ヒト iPS 細胞モデルを用いた QT 延長症候群の診断, 治療法の開発

吉永大介^{1,2*} 牧山 武³ 馬場志郎¹

致死性不整脈疾患の多くはイオンチャネルおよびその関連タンパクをコードする 遺伝子の変異により生じる疾患群である.近年のゲノム解析技術の進歩により病的 意義が不明な遺伝子変異(variant of unknown significance: VUS)の解釈が問題と なっている.ヒト iPS細胞モデルは,疾患モデルとして病態再現可能であり,遺伝 子型表現型ミスマッチ(genotype-phenotype mismatch)に関連する問題を解決す る上で有用であると期待される.われわれは,致死性不整脈の中でQT延長症候群 に注目した.QT延長症候群 iPS細胞由来分化心筋細胞がコントロール iPS細胞由 来分化心筋細胞に比べてイオンチャネル機能異常を有し,特異的チャネル遮断薬に 対して予想どおりの反応性を示すことを明らかにした.この結果から,疾患ヒト iPS細胞由来分化心筋細胞モデルを用いることにより,イオンチャネル機能異常の 検出が可能となるだけでなく,VUSのみならず,遺伝子異常を特定できない症例 の診断においても役立つ可能性が高いことが明らかとなった.本稿においては,ヒ ト iPS細胞を用いたQT延長症候群の病態解明と治療開発研究について,最新の知 見を交えて解説する.

(心電図, 2021; 41:124-133)

Keywords	● QT 延長症候群
	● iPS 細胞
	●遺伝子型表現型ミスマッチ
	●病的意義不明遺伝子変異

(〒606-8501 京都府京都市左京区吉田近衛町)
2ハーバード大学ボストン小児病院循環器内科
3京都大学大学院医学研究科地域医療システム学・循環器内科学
*は責任者を示す

QT延長症候群の臨床診断,遺伝子診断に おける問題点

QT 延長症候群は心筋細胞における再分極障害を 原因とし、心筋細胞における活動電位時間延長を反 映して心電図上の QT 時間延長を特徴とする.ま た、再分極障害のために早期後脱分極(early afterdepolarization: EAD)が発生しやすく、EAD で惹起された撃発活動により、torsade de pointes が引き起こされる.疾患頻度は1/2000とされ、特 に若年における突然死、心停止の原因の一部を占め

Development of Diagnostic and Therapeutic Strategy for Long QT Syndrome Using Human Induced Pluripotent Stem Cell Models Daisuke Yoshinaga, Takeru Makiyama, Shiro Baba ていることから、その診断は極めて重要である.

QT延長と先天聾、失神、突然死との関連が1957 年に報告され¹⁾. これを皮切りに 1960年代から 1970 年代にかけて、QT 延長を有する家系の遺伝形式か ら、その大半は常染色体優性遺伝形式^{2),3)}であり、 先天性聾を伴うものは常染色体劣性遺伝であること が明らかにされた.この時期からQT延長症候群 (long QT syndrome:LQTS)という表記が使用され るようになった. その後 1990年代に QT 延長症候群 がイオンチャネルをコードする遺伝子変異による遺 伝疾患であることが報告された^{4),5)}.それ以降,こ の20年余りの間に多くのLQTS関連遺伝子が報告 されている. その結果, LQTSはイオンチャネルお よびその関連タンパクをコードする遺伝子の変異に よる単一遺伝子病であるという疾患概念が確立し. 現在では原因遺伝子によって16タイプに分類され ている⁶⁾. これらのサブタイプによって異常をきた すイオンチャネル電流が異なり、治療方針が異なる ため、サブタイプ分類は重要である、近年では、 LQTSの遺伝子検査が保険償還されたことや次世代 シーケンサーの発達により、遺伝子診断が行われる 症例が増加傾向にある. その一方で, 病的意義不明 の遺伝子変異(variant of unknown significance: VUS)が見つかり、確定診断に至らないことも多々 認められ、VUSをいかに解釈して臨床現場に反映す るかが大きな課題である⁷⁾.

ヒト iPS細胞⁸は 2007年に開発されて以来,様々 な分野で利用されている.現時点で利用可能な分化 法で得られる iPS細胞由来分化心筋細胞(iPSC-CM) は,電気生理学的にも構造学的にも成熟心筋とは異 なる未熟心筋と言わざるを得ない.しかし,ドナー の遺伝子情報をそのまま保持しているだけでなく, 従来,細胞株化が困難であった"ドナー由来の"心筋 細胞をベンチに持ち込み,ディッシュ上での病態解 析を可能にした点で非常に大きなアドバンテージを 有する.いうまでもなく,LQTSをはじめとする遺 伝性不整脈領域においても,iPSC-CMは,その表現 型を模倣することが数多く報告されてきた^{9)~12)}. iPS細胞の有用性はこれだけではない. CRISPR/Cas9などの遺伝子改変技術とも相性がよく,近年の目覚ましい技術改良によってiPS細胞に 意図する遺伝子変異を導入する,もしくは異常遺伝 子変異を修復することが容易にできるようになっ た.つまり,iPS細胞とゲノム編集技術を組み合わ せることで,さまざまな遺伝子変異を有する細胞を 作製することができ¹³⁾,これを利用することにより,前述のVUS問題を解決できる可能性がある. また同時に,患者本人からiPS細胞を樹立する代わ りにiPS細胞に疾患原性のある遺伝子変異を導入 し,疾患モデルとして治療法開発に役立てるという 選択肢も考えられる.

I. iPS 細胞モデルを用いた LQTS 診断への アプローチ

われわれは遺伝子変異が同定されている LQTの 約 90%を占める LQT1, LQT2, LQT3の iPSC-CM を利用し,その表現型に基づいたサブタイプ分類が できる可能性を示したので,ここに紹介する¹⁴⁾. LQT1, LQT2, LQT3は,それぞれ I_{K5}, I_{K7}, I_{Na}の 電流量異常を有するために,活動電位時間の延長と 致死性不整脈を起こす.各々の電流を特異的に遮断 することで,活動電位時間に対する反応の違いがよ り鋭敏に検出できるという仮説をたてた.特筆すべ きは,前述の VUSをはじめとする遺伝子検査のみ では診断できない症例についても,本仮説を iPSC-CMに応用することで電流異常を検出し,治療方針 の決定に役立てられることである(図 1).

電気生理学的機能解析に関しては、従来のパッチ クランプ法でも可能ではあるが、多大な労力や時間、 専門的な技術を必要とし、非効率である.よって、 われわれは本実験の主方法として multi-electrode array (MEA)システムを用いた.これは細胞外電 極より心筋細胞の細胞外電位を測定するシステムで ある.パッチクランプのようにパッチ電極を細胞膜 に当ててギガオームシールをつくらずとも、電極上 に細胞を生着させるのみで細胞膜電位を、フィール



図1 表現型に基づくサブタイプ分類の概念図 それぞれの遺伝子の異常は、心筋細胞に発現するいずれかのイオン電流異常に つながる. iPS細胞由来心筋を利用して電流異常を捉えられれば、遺伝子異常 が不明であってもサブタイプ分類が可能である.

ド電位(field potential:FP)として検出することが できる.MEAシステムを用いることにより、心筋 細胞の活動電位の変化をフィールド電位の変化とし て、より簡便、迅速に検出でき、活動電位時間を フィールド電位時間(field potential duration:FPD) として捉えることができる.

実験方法と結果

① 患者由来 iPS細胞と isogenic control iPS細胞の作製

われわれは、すでに病的意義が証明されている *KCNQ1*^{A334Aspl}, *KCNH2*^{A422T}, *KCNH2*^{G601S}, *SCN5A*^{N406K}変異を有する有症状の患者から樹立さ れた iPS細胞を使用した^{15),16)}.

また,遺伝的背景が同一のコントロール細胞を得 るべく,*KCNH2*^{A422T},*SCN5A*^{N406K}変異を有する iPS細胞(LQT2^{A422T}-iPSC,LQT3^{N406K}-iPSC)につい て,CRISPR/Cas9システムを利用し,遺伝子変異 を修復した isogenic control株(LQT2^{A422T-corr}-iPSC, LQT3^{corr}-iPSC)を作製した(図 2)¹⁴.これらの iPS 細胞から iPSC-CM を分化誘導し,実験を行った.② MEA システムによる FP 測定

得られた iPSC-CM は電極ディッシュ上にシート 状に生着させ、自己拍動下で FPを測定した. FPD は拍動数の影響を受けるため、拍動間隔(inter-spike interval: ISI)をもとに FPDを補正した FPDc (FPDc = FPD/ISI^{1/3}: Fridericia fomula)を算出し、解析対 象とした.

③ I_{Kr}電流異常の判別

まず, iPSC-CMにおいて発現量が多く電流量の違いを比較的容易に検出できる I_{Kr} 電流を,最初の検討対象とした. I_{Kr} 異常を検出する手段として,前述の通り, $[I_{Kr}$ 遮断により I_{Kr} がもともと減少している LQT2-iPSC-CMでは,その他の I_{Kr} が正常である細胞株に比してはその延長率は小さい」という仮説をたてた(図 3).

I_{Kr} blockerとして E4031を使用し、それぞれ
30 nM, 100 nM, 300 nMと累積的に薬剤負荷を行い、FPDの変化を見た、その結果、仮説通り、



図2 本研究で使用した iPS細胞の概要

A:本研究で使用したiPS細胞の遺伝子変異のトポロジー.いずれもheterozygous mutationのものを使用した. B:LQT2^{A422T}-iPSC, LQT3^{N406K}-iPSCと, それぞれについての isogenic control株(LQT2^{A422T-corr}-iPSC, LQT3^{corr}-iPSC)のゲノムシークエンス. Isogenic control株については, ゲノム修復後に CRISPR/Cas9によってさら に DNA 切断されることを避けるために, silence mutation を導入した.

〔文献14より引用〕

LQT2-iPSC-CMの FPD延長率において,正常の他 細胞株に比し I_{Kr} のほうが有意に小さかった.また, 薬剤負荷中の EADの出現頻度については,コント ロールに比べ,LQT2^{A422T}-iPSC-CMでは低濃度の E4031 負荷においても高率に出現し,易不整脈性を 反映していると考えられた(図 4)¹⁴⁾.

④ パッチクランプ法による異常電流の確認

LQT2^{A422T}について、MEAにおける実験結果を 確かめるために、パッチクランプ法を用いて I_{Kr} 記 録を行った. Voltage clamp法により LQT2^{A422T}iPSC-CMにおける I_{Kr} の減少が認められ、活動電位 時間(action potential duration: APD)の変化につ いても MEAと同様に, I_{Kr} 遮断時の延長率が小さい ことが確認された.同時に遺伝子変異を修復した $LQT2^{A422T-corr}$ -iPSC-CMにおいては, I_{Kr} は回復し, コントロール株と同様の反応性を示したことから, 先の $LQT2^{A422T}$ -iPSC-CM における変化は *KCNH2* 変異を反映したものであることが示された(図 5)¹⁴⁾.

⑤ MEA システムを利用した機能障害イオンチャ ネル検出のための簡便法

次に、同様の手法がほかのイオンチャネル電流に も適応できるか否かを確認するため、I_{Ks}に対して



図3 特異的チャネル遮断による異常電流検出の概念図 左図に loss of function タイプの LQTS 心筋細胞モデル,右図に正常心筋細胞モデル を示す.ある電流が減少していることにより活動電位が延長している心筋細胞にお いては、すでに減少した電流を遮断しても活動電位の延長率は小さい.

chromanol 293B, I_{Na} に対して tetrodotoxinを使用 して、その反応性を確認した. これらについても、 LQT1-iPSC-CMでは chromanol 293Bに対する反応 性が小さいことから I_{Ks} 減少を反映し、LQT3-iPSC-CMでは tetrodotoxin に対する反応性が大きいこと から I_{NaLate} 増大を反映しているものと考えられた (図 6A, B)¹⁴⁾. 最後に、薬剤負荷前のベースライ ンの FPDcと、薬剤負荷による FPDcの変化率であ る Δ FPDcの診断精度を比較するため、LQT1~3各 サブタイプの結果に対して ROC (Receiver Operating Characteristic)解析を行った. いずれのサブタイプ に おいても、FPDcのみでは AUC (Area Under the Curve)が0.7前後で診断能が高くないのに対し、 Δ FPDcでは AUCが 0.8以上と高い診断能を有し、 われわれの仮説の有用性が示された(図 6C)¹⁴⁾.

Ⅲ. iPS細胞モデルを用いた診断法開発

本研究のコンセプトとしては、ヒト心筋細胞を ディッシュ上に持ち込み、人体においては使用でき ない薬物を投与することで、薬剤負荷試験を行うも のである.本研究は概念実証でしかなく、臨床応用 のためには乗り越えるべき点が多くあるが、iPS細 胞の臨床応用への一選択肢を示した点では大変意義 深い. また、同時にわれわれの実験では、iPSC-CM から障害されたイオンチャネル電流を検出するため の手段を示した、本実験系の特徴は、たとえ遺伝子 型が不明もしくは遺伝子変異の病的意義が不明で あったとしても、障害されたイオンチャネル電流を 同定可能であり、異常電流に基づくLQT分類や治 療方針の選択を可能にするものと考える(図1).遺 伝子検査では遺伝子変異を検出できない症例や. 病 的意義不明な遺伝子変異(VUS)が検出された症例に おける LQT サブタイプ分類に有用である可能性が 考えられた. また、LQTにおいては、異常電流がそ の表現型に大きく寄与するため、直接的に異常電流 を検出することには大きな意義がある. さらには. 病的意義がない遺伝子異常を有することで. 誤診断 されている患者に対しても、本方法によって正しい 診断に導けると確信する.





- A: Control-, LQT2^{A422T}-, LQT2^{A422T-corr}-, LQT2^{G601S}-iPSC-CMのFP波形.
- B:各細胞株におけるベースラインの FPDc.
- C: Control-, LQT2^{A422T}-, LQT2^{A422T}-, LQT2^{G001S}-, LQT1^{A344Aspl}-iPSC-CMに対する, 特異的 I_{Kr} 遮断薬 E4031の累積的負荷時の FP変化(赤: 30 nmol/L, 緑: 100 nmol/L, 青: 300 nmol/L).
- D: E4031負荷による FPDc変化率(ΔFPDc). LQT2^{A422T}-, LQT2^{G0015}-iPSC-CMでは E4031 100 nmol/L, 300 nmol/L負荷時にその他の細胞株より変化率が小さかった.
- E: EAD 波形の例. LQT2^{A422T}-iPSC-CMでは薬剤負荷前や E4031 30 nmol/L 負荷時においても EAD を認めた.
- F:各細胞株における EAD の発生率. LQT2^{A422T}-iPSC-CM では E4031 30 nmol/L 負荷時点での EAD 発生率が有意に高かった.

EAD : early afterdepolarization, FP : field potential, FPDc : corrected field potential duration,

MEA : multi-electrode array

〔文献14より引用〕





A: Voltage clamp下での I_{Kr}波形.

B:I_{Kr} tail curentの電流電圧曲線. LQT2^{A422T}-iPSC-CMでは減少している I_{Kr}が、ゲノム編集した LQT2^{A422T-corr}-iPSC-CMで回復した.

- C:1Hzペーシング下での活動電位の代表波形.
- D:LQT2^{A422T}-, LQT2^{A422T-corr}-iPSC-CMにおける, APD₅₀, APA, MDP.
- E:I_{Kr}遮断による活動電位波形変化.
- F: E4031 100 nmol/L 負荷による APD 変化率(Δ ADP₅₀, Δ APD₉₀)

APA : action potential amplitude, APD : action potential duration, MDP : maximum diastolic potential

〔文献14より引用〕



図 6 MEA システムを用いた I_{Ks}遮断, I_{Na}遮断による機能解析

- A: Control-, LQT1^{A344Aspl}-, LQT2^{A422T}-, LQT3^{N406K}-iPSC-CMに対する, 特異的 I_{Ks}遮断薬 chromanol293Bの累積的負荷時の FP 変化(赤:10 µmol/L, 緑:50 µmol/L, 青:100 µmol/L)
- B: Chromanol293B負荷による FPDc変化率(ΔFPDc). LQT1^{A344Aspl}-iPSC-CMでは chromanol293B 50 μmol/L, 100 μmol/L負 荷時に, その他の細胞株より変化率が小さかった.
- C: Control-, LQT3^{N406K}-, LQT3^{corr}-, LQT1^{A344Aspl}-, LQT2^{A422T}-iPSC-CMに対する, 特異的 I_{Na}遮断薬 TTX の負荷時の FP変化(赤: 400 nmol/L)
- D:TTX負荷による FPDc変化率(ΔFPDc). LQT3^{N406K}-iPSC-CMではその他の細胞株に比し,大きく変化した.
- E:LQT1^{A344Aspl}, LQT2^{A422T}, LQT2^{G601S}, LQT3^{N406K}-iPSC-CMにおける FPDc と Δ FPDc を指標としたときの AUC の比較. 特 異的チャネル遮断薬を用いることで,より鋭敏に電流異常を検出できることが示された.
- AUC: area under curve, FP: field potential, FPDc: corrected field potential duration, MEA: multi-electrode array, TTX: tetrodotoxin 〔文献 14より引用〕

Ⅳ. iPS細胞モデルを用いた治療法の開発と今後の展望

遺伝性不整脈領域において, iPS細胞モデルは治療法開発のためのツールとしての利用も期待される.一つは既存の化合物や薬剤の有用性を調べることを主な目的としたドラッグスクリーニング¹⁷⁾やドラッグリポジショニング¹⁸⁾を目的とするものである.また,ウイルスベクター,oligonucleotide,modified mRNAなどを用いた遺伝子治療に関する研究も着々と進められており,これらの研究においてiPSC-CMは必要不可欠なものとなっている^{19),20)}.

これら以外にも、deep learningを利用してタンパ ク構造を高精度に予測できる²¹⁾ようになってきてい る現在、目的のイオンチャネル構造と相互作用して 効果を発揮するような新規タンパクを人工的に作製 し、その効果を評価するという利用法も考えうる. さらには、iPS細胞テクノロジーにネットワーク解 析や機械学習を融合させ、遺伝子ネットワークを改 善させることで、 病態の改善に寄与するような低分 子化合物を探索し発見するといった、これまでにな い切り口の治療法開発戦略も、すでに大動脈弁疾患 において報告されているように、可能となるであろ う²²⁾. iPS細胞を利用した新規治療開発は新たな局 面を迎えている。分化心筋細胞の成熟度、コスト、 時間効率など、iPSC-CMには克服すべき課題は依然 として多く存在するが、医学の発展に大きく寄与す ることに疑いの余地はないと考える.

付記

本稿は,第25回日本不整脈心電学会学術奨励賞 優秀賞を受賞した論文をもとに,総説としてまとめ たものである.なお,図2,4,5,6については, 受賞論文より許諾引用した.

受賞論文

Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, et al. : Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. Stem Cell Reports, 2019 ; 13 : 394-404. doi : 10.1016/j.stemcr.2019.06.007.

〔文 献〕

- Jervell A, Lange-Nielsen F : Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. Am Heart J, 1957 ; 54 : 59-68 doi : 10.1016/0002-8703(57)90079-0
- 2) Romano C, Gemme G, Pongiglione R: Rare cardiac arrhytmias of the pediatric age. Syncopal attacks due to paroxysmal ventricular fibrillation. Clin Pediatr (Bologna), 1963; 45: 656-683 http://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/14158288(2021年8月閲覧)
- 3) WARD OC : A NEW FAMILIAL CARDIAC SYNDROME IN CHILDREN. J Ir Med Assoc, 1964 ; 54 : 103-106
- 4) Keating M, Atkinson D, Dunn C, et al.: Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the harvey ras-1 gene. Science (80-), 1991; 252(5006): 704-706 doi: 10.1126/science.1673802
- 5) Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. : A molecular basis for cardiac arrhythmia : HERG mutations cause long QT syndrome. Cell, 1995 ; 80 : 795-803 doi : 10.1016/0092-8674(95)90358-5
- 6) Neira V, Enriquez A, Simpson C, et al. : Update on long QT syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol, 2019 ; 30 : 3068-3078 doi : 10.1111/jce.14227
- 7) Horie M : Molecular genetics have opened a new era for arrhythmia research, but also Pandora's box? J Arrhythmia, 2016 doi: 10.1016/j.joa.2016.07.001
- 8) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. : Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 2007 ; 131 : 861-872 doi : 10.1016/ j.cell.2007.11.019.
- 9) Moretti A, Bellin M, Welling A, et al. : Patient-Specific Induced Pluripotent Stem-Cell Models for Long-QT Syndrome. N Engl J Med, 2010 ; 363 : 1397-1409 doi : 10.1056/NEJMoa0908679.
- 10) Itzhaki I, Maizels L, Huber I, et al. : Modelling the long QT syndrome with induced pluripotent stem cells. Nature, 2011 ; 471 : 225-229 doi : 10.1038/nature09747
- 11) Malan D, Friedrichs S, Fleischmann BK, et al. : Cardiomyocytes obtained from induced pluripotent stem cells with Long-QT syndrome 3 recapitulate typical disease-specific features in vitro. Circ Res, 2011; 109 : 841-847 doi : 10.1161/CIRCRESAHA.111.243139.
- 12) Yazawa M, Hsueh B, Jia X, et al. : Using induced pluripotent stem cells to investigate cardiac phenotypes

in Timothy syndrome. Nature, 2011 ; 471 : 230-236 doi : 10.1038/nature09855

- Hockemeyer D, Jaenisch R : Induced pluripotent stem cells meet genome editing. Cell Stem Cell, 2016 ; 18 : 573-586 doi : 10.1016/j.stem.2016.04.013
- 14) Yoshinaga D, Baba S, Makiyama T, et al. : Phenotype-Based High-Throughput Classification of Long QT Syndrome Subtypes Using Human Induced Pluripotent Stem Cells. Stem Cell Reports, 2019 ; 13 : 394-404 doi : 10.1016/j.stemcr.2019.06.007
- 15) Spencer CI, Baba S, Nakamura K, et al. : Calcium transients closely reflect prolonged action potentials in iPSC models of inherited cardiac arrhythmia. Stem Cell Reports, 2014 ; 3 : 269-281 doi : 10.1016/j. stemcr.2014.06.003
- 16) Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, et al. : Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation. Hear Rhythm, 2018 doi : https://doi. org/10.1016/j.hrthm.2018.05.028
- 17) Maizels L, Huber I, Arbel G, et al. : Patient-Specific Drug Screening Using a Human Induced Pluripotent Stem Cell Model of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular

Tachycardia Type 2. Circ Arrhythmia Electrophysiol, 2017; 10 doi: 10.1161/CIRCEP.116.004725

- 18) Hirose S, Makiyama T, Melgari D, et al. : Propranolol Attenuates Late Sodium Current in a Long QT Syndrome Type 3-Human Induced Pluripotent Stem Cell Model. Front Cell Dev Biol, 2020; 8 doi : 10.3389/ fcell.2020.00761
- 19) Yamamoto Y, Makiyama T, Harita T, et al. : Allelespecific ablation rescues electrophysiological abnormalities in a human iPS cell model of long-QT syndrome with a CALM2 mutation. Hum Mol Genet, 2017 ; 26 : 1670-1677 doi : 10.1093/hmg/ddx073
- 20) Bezzerides VJ, Prondzynski M, Carrier L, et al : Gene therapy for inherited arrhythmias. Cardiovasc Res, 2020; 116 : 1635-1650 doi : 10.1093/cvr/cvaa107
- 21) Senior AW, Evans R, Jumper J, et al. : Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. Nature, 2020 ; 577 : 706-710 doi : 10.1038/s41586-019-1923-7
- 22) Theodoris C V., Zhang Y, Nishino T, et al. : Networkbased screen in iPSC-derived cells reveals therapeutic candidate for heart valve disease. Science, 2021 ; 371 : eabd0724 doi : 10.1126/science.abd0724

Development of Diagnostic and Therapeutic Strategy for Long QT Syndrome Using Human Induced Pluripotent Stem Cell Models

Daisuke Yoshinaga^{1, 2}, Takeru Makiyama³, Shiro Baba¹

¹Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University,

²Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School,

³Department of Community Medicine Supporting System, Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

Long QT syndrome is a lethal arrhythmic disorder caused by mutations in genes encoding ion channels and related proteins. Recent advances in genome analysis technologies have raised the issue of interpreting genetic variants of unknown significance. Since human induced pluripotent stem (iPS) cell models mimic the phenotypes of diseases, they may play an important role in solving problems associated with genotype-phenotype mismatch. We have shown that disease-specific iPS cell-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs) differentially respond to specific ion-channel blockers, reflecting ion channel abnormalities. These results indicate that this strategy may enable us to detect abnormal channels based on the phenotype of patient-specific iPSC-CMs. This method may also be useful in diagnosing cases where pathogenic genetic mutations cannot be identified. In addition, iPSC-CMs are being studied as an experimental model for the development of therapies for hereditary arrhythmias. Here, we discuss the latest iPSC technologies related to hereditary arrhythmias.

Keywords : Long QT syndrome, Induced pluripotent stem cell, Genotype-phenotype mismatch, Variants of unknown significance