補助事業番号　2025M-365
補 助 事 業 名　2025年度　再構成心筋細胞ネットワークによる心毒性検査技術の開発　補助事業
補助事業者名　法政大学　生命科学部　生命機能学科　再構成細胞学研究室　金子智行

1　研究の概要

我々が独自に開発してきたアガロース微細加工技術と多電極電位計測(Multi-electrode array: MEA)システムを組合せることにより、心臓組織に匹敵する心筋細胞ネットワークを作製し、細胞外電位の多点同時計測から伝播経路と伝導速度を測定し、心臓の不整脈発生を正確に予測可能な心毒性検査技術への応用展開の可能性を検証する。

2　研究の目的と背景

新薬開発において、心臓に対する副作用を検出することは必須事項であるが、既存の心毒性検査技術は正確性に欠けており、新たな精度の高い心毒性検査技術が求められている。近年、ヒトESやiPS細胞由来心筋細胞を用いた新規の心毒性検査技術の開発が進んでおり、その一つの試みとして、多電極電位計測(Multi-electrode array: MEA)システムを用いた新規の心毒性検査技術が注目されているが、不整脈の発生を直接検出することは不可能である。そこで、本研究は心筋細胞ネットワーク中の細胞外電位を多点同時計測することにより、細胞外電位の伝播経路と伝導速度を測定し、様々な薬剤による不整脈発生過程の機序を詳細に解析・解明することを目的とするものである。

3　研究内容

(1)心筋細胞ネットワークや心臓モデルの作製

① 直線状心筋細胞ネットワークの作製

多電極基板上に作製した幅 20 μm の直線状心筋細胞ネットワークの構築に成功した。

② 環状心筋細胞ネットワークの作製

多電極基板上に作製した環状心筋細胞ネットワークに赤外レーザーを照射し、拍動起点を任意の位置に変更することに成功した。

③ 心臓モデルの作製

多電極基板上に作製した心筋細胞ネットワーク間に線維芽細胞を配置した心臓モデルの構築に成功した。

(2)各ネットワークや心臓モデルの電気生理学的解析

① 直線状心筋細胞ネットワークの伝導速度

細胞外電位のサンプリングレートを 100 kHz にすることによって、幅 20 μm の直線状心筋細胞ネットワークの伝導速度は心臓と同等の 1 m/s であることがわかった。

② 環状心筋細胞ネットワークの伝播方向と振幅の変化

環状心筋細胞ネットワークに赤外レーザーを照射すると、照射領域の近傍が拍動起点であるペースメーカー領域となることを発見したことから、ペースメーカー領域を任意の位置に設定できるようになり、ペースメーカー領域からの細胞外電位の伝播の様子を計測することが可能となった。その結果、ペースメーカー領域近傍の細胞外電位の振幅は小さく、伝播していくにしたがって大きくなることがわかった。

③ 心臓モデルの伝播方向と伝導速度

心臓モデルの細胞外電位の伝播は心筋細胞ネットワークに沿って素早く伝播してから線維芽細胞を横断して伝播し、次の心筋細胞ネットワークに伝播していた。その時の心筋細胞ネットワークにおける伝導速度はこれまで計測されていた分散培養での伝導速度より2倍以上速いことがわかった。

（3）心毒性検査の基礎データ取得

① 薬剤E-4031による細胞外電位持続時間の解析

ニワトリ胚由来心筋細胞を用いて薬剤E-4031を段階的に濃度上昇させたときの細胞外電位持続時間(FPD)を測定し、ニワトリ胚由来心筋細胞においてもヒトと同じ濃度でFPDが延長することがわかった。

②直線状心筋細胞ネットワークに対する薬剤応答測定

直線状心筋細胞ネットワークに対して、E-4031を段階的に濃度上昇させたときの細胞外電位を測定することに成功した。

4 本研究が実社会にどう活かされるか—展望

本研究は精度の高い新たな心毒性検査技術を開発する上で、これまでの細胞の種類や配向を無視した分散培養ではなく、心臓の構造を反映した細胞ネットワークを構築することにより、より正確に薬剤応答が測定可能かどうかを検証するための基礎データを取得するものである。今回の研究により、心臓と同等の伝導速度を有する直線状心筋細胞ネットワークの構築や不整脈の一種であるリエントリーを発生可能な環状心筋細胞ネットワークの構築や、心臓と類似した構造をもつ心臓モデルの構築に成功した。今後、これらの細胞ネットワークや心臓モデルを用いて薬剤応答の基礎データを蓄積し、ヒト心筋細胞への応用に発展させていくことが期待される。

5 教歴・研究歴の流れにおける今回研究の位置づけ

法政大学に赴任後12年間で研究室の立ち上げから、学生の指導を継続的に行ってきて、ようやく獲得した大型の研究費であり、赤外レーザー等の備品を購入できたことから、様々な新たな知見を得ることができた。今回得られた知見をさらに発展させ、新たな研究テーマの提案を行っていきたい。

6　本研究にかかわる知財・発表論文等

本研究で取得した研究成果は日本生物物理学会で発表した。今後は学術論文としてまとめていく予定である。

7　補助事業に係る成果物

（1）補助事業により作成したもの

日本生物物理学会で発表したポスター(10件)

卒業論文(4件)と修士論文(1件)

法政科学技術フォーラムで発表したポスター(1件)

（2）（1）以外で当事業において作成したもの

該当なし

8　事業内容についての問い合わせ先

所属機関名：法政大学生命科学部（ホウセイダイガクセイメイカガクブ）
住　　所：〒184-8584
東京都小金井市梶野町3-7-2
担 当 者：教授　金子智行（カネコトモユキ）
担当部署：生命機能学科（セイメイキノウガッカ）
E-mail：tkaneko@hosei.ac.jp
URL：https://sites.google.com/view/larc2013