

# 心臓シミュレータを用いた薬剤の催不整脈リスク評価

おかだ じゅんいち  
岡田 純一

東京大学フューチャーセンター推進機構, 株式会社UT-Heart研究所



## [学歴]:

- 1999年 名古屋工業大学大学機械工学科卒業
- 2001年 名古屋工業大学大学院生産システム工学専攻修了
- 2004年 東京大学大学院新領域創成科学研究科環境学専攻博士課程修了 (博士 (科学))

## [職歴]:

- 2004年 科学技術振興機構研究員
- 2008年 東京大学大学院新領域創成科学研究科特任講師
- 2015年 株式会社 UT-Heart 研究所取締役 (現在に至る)
- 2018年 東京大学フューチャーセンター推進機構特任研究員 (現在に至る)

## [研究分野と概要]:

これまで 20 年に渡り有限要素法を用いた心臓シミュレータの開発を行ってきた。すでに心臓興奮伝播解析・興奮収縮連関モデル・流体構造連成解析を組み合わせ心筋細胞レベルから心臓血液拍出までを統合した心臓のマルチスケール・マルチフィジックス解析に成功している。その後はスーパーコンピュータ「京」などの超並列計算機を活用した基礎医学的研究と共に、心臓シミュレータの臨床医学・創薬への実用化に向けた取り組みを進めている。現在は東京大学フューチャーセンター推進機構の特任研究員と併せて平成 27 年に共同研究者と共に起業したベンチャー企業(株式会社 UT-Heart 研究所)の取締役を務めている。

薬物の中には副作用として致死性不整脈に発展する可能性の高い危険な不整脈である Torsade de Pointes(TdP) の発生リスクを高めるものがある事が知られている。そのため医薬品開発の際には、あらゆる薬物において、TdP 発生リスクに与える影響を評価する事が日米 EU 医薬品規制調和国际会議(ICH)-S7B ガイドラインにより義務付けられている。TdP は一般に心筋細胞の細胞膜にあるイオンチャネルの一つである IKr チャネル(human Ether-a-go-go Related Gene (hERG)により形成されている)を通過する電流が阻害されることによって細胞に発生する早期後脱分極(EAD)が原因と考えられている。IKr チャネル阻害は活動電位持続時間 (APD) の延長をもたらすため、ICH ガイドラインでは IKr チャネル抑制試験・動物実験と併せて、正常なボランティアに対して被験薬を投与し心電図上で APD に対応する指標である QT 間隔の延長の有無を正確に測定する「thorough QT 試験」を不整脈発生リスク評価法として採用している。しかし、thorough QT 試験は非常に高コストであり、また QT 間隔延長する薬物の中にも不整脈発生リスクを上昇させない薬物も存在する事から false positive が多い事が問題点として指摘されている。本当は大きな効果が期待される新薬の開発が誤った判定により中断されることは、画期的な新薬が医療現場に提供されない事に繋がり社会的損失が問題になっている。そのため、より高精度で安価な心毒性評価法の開発が切望されている。我々は有限要素法に基づく心臓興奮伝播解析と細胞実験を組み合わせた薬物のスクリーニングシステムを世界に先駆けて開発した(1)。薬物が心筋細胞イオンチャネルに与える影響をパッチクランプ法により 7 種のイオン電流に関して実験的に測定し、阻害の程度を Dose-response curve により近似する。Dose-response curve に従って心臓シミュレータの各節点に配置した 2200 万個を超える細胞モデルにおける各イオン電流を抑制する事により仮想的な「投薬」を行なう事が可能になる(図 A)。すでに臨床試験などで不整脈発生リスクが明らかになっている 12 種の薬物に対して適用し、開発したシステムの有効性を検証した(図 B)。その結果、心臓シミュレータによる予測は従来の thorough QT 試験、hERG 試験に比べてより高精度に薬物の不整脈発生リスクを予測した。適用例として昨年、COVID-19 の治療候補薬である chloroquine/hydroxychloroquine の心臓への副作用リスクの明確化と低減対策の提案を行った。同時に古くから使われている薬物を別の適応に使用する場合の催不整脈リスク評価法としても本システムが有効であることを示した(2)。しかし、心臓シミュレータの利用のためにはスーパーコンピュータを用いた大規模な並列計算が必要であり、製薬企業が容易に行える状況にはない。候補者らはこの問題を克服するため、マルチイオンチャネルに対する薬物の効果を網羅的に解析したデータベースを作成した(3)。即ち、不整脈の発生に対して影響が大きいと考えられている 5 種類のイオンチャネル(IKr,ICaL,INa,IKs,INaL)の薬物効果による阻害作用を 10[%]又は 25[%]刻みで計 9075 通りの解析を行った。この膨大な計算を実行するため、当時国内で最高水準の計算性能を持つスーパーコンピュータ「京」を用いた。また 2018 年 5 月より Web 上においてデータベースを元に作成した不整脈ハザードマップの一般公開を開始した(<http://ut-heart.com>)。このサイトは極めて専門的な内容であるにもかかわらず利用回数は既に 1279 回(2021 年 4 月 28 日現在)を数え、毎月 30~40 回の安定した利用者を獲得している。このハザードマップを用いれば、各イオンチャネル阻害率を軸に取った多次元空間内において、或る点から不整脈発生領域までの距離を求める事が可能になり、対象としている薬物の「安全率」を知る事が可能になる。「安全率」によりリスクの大小を定量的に評価する事は、薬物開発のような多くの不確定要素を有する領域において信頼性の確保する上で不可欠である。心臓シミュレータは、スーパーコンピュータ「富岳」の成果創出加速プログラム実施課題にも採用されている。富岳の能力を活用することで「心電図データベース」をさらに精緻かつ多様に展開する事が可能になり、広範囲の異常を再現した数万の心臓モデル(拍動する心臓シミュレーションモデル群)を作成する事を予定している。

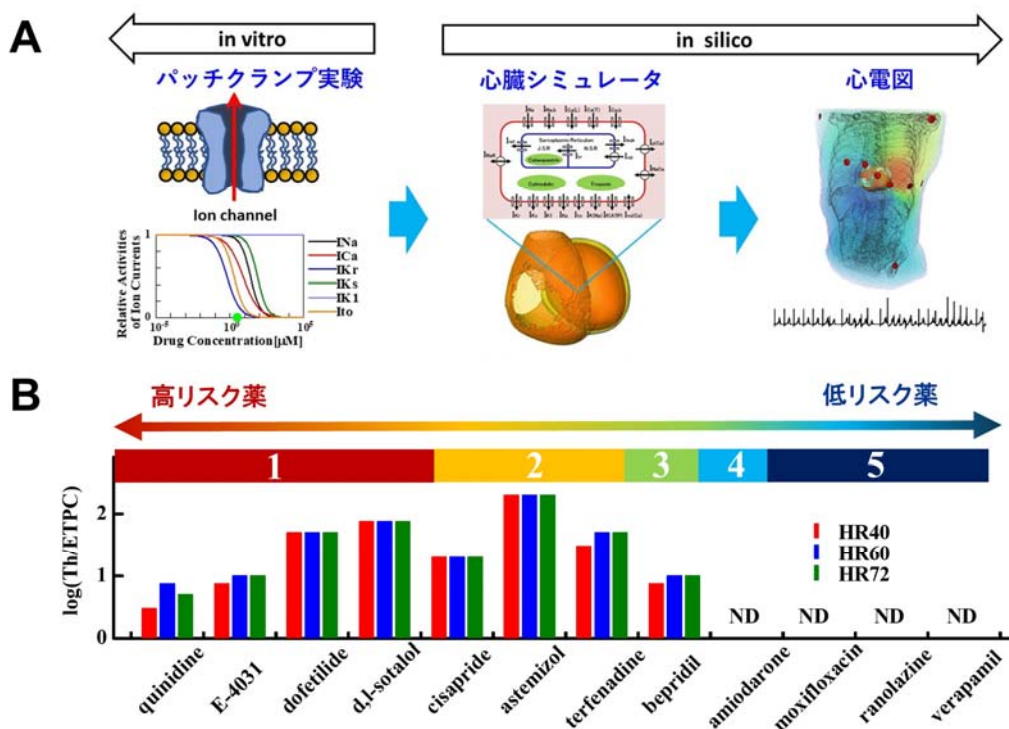


図 A:不整脈リスク予測システムの概要。(最左列) 薬剤のイオンチャネルへの影響を細胞パッチクランプ実験で測定する。(右2列) 細胞実験の結果に基づいてある量の薬剤を投与した場合の心臓の反応を心臓シミュレータで再現し不整脈が起きるかどうかを判定する。

図 B: 提案手法による僅不整脈リスク予測結果。12 薬剤において、不整脈が発生した濃度の閾値を毎分心拍数 40, 60, 72 の場合で測定した。高リスク薬全てで不整脈の発生が確認できた。一方、低リスク薬では何れも不整脈には至らなかった (false positive なし)。

### 参考文献

- Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, et al. Screening system for drug-induced arrhythmogenic risk combining a patch clamp and heart simulator. *Science Advances*. 2015;1(4).
- Okada J, Yoshinaga T, Washio T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T. Chloroquine and hydroxychloroquine provoke arrhythmias at concentrations higher than those clinically used to treat COVID-19: A simulation study. *Clinical and Translational Science*. 2021;DOI:10.1111/cts.12976.
- Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, et al. Arrhythmic hazard map for a 3D whole-ventricle model under multiple ion channel block. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(17):3435-52.