

患者由来 iPS 細胞を用いた QT 延長症候群に対する既存薬の適応拡大

森川久未*

疾患 iPS 細胞を活用することで、患者病態の試験管内での再現や疾患メカニズムの解明、ヒトモデルを用いた治療薬の開発が可能になっている。本総説では、我々が取り組んできたティモシー症候群や QT 延長症候群 1 型、2 型の疾患 iPS 細胞を利用した疾患メカニズムの解明と既存薬の再開発について紹介する¹⁾。本研究によって、鎮咳薬のデキストロメトルファン(製品名：メジコン)が QT 延長症候群を改善することを患者由来 iPS 細胞とマウスモデルを用いて見出してきた。その作用メカニズムとしては、シグマ非オピオイド受容体 1 が新たなキープレーヤーとなり、薬剤処理によるシグマ非オピオイド受容体 1 の活性化により CDK5 や Ca^{2+} , K^+ チャネルと直接相互作用することによってチャネル機能が回復し、分化誘導した iPS 細胞由来心筋細胞における活動電位持続時間の短縮が起こることが示唆された。本総説では、そのメカニズムとともに詳細に解説する。

(心電図, 2025 ; 45 : 5-14)

I. はじめに

人工多能性幹細胞 (iPS 細胞 : induced pluripotent stem cells) の樹立方法と多能性幹細胞の分化誘導法の確立により、患者から得た体細胞を iPS 細胞へと

リプログラミングし、目的の細胞へ分化誘導することで、患者の疾患を反映した細胞や組織を得ることができ、病態研究解析が可能となった。特に遺伝子変異が原因となる疾患は、iPS 細胞を用いることで疾患病態を比較的容易に再現することができる。心臓不整脈分野では、QT 延長症候群で先行して研究開発が進んでおり、これまでに試験管内での疾患病態の再現や病態解明が行われている^{2), 3)}(図 1)。

心臓拍動においては、カルシウム (Ca^{2+}) が興奮収縮連関に必須の働きを担う⁴⁾。このため、 Ca^{2+} 制御機構 (Ca^{2+} handling) の機能不全は、様々なタイプの不整脈を引き起こす。QT 延長症候群においても、L 型 Ca^{2+} チャネル $\text{Ca}_v1.2$ の G406R 変異は LQTS8

Keywords

- QT 延長症候群
- 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞)
- ティモシー症候群
- シグマ非オピオイド受容体 1
- デキストロメトルファン

国立研究開発法人産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門
(〒305-8566 茨城県つくば市東 1-1-1 中央事業所 6 群)

*は責任者を示す

Drug Repurposing for Long QT Syndrome Using Patient-Specific iPSCs Technology
Kumi Morikawa

2024 年 1 月 31 日 原稿受領 / 2024 年 6 月 9 日 掲載承認

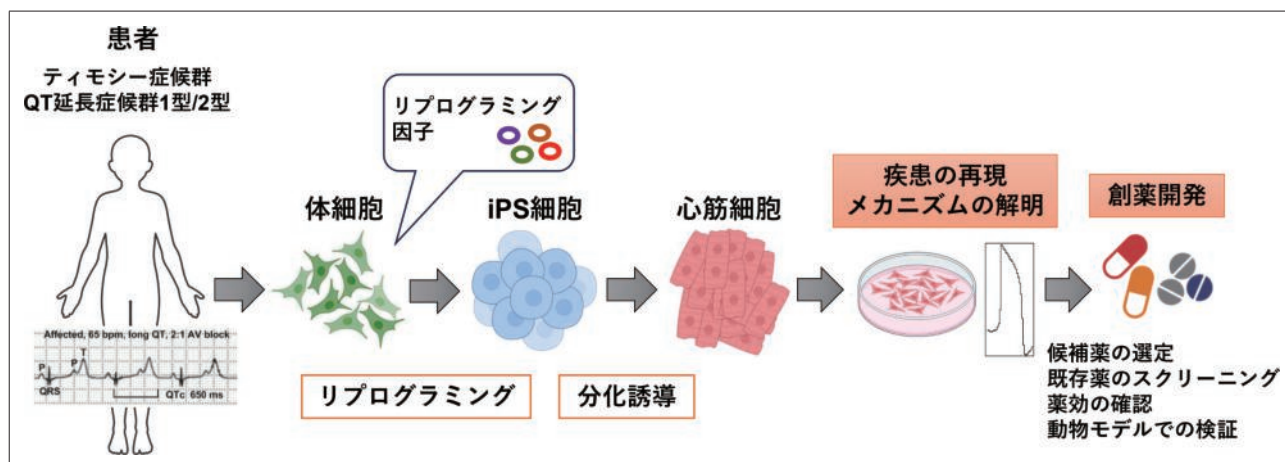


図1 患者由来 iPS細胞を用いた既存薬適応拡大の概略

患者から取り出した体細胞からiPS細胞を樹立し、心筋細胞へ分化誘導することによって、疾患病態を試験管内で再現することができる。この分化細胞を利用して、疾患メカニズムの解明や創薬開発が可能である。既存薬の適応拡大においては、疾患メカニズムを基にした標的分子・作用機序からの既存薬の新機効能の同定や、市販の既存薬ライブラリーのスクリーニングによる薬剤の新規効能の発見が行われている。

〔文献5, 6より一部引用〕

(ティモシー症候群：Timothy Syndrome；TS)の原因となる。TSは、新規の機能獲得突然変異であり、心臓においてはQT時間の延長による8型のQT延長症候群(LQTS8)と、心肥大、心室頻脈を引き起こす。さらに、心臓以外でも自閉症や低血糖症、合指症などの病態を併発する。患者の平均寿命は2歳以下であり、非常に重篤な希少疾患である。また、これまでに有効な薬物療法は開発されておらず、患者の多くが植え込み型補助人工心臓による治療を受ける前に亡くなっているという現状がある⁵⁾。

我々はこれまでに、TSの疾患解明と治療法開発のために、TS患者から疾患iPS細胞を樹立している。樹立したTS-iPS細胞を心筋細胞へ分化誘導し、パッチクランプ法により、活動電位持続時間を測定すると、コントロール群と比べて3倍程度に活動電位持続時間が延長することを見出している⁶⁾。さらに、これまでの解析から、この疾患iPS細胞由来心筋細胞(TS心筋細胞)においては、Ca_v1.2チャネルの突然変異によるCa²⁺の異常な流入により、ERK, EGR1, CDK5R1/p35を介したネガティブフィードバックループにより、cyclin-dependent kinase5

(CDK5)の活性が異常に亢進し、TSの症状がさらに増悪することと、CDK5の抑制化合物によりこの病態が改善することを報告してきた⁷⁾。しかし、CDK5抑制剤はほかのCDKsにも影響することから、臨床応用が難しい⁸⁾。そこで我々は、CDK5の活性をさらに上流で制御する因子を探索してきた。既存の承認薬から新規効能を発見することにより、承認薬の適応拡大を行うことをDrug repurposingと呼び、注目されている。薬剤の開発や承認にかかる期間・コストを低減できるため、近年盛んに開発が進んでいる。そこで我々は、承認薬に着目し、文献調査からシグマ非オピオイド受容体1(SIGMAR1)を同定した。SIGMAR1の活性化により、CDK5の活性が減少することが報告されている⁹⁾。

本研究では、SIGMAR1をTimothy症候群の新たな治療標的とし、FDA許認可薬を含むSIGMAR1の作動薬が、Timothy症候群およびほかのLQTSについて治療効果を持つかどうか検証した。

II. 方 法

Timothy症候群(LQTS8：CACNA1C G406R)，

LQTS1(KCNQ1 G269S), LQTS2(KCNH2 A561V)の患者から iPS細胞を樹立し、心筋細胞へ分化誘導を行った。各疾患の心筋細胞において、SIGMAR1の作動薬(Fluvoxamine, Dextromethorphan, PRE-084)の治療効果を、 Ca^{2+} イメージング、パッチクランプ法、PLAアッセイにより検証した。さらに、*in vivo*での検証として、TSモデルマウスを樹立し、薬剤投与における不整脈の改善効果について心電図およびプロテオミクスの解析を行った。

Ⅲ. 結 果

1. SIGMAR1の活性化がTS心筋細胞に及ぼす影響

SIGMAR1はシャペロンとして機能する分子であり、 Ca^{2+} ホメオスタシスや、イオンチャネルの安定化、トラフィッキング、分解等、多岐にわたる機能を有することが報告されている¹⁰⁾。これまでの薬剤スクリーニングの結果から、SIGMAR1の作動薬であるPRE-084(PRE)¹¹⁾とFDA承認可薬であるフルボキサミン(fluvoxamine: Fluvo)¹²⁾、デキストロメトルフアン(dextromethorphan: Dxm)^{13)~16)}を本検証に用いることとした。

まず、TS心筋細胞において、SIGMAR1作動薬投与時における活動電位持続時間(action potential duration: APD)を検証した(図2)。TS患者由来iPS細胞から分化誘導により得た心筋細胞に、各種薬剤を投与し、投与後2時間後に、活動電位の測定を行った。TS心筋細胞では、APD90が1500 msec程度を示すが、SIGMAR1作動薬を投与した群においては、3剤すべてで、APD90が1/2程度に短縮することがわかった。そこで、3剤のうち、小児への臨床応用が可能なDxmについて、より詳細に解析を行うこととした。TSにおいて、変異遺伝子はCACNA1Cであり、 $\text{Ca}_v1.2$ チャネルをコードしている。このため、まず、Dxmが Ca^{2+} 制御機構の異常に対して改善効果を示すか検証した。TS心筋細胞にDxmを2時間処理した後に、 Ca^{2+} イメージングで検証を行った。結果、TS心筋細胞で、 Ca^{2+} トランジェント頻度の増加とともに、APDが短縮し、

Ca^{2+} 制御機構の異常が回復していることがわかった。さらに、Dxm処理したTS心筋細胞でパッチクランプ解析を行った結果、Dxm処理群ではL型 Ca^{2+} チャネル機能である、late Ca^{2+} 電流を減少させることが判明した(図3)。以上より、Dxmは、TS心筋細胞において、 $\text{Ca}_v1.2$ チャネルの不活性化を改善することが明らかとなった。

次に、DxmがTS心筋細胞において、QT延長の原因にもなりうる K^+ 電流に影響するかどうかを検証した。これまでの実験と同様に、TS心筋細胞をDxmで2時間処理した後に、パッチクランプ法により、 I_{Kr} 電流と I_{Ks} 電流を測定した(図3)。この結果、Dxm投与群は非投与群に比べて、 I_{Kr} 電流の定常状態の振幅が増加し、 I_{Ks} 電流も増加することがわかった。さらに、同様にDxmで処理したTS心筋細胞で近接ライゲーションアッセイ(proximity ligation assay: PLA)を行い、hERGチャネルや $\text{K}_v7.1$ チャネルとSIGMAR1の共局在を確認した。結果、TS心筋細胞ではSIGMAR1が直接、hERGチャネル、 $\text{K}_v7.1$ チャネルそれぞれと相互作用することを見出した。また、どちらのイオンチャネルも、Dxmの投与群は非投与群に比べて、共局在が減少することが示された。以上の結果から、DxmによるSIGMAR1の活性化により、 Ca^{2+} イオンの流入が減少するだけでなく、 K^+ イオンの流入が回復することにより、APDが短縮するメカニズムが示唆された。

2. LQTS1およびLQTS2心筋細胞におけるSIGMAR1活性化の効果

次に、今回見出したSIGMAR1作動薬のQT短縮効果が、他のQT延長症候群でも普遍的に効果を示すかどうかを検証した。トラフィッキング変異によるLQTS1($\text{K}_v7.1$ のG269S変異)¹⁷⁾とLQTS2(hERGのA561V変異)¹⁸⁾について、FluvoとDxmを添加して培養し、パッチクランプ法による活動電位と I_{Kr} 電流と I_{Ks} 電流の測定を行った(図2, 3)。結果、TS心筋細胞の結果と同様に、LQTS1, 2の心筋細胞でも、APDの短縮と I_{Kr} 電流と I_{Ks} 電流の増加が

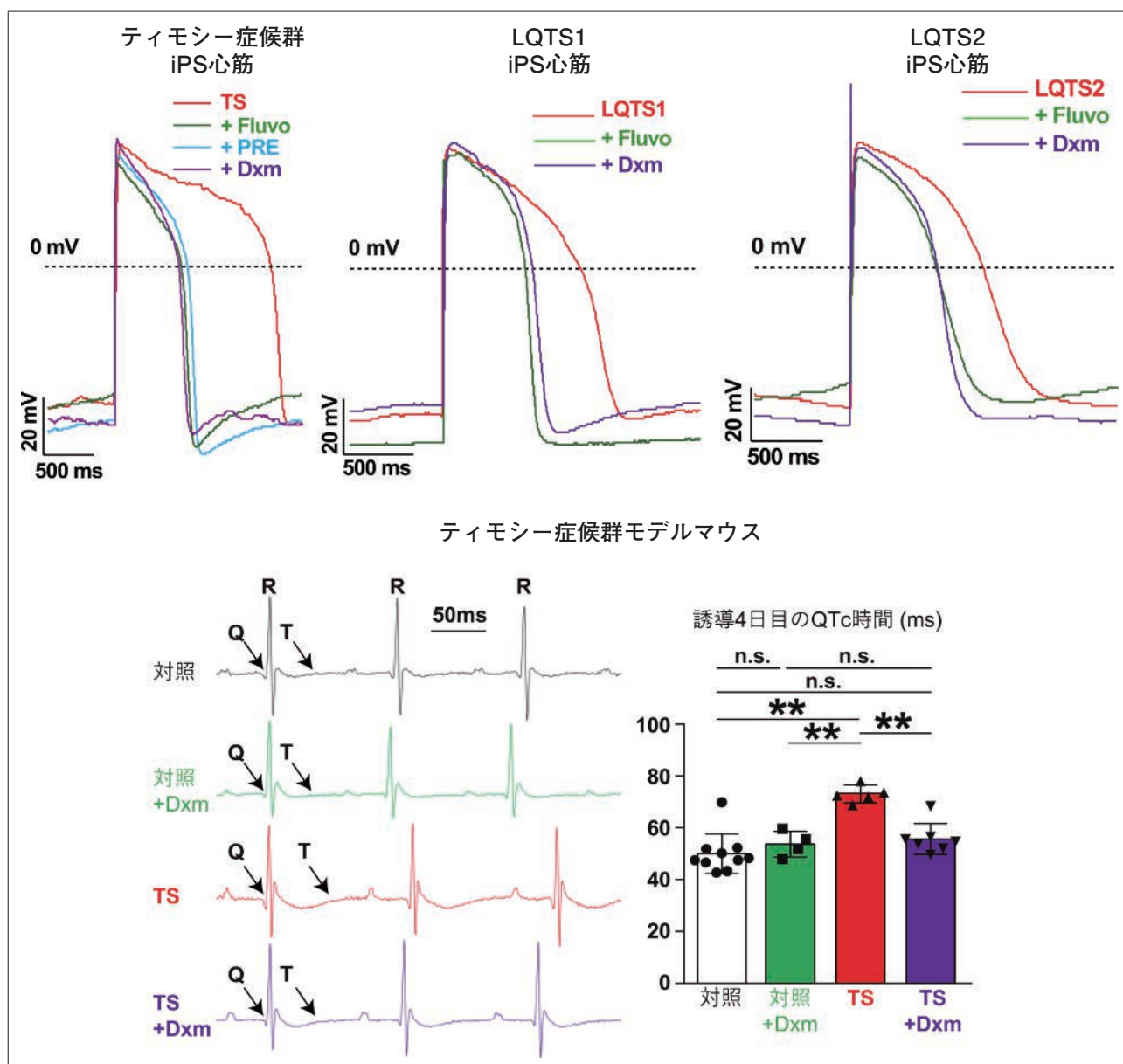


図2 疾患 iPS 細胞由来心筋細胞および TS マウスにおける SIGMAR1 作動薬の QT 延長改善効果

ティモシー症候群, LQTS1, LQTS2 由来 iPS 心筋細胞における活動電位の測定結果を示す. SIGMAR1 作動薬添加群においては, 活動電位持続時間が有意に短縮された. さらに, ティモシー症候群のモデルマウスにおいても, Dxmet 投与群において QT 時間の有意な短縮が認められた.

[文献1より改変引用]

認められた. また, PLA アッセイでも, Dxmet 投与群で, SIGMAR1 と hERG チャネル, SIGMAR1 と $K_{v7.1}$ チャネルの共局在の減少が見出された. この結果から, Dxmet は同様のメカニズムによって,

LQTS1, 2 においても APD を短縮し, QT 延長の改善効果を持つことが明らかとなった.

3. Dxmet の TS モデルマウスへの効果

最後に, 薬剤誘導型の TS マウスを確立し, *in*

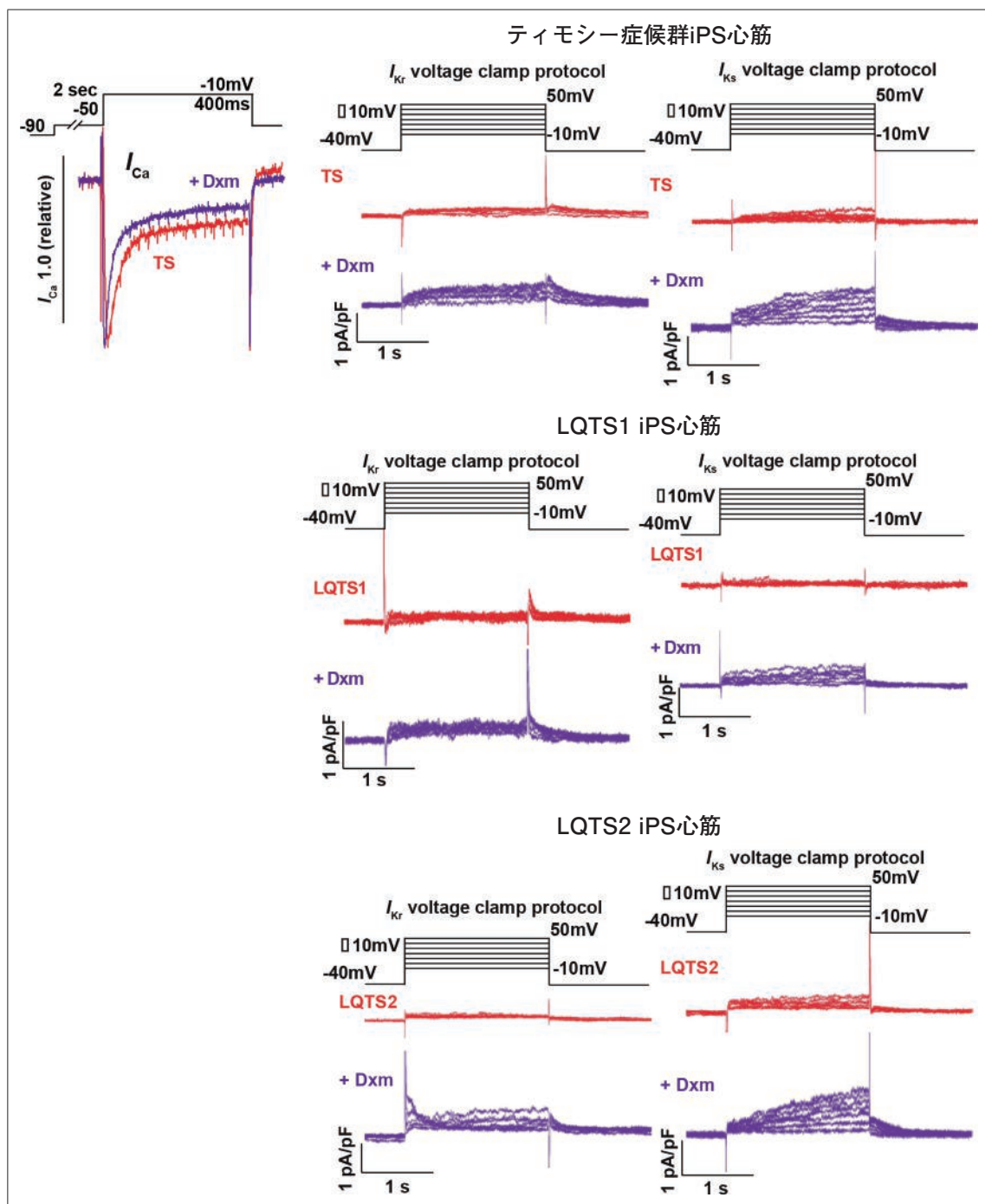


図3 疾患 iPS細胞由来心筋細胞における SIGMAR1 作動薬の Ca^{2+} , K^+ チャネル電流改善効果
ティモシー症候群, LQTS1, LQTS2 由来 iPS 心筋細胞における Ca^{2+} 電流, I_{Kr} 電流, I_{Ks} 電流の測定結果を示す。
SIGMAR1 作動薬添加群においては, これらの電流が回復することが示された。

〔文献1より改変引用〕

*vivo*でのDxmの効果を検証した。確立したTSマウスは、タモキシフェン誘導型のCre組換え酵素発現時に、TSの原因遺伝子であるCACNA1CのG406R変異遺伝子が過剰発現するトランスジェニックマウスである¹⁹⁾。α-MHC^{MerCreMer}マウス²⁰⁾との交配によって、心臓においてのみ、タモキシフェン投与後から変異Ca_v1.2チャネルの発現が起こる。そこで、このTSモデルマウスにおいて、変異Ca²⁺チャネル誘導と同時にDxmの飲水投与を開始し、誘導後4日目の心電図を解析した(図2)。TS発症群においては、QT時間が有意に延長することがわかった。一方で、Dxm投与群においては、QT時間の延長は認められなかった。さらに、この実験に用いたマウス心臓のプロテオミクス解析の結果から、TSマウス心臓において、興奮-収縮連関や、ミトコンドリア機能、心不全、線維化、心筋症に関連する因子の発現が変化することと、Dxm投与により、これらのタンパク質の発現がコントロールと同じレベルまでに回復することが判明した。

IV. 考 察

本研究の結果から、Dxm投与によるSIGMAR1の活性化は、TS・LQTS1・LQTS2の3タイプのQT延長症候群に対して普遍的な治療効果を持つことを見出した。DxmによるQT延長症候群の治療メカニズムについては、SIGMAR1のシャペロン機能に着目し、3つの仮説を考え、本研究で立証している(図4)。

1つ目は、SIGMAR1とCDK5の直接の相互作用を介した経路である。TS患者由来の心筋細胞においては、SIGMAR1の活性化によってSIGMAR1とCDK5の相互作用が優位に増加した。加えて、CDK5タンパク質の発現量とキナーゼ活性の両方が有意に減少することがわかった。我々のこれまでの研究から、TS心筋細胞においては、CDK5が直接Ca_v1.2チャネルに結合し、リン酸化を増大させることにより、電位依存性Ca_v1.2チャネルの不活性化を増悪させることを示し、本疾患のメカニズムを解

明している⁶⁾。本研究で、SIGMAR1の活性化により、CDK5が積極的に分解されることによって、Ca_v1.2のリン酸化が抑えられ、TSの表現型が回復するメカニズムがあることが示された。

2つ目は、SIGMAR1がCa_v1.2チャネルに直接相互作用し、Ca²⁺ホメオスタシスを改善するメカニズムである。今回の研究で、Dxm投与によるSIGMAR1の活性化により、SIGMAR1とCa_v1.2タンパク質の共局在が減少することが見出された。我々のこれまでの知見^{5), 6)}と合わせると、SIGMAR1とCDK5、Ca_v1.2が相互作用し、TSの病態を増悪させていることが予想される。これらに加えて、カルモジュリンやカルモジュリン依存性プロテインキナーゼIIなどのCa²⁺チャネル機能に関わる因子や²¹⁾、Na⁺-Ca²⁺交換担体などの心臓におけるCa²⁺ホメオスタシス制御因子²²⁾がSIGMAR1と相互作用し、SIGMAR1の活性化に影響を受けるかどうかは、今後検証する必要がある。

3つ目は、K⁺チャネルに対する効果である。本研究で我々は、TS心筋細胞においてI_{Ks}およびI_{Kr}電流の両方に有意な減少があることを発見した。本研究で用いたTS-iPS細胞には、KCNH2(hERG)およびKCNQ1(K_v7.1)遺伝子に突然変異は存在しない。しかしながら、SIGMAR1の活性化により、K⁺電流が増加することがわかった。これは、TS心筋細胞において、SIGMAR1の活性化が、活動電位の正常化やイオンホメオスタシスの回復に寄与する可能性を示唆している。実験結果から、SIGMAR1はヒトiPS細胞由来心筋細胞で、hERGおよびK_v7.1チャネルのそれぞれと相互作用することがわかった。さらに、TS心筋細胞では、Dxm投与によるSIGMAR1の活性化が、SIGMAR1とhERGチャネル、SIGMAR1とK_v7.1チャネルの相互作用を変化させて、K_v7.1の細胞膜への局在を増加させることや、K_v7.1遺伝子およびタンパク質を増加させることが示された。つまり、SIGMAR1によって細胞質にトラップされていたK⁺チャネルタンパク質が、DxmによるSIGMAR1の活性化により、細胞膜に正常に

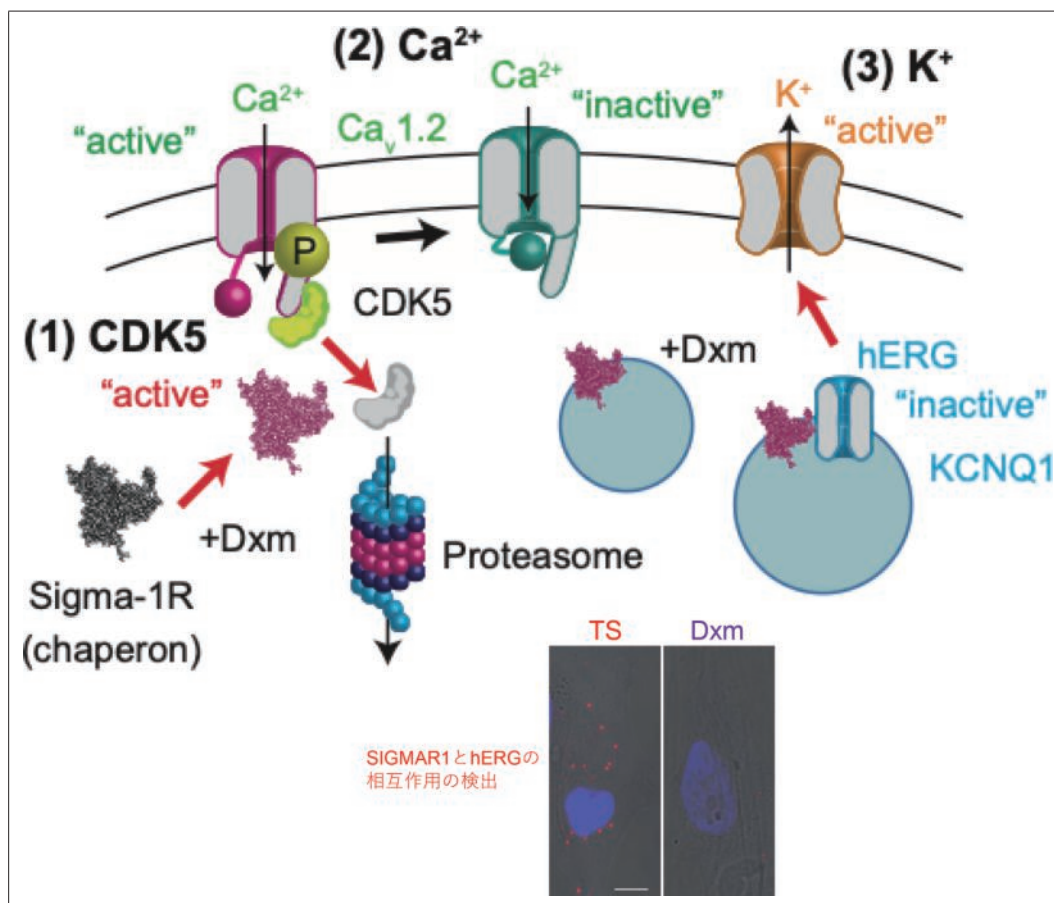


図4 SIGMAR1作動薬の作用メカニズム

本研究で明らかとなったSIGMAR1作動薬による不整脈改善の作用機序を示す。図の左から順に、(1) CDK5蛋白の分解を介したメカニズム、(2) Ca²⁺ホメオスタシスの回復を介するメカニズム、(3) K⁺イオンチャネルを介するメカニズムを示す。SIGMAR1はDxmによって活性化されてシャペロンとして機能し、CDK5の分解やイオンチャネルの安定化やトラフィッキングの改善に貢献する。免疫染色画像は、TS心筋細胞でDxm添加時のSIGMAR1とhERGのPLAアッセイの結果を示す。赤色ドットがSIGMAR1とhERGの共局在を示し、Dxm存在下ではSIGMAR1とhERGの相互作用が減少することがわかった。

トラフィッキングされたため、 I_{Kr} 電流と I_{Ks} 電流が回復したというメカニズムが考えられる。先行研究において、SIGMAR1とK_v7.1の相互作用の報告はなく、SIGMAR1とhERGの相互作用についても、以前に白血病細胞や、HEK細胞、および新生ラット心筋細胞で研究されているのみで^{23)~26)}、ヒト心筋細胞における報告は今回が初めてとなる。また、LQTS1とLQTS2の疾患iPS細胞由来心筋細胞においても、Dxm投与によるSIGMAR1の活性化によ

てK⁺電流が回復し、活動電位持続時間の短縮が認められた。これらも同様のメカニズムにより疾患病態が回復したと考察される。

今回の研究から、SIGMAR1作動薬であり、FDA承認済みの咳止め薬成分であるデキストロメトルファンがTS患者由来iPS心筋細胞に加えて、LQTS1、LQTS2患者由来iPS心筋細胞および、TSモデルマウスにおいても、有益な効果を示した。これまでに、Dxmはウワバイン誘発性急性不整脈に

対する保護効果を示す報告がある²⁷⁾。今回の我々の結果は、この報告に加えて、Dxm治療が遺伝性不整脈にも有効であることを示した。また、最新の研究では、ゲノム編集技術により、TSの原因遺伝子であるCACNA1C遺伝子G406R変異を導入したTSブタモデルも確立されている。このTSモデルブタにおいても、Dxm投与に不整脈の改善効果があることが一部確認されている²⁸⁾。TSは心臓不整脈だけでなく、Ca_v1.2の機能に起因して、合指症、自閉症、低血糖症などを特徴とする他臓器障害である^{5), 19), 29), 30)}。したがって今後、Dxmがほかの臓器の機能不全も改善できるかどうか検証が望まれる。

V. 結 語

SIGMAR1は、遺伝子変異によるQT延長症候群のTS, LQTS1, LQTS2の治療標的となり、SIGMAR1作動薬であるDxmはQT延長の治療効果をもつことが立証された。今後、本知見を臨床研究へ発展させることにより、患者に届く医療となることが期待される。

学術集会等での発表

本論文は、Nature Cardiovascular Research誌, 1, 142-156(2022)および第28回日本不整脈心電学会学術奨励賞最優秀賞を受賞した論文を元に、総説としてまとめたものである。なお、図2, 3については、受賞論文より許諾、一部改変して引用した。

受賞論文

Song L, Bekdash R, Morikawa K, et al. : Sigma non-opioid receptor 1 is a potential therapeutic target for long QT syndrome. Nat Cardiovasc Res, 2022 ; 1 (2) : 142-156

利益相反・研究財源

なお、本論文について、開示すべき利益相反事項はない。

〔文 献〕

- 1) Song L, Bekdash R, Morikawa K, et al. : Sigma non-opioid receptor 1 is a potential therapeutic target for long QT syndrome. Nat Cardiovasc Res, 2022 ; 1 : 142-156
- 2) Bellin M, Marchetto M, Gage F, et al. : Induced pluripotent stem cells : the new patient? Nat Rev Mol Cell Biol, 2012 ; 13 : 713-726
- 3) 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
- 4) 大草知子 : Ca²⁺制御機構の異常-triggered activity, リアノジン受容体, SERCA. 不整脈学(井上 博, 村川裕二), 南江堂, 東京, 2012 ; 94-99
- 5) Splawski I, Timothy K, Sharpe L, et al. : Ca_v1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism. Cell, 2004 ; 119 : 19-31
- 6) Yazawa M, Hsueh B, Jiz X, et al. : Using induced pluripotent stem cells to investigate cardiac phenotypes in Timothy syndrome. Nature, 2011 ; 471 : 230-236
- 7) Song L, Park SE, Isseroff Y, et al. : Inhibition of CDK5 alleviates the cardiac phenotypes in Timothy syndrome. Stem Cell Rep, 2017 ; 9 : 50-57
- 8) Massard C, Soria JC, Anthoney DA, et al. : A first in man, phase I dose-escalation study of PHA-793887, an inhibitor of multiple cyclin-dependent kinases (CDK2, 1 and 4) reveals unexpected hepatotoxicity in patients with solid tumor. Cell Cycle, 2011 ; 10 : 963-970
- 9) Tsai SY, Pokrass M, Klauer N, et al. : Sigma-1 receptor regulates Tau phosphorylation and axon extension by shaping p35 turnover via myristic acid. Proc Natl Acad Sci USA, 2015 ; 112 : 6742-6747
- 10) Zhao L, Ackerman S : Endoplasmic reticulum stress in health and disease. Curr Opin Cell Biol, 2006 ; 18 : 444-452
- 11) Su TP, Wu XZ, Cone EJ, et al. : Sigma compounds derived from phencyclidine ; identification of PRE-084, a new, selective sigma ligand. J Pharmacol Exp Ther, 1991 ; 259 : 543-550
- 12) D Figgitt, K McClellan : Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders. Drugs, 2000 ; 60 : 925-954
- 13) Nguyen L, Robson M, Healy J, et al. : Involvement of Sigma-1 Receptors in the Antidepressant-like Effects of Dextromethorphan. PLoS One, 2014 ; 9 : e89985
- 14) Blasio F, Virchow J, Polverino M, et al. : Cough management : a practical approach. Cough, 2011 ; 7 : 7
- 15) Taylor C, Traynelis S, Siffert J, et al. : Pharmacology

- of dextromethorphan : Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta[®]) clinical use. *Pharmacol Ther*, 2016 ; 164 : 170-182
- 16) Rosen H : Dextromethorphan/quinidine sulfate for pseudobulbar affect. *Drugs Today*, 2008 ; 44 : 661-668
 - 17) Liang P, Lan F, Lee A, et al. : Drug screening using a library of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes reveals disease-specific patterns of cardiotoxicity. *Circulation*, 2013 ; 127 : 1677-1691
 - 18) Mehta A, Sequiera G, Ramachandra C, et al. : Retrafficking of hERG reverses long QT syndrome 2 phenotype in human iPS-derived cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*, 2014 ; 102 : 497-506
 - 19) Pasca S, Portmann T, Voineagu I, et al. : Using iPS cell-derived neurons to uncover cellular phenotypes associated with Timothy Syndrome. *Nat Med*, 2011 ; 17 : 1657-1662
 - 20) Sohal D, Nghiem M, Crackower M, et al. : Temporally regulated and tissue-specific gene manipulations in the adult and embryonic heart using a tamoxifen-inducible Cre protein. *Circ Res*, 2001 ; 89 : 20-25
 - 21) William T, Chen B, Hund T, et al. : Proarrhythmic defects in Timothy syndrome require calmodulin kinase II. *Circulation*, 2008 ; 118 : 2225-2234
 - 22) Ottolia M, Torres N, Bridge J, et al. : Na/Ca exchange and contraction of the heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2013 ; 61 : 28-33
 - 23) Morales-Lazaro S, Gonzales-Ramirez R, Rosenbaum T, et al. : Molecular Interplay Between the Sigma-1 Receptor, Steroids, and Ion Channels. *Front Pharmacol*, 2019 ; 10 : 419
 - 24) Crottes D, Martial S, Rapetti-Mauss R, et al. : Sig1R protein regulates hERG channel expression through a post-translational mechanism in leukemic cells. *J Biol Chem*, 2011 ; 286 : 27947-27958
 - 25) Balasuriya D, D'Sa L, Talker R, et al. : A direct interaction between the sigma-1 receptor and the hERG voltage-gated K⁺ channel revealed by atomic force microscopy and homogeneous time-resolved fluorescence (HTRF[®]) . *J Biol Chem*, 2014 ; 289 : 32353-32363
 - 26) Wu ZY, Yu DJ, Soong T, et al. : Progesterone impairs human ether-a-go-go-related gene (HERG) trafficking by disruption of intracellular cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*, 2011 ; 286 : 22186-22194
 - 27) Uresin Y, Ozek M, Sevgi S. : Protective effects of dextromethorphan and tizanidine on ouabain-induced arrhythmias. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002 ; 24 : 421-423
 - 28) Porta-Sanchez A, Mazzanti A, Tarifa C, et al. : Unexpected impairment of I_{Na} underpins reentrant arrhythmias in a knock-in swine model of Timothy syndrome. *Nat Cardiovasc Res*, 2023 ; 2 : 1291-1309
 - 29) Berridge M, Bootman M, Roderick H, et al. : Calcium signaling : dynamics, homeostasis and remodeling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003 ; 4 : 517-529
 - 30) Nitert MD, Nagorny CL, Wendt A, et al. : CaV1.2 rather than CaV1.3 is coupled to glucose-stimulated insulin secretion in INS-1832/13 cells. *J Mol Endocrinol*, 2008 ; 41 : 1-11

Drug Repurposing for Long QT Syndrome Using Patient-Specific iPSCs Technology

Kumi Morikawa

Cellular and Molecular Biotechnology Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

Disease-specific induced pluripotent stem cells (iPSCs) have enabled the reproduction of patient pathologies, elucidation of disease mechanisms, and the development of therapeutic drugs using *in vitro* human disease models. In this review, we present our findings on the repurposing of FDA-approved drugs for Timothy syndrome (TS) and for, long QT syndrome type 1 (LQTS1) and type 2 (LQTS2) through the utilization of hiPSCs and mouse models. TS, LQTS1, and LQTS2 are congenital diseases known to cause severe arrhythmia. Disease-specific iPSCs were generated TS (*CACNA1C* G406R), LQTS1 (*KCNQ1* G269S), and LQTS2 (*KCNH2* A561V), and our investigation revealed that the cough suppressor, dextromethorphan (Dxm), improved QT prolongation. We identified the sigma non-opioid receptor (SIGMAR1) as a novel player involved in these mechanisms. Our research demonstrated that SIGMAR1 is activated by Dxm treatment and acts as a chaperone. It directly interacts with Ca^{2+} and K^{+} channels, resulting in the restoration of channel function and a shortening of action potential duration in disease-specific iPS cardiomyocytes. Additionally, common mechanisms underlying QT shortening associated with SIGMAR1 were discovered. Furthermore, we established a transgenic mouse model for TS, and Dxm treatment demonstrated therapeutic effects in improving arrhythmias in the TS mouse model. Our study suggests that SIGMAR1 is a potential therapeutic target for TS, LQTS1, and LQTS2. This review provides a detailed explanation of our research and the mechanisms underlying the effects of Dxm treatment.

Keywords : Long QT syndrome (LQTS), Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs), Timothy Syndrome (TS), Sigma non-opioid receptor 1 (SIGMAR1), Dextromethorphan (Dxm)