で有意に高く（2001年）、創薬開発でも注目が集まるようになった。特に、胃薬やアレルギー薬など非心臓薬が誘発する心電図QT延長性不整脈は、思春期以降に女性で起こりやすくなることから、性ホルモンによる転写調節以外のメカニズムとして、申請者は、世界に先駆けて、心臓特異的な性ホルモン受容体非ゲノム経路の存在を発見し、発症性差を説明する分子機構を提唱した（Circulation 2005）。これまで、継代可能な培養ヒト心筋細胞は存在しないため、現行の心毒性評価試験では男女差などの個人差を予測することは困難だとされていたところ、ヒトiPS細胞の誕生により、非臨床心毒性評価を取り巻く事情が変わりつつある。</p> <p>そこで、不整脈リスクに関連する分子への性ホルモンの作用の研究を進展させるとともに、心毒性の発症と男女差を同時に評価できる新規モデルを構築することを目指している。当該年度は、一組の二卵性双生児の男女をドナーとしてiPS細胞を樹立した。今後は男女差を反映した評価系としてモデルを構築するために、分化誘導した心筋シートが、ドナーから測った心電図の男女差を反映するか調べることを予定している。</p>