

Title	ヒトiPS細胞由来高純度心室筋細胞移植における催不整脈作用機序の解明
Sub Title	Evaluation of post-transplant arrhythmia in human iPSC-derived purified ventricular cardiomyocytes
Author	遠山, 周吾(Tōyama, Shūgo) 柴, 祐司( Shiba, Yūji)
Publisher	
Publication year	2021
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2020. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>ヒトiPS細胞は心筋細胞を含むさまざまな細胞へ分化することができるため、再生医療への応用が期待されているが、心臓再生医療を実現化するためには、移植後の催不整脈作用という課題を克服しなければならない。そこで、申請者は臨床用のHLAホモ接合体ヒトiPS細胞から臨床グレードの培養システムにより高純度心室筋細胞を作製した。その後、微小組織球を作製した後、カニクイザル心筋梗塞モデルに免疫抑制剤投与下で移植し、催不整脈作用および心機能を評価した。その結果、長期生着を維持しながら、心機能は有意に改善し、心室頻拍のリスクは極めて低いことが示され、高純度心室筋細胞が極めて安全性の高い細胞であることがわかった。</p> <p>Since human iPSCs can differentiate into various types of cells including cardiomyocytes, they are expected to be applied to regenerative medicine. However, to realize cardiac regenerative medicine, there is a risk of post-transplant arrhythmia. Therefore, we prepared purified ventricular cardiomyocytes from clinical-grade HLA homozygous human iPSCs by our developed clinical-grade culture system. Then, after production of cardiac spheroids, they were transplanted into cynomolgus monkey myocardial infarction models under immunosuppressive drug administration, and post-transplant arrhythmia and cardiac function were evaluated. As a result, we observed long-term engraftment of cardiac tissue and demonstrated that cardiac function was significantly improved and the risk of ventricular tachycardia was extremely low. Therefore, the transplanted purified ventricular cardiomyocytes were suitable for safer transplantation.</p>
Notes	研究種目：挑戦的研究(萌芽) 研究期間：2019～2020 課題番号：19K22626 研究分野：再生医学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19K22626seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19K22626seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22626

研究課題名（和文）ヒトiPS細胞由来高純度心室筋細胞移植における催不整脈作用機序の解明

研究課題名（英文）Evaluation of Post-Transplant Arrhythmia in Human iPSC-Derived Purified Ventricular Cardiomyocytes

研究代表者

遠山 周吾（Tohyama, Shugo）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：90528192

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトiPS細胞は心筋細胞を含むさまざまな細胞へ分化することができるため、再生医療への応用が期待されているが、心臓再生医療を実現化するためには、移植後の催不整脈作用という課題を克服しなければならない。そこで、申請者は臨床用のHLAホモ接合体ヒトiPS細胞から臨床グレードの培養システムにより高純度心室筋細胞を作製した。その後、微小組織球を作製した後、カニクイザル心筋梗塞モデルに免疫抑制剤投与下で移植し、催不整脈作用および心機能を評価した。その結果、長期生着を維持しながら、心機能は有意に改善し、心室頻拍のリスクは極めて低いことが示され、高純度心室筋細胞が極めて安全性の高い細胞であることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、臨床用iPS細胞を用いて臨床グレードの純化心筋細胞および微小心筋組織球を大量に作製し、カニクイザルに移植を行い、長期生着を達成しながら、心機能の改善および催不整脈作用の評価ができたことは非常に大きな意義があると考えられる。また、我々のシステムで作製したヒトiPS細胞由来心筋組織球を移植した際には催不整脈作用が既存の報告に比べて極めて少ないことも特筆すべきである。今後は、どのような特性を持つ心筋細胞を移植した場合に催不整脈作用を有するのかについても解明していく必要があると考えている。

研究成果の概要（英文）：Since human iPSCs can differentiate into various types of cells including cardiomyocytes, they are expected to be applied to regenerative medicine. However, to realize cardiac regenerative medicine, there is a risk of post-transplant arrhythmia. Therefore, we prepared purified ventricular cardiomyocytes from clinical-grade HLA homozygous human iPSCs by our developed clinical-grade culture system. Then, after production of cardiac spheroids, they were transplanted into cynomolgus monkey myocardial infarction models under immunosuppressive drug administration, and post-transplant arrhythmia and cardiac function were evaluated. As a result, we observed long-term engraftment of cardiac tissue and demonstrated that cardiac function was significantly improved and the risk of ventricular tachycardia was extremely low. Therefore, the transplanted purified ventricular cardiomyocytes were suitable for safer transplantation.

研究分野：再生医学

キーワード：ヒトiPS細胞 心筋細胞 サル 催不整脈作用 再生医療

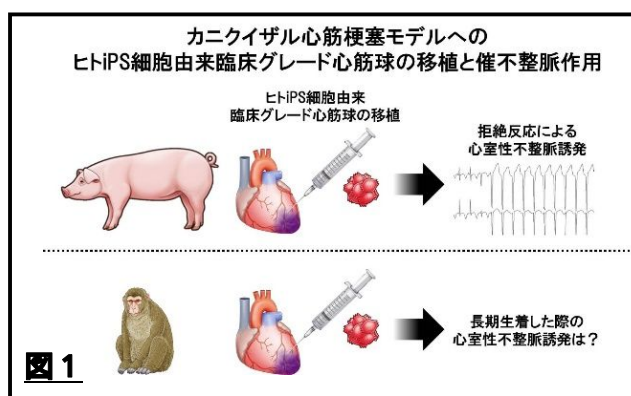
## 1. 研究開始当初の背景

ヒトiPS細胞は心筋細胞を含むさまざまな細胞へ分化することができるため、再生医療への応用が期待されているが、心臓再生医療を実現化するためには、(i) 分化後に残存する未分化幹細胞の混入による腫瘍形成のリスク、(ii) 心筋細胞の大量培養系の確立、(iii) 移植後の催不整脈作用という3つの課題を克服しなければならない。申請者らは (i) の課題に対して、腫瘍化の原因細胞である未分化幹細胞と分化心筋細胞における代謝プロファイルを詳細に解析することにより、心筋細胞のみが生存可能な培養環境を見出し、培養液を変えるだけで腫瘍形成の原因細胞を除去し心筋細胞のみを選別するという技術を初めて開発し克服してきた (Tohyama S, *Cell Stem Cell* 2013, *Stem Cells Transl Med* 2014, *Cell Metab.* 2016, *Circ. Res.* 2017)。また、(ii) の課題に対して、1度に10億個の分化心筋細胞の作製を可能とする大量培養系を確立することにより克服してきた (Tohyama S, *Stem Cell Reports* 2017)。これらの技術開発により、安全性の高い臨床グレードの心筋細胞を大量作製することが可能となった。さらに、移植後の生着率を高めるために (Hattori F, *Nat. Methods* 2010)、作製した心筋細胞から大きさ150 ~ 200  $\mu\text{m}$ 程度の心筋細胞の微小心筋組織球を効率よく作製する手法を既に確立している (Tabei R, *J Heart Lung Transplant* 2019)。

一方で(iii)の課題に対しては、ヒトに近い大型動物モデルとしてマイクロミニブタの心筋梗塞モデルに免疫抑制剤投与下においてヒト iPS 細胞由来心筋球を移植し、催不整脈作用の解析を行ってきた。その結果、免疫拒絶反応の極期である移植後 2 週間 ~ 3 週間にかけて最も高い頻度で心室性不整脈が誘発されており、その主たるものは促進性心室固有調律の亢進であることがわかった (Kawaguchi S, *JACC-BTS* 2020)。一方で、リエントリー (興奮旋回) を示唆するような早いリズムでの心室頻拍や、triggered activity (誘発活動) を示唆するような torsade de pointes (多形性心室頻拍) は観察されなかったため、催不整脈作用のメカニズムは異種移植に伴う強い拒絶反応により生じた局所の炎症が移植局所の injury current (傷害電流) に伴う促進性心室固有調律を惹起したものと考えられた。しかし、ヒト iPS 細胞由来心筋球が長期生着した場合に移植心筋細胞における自動能が不整脈発生にどのように関与しているかについては明らかでない。一方で、サルに移植する場合、ヒト ES 細胞由来心筋細胞 (心筋細胞の含有率 70%) がブタに比べて長期間生着することが明らかとなっている (Chong C, *Nature* 2014)。また研究分担者の信州大の柴らは既にカニクイザルの心筋梗塞モデルにおいて初めて主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) がマッチしたサル iPS 細胞由来心筋細胞を移植し、心室頻拍等の心室性不整脈を来す一方で、心機能が改善することを証明することに成功している (Shiba Y, *Nature* 2016)。

## 2. 研究の目的

催不整脈作用は、非心筋細胞の種類や割合、移植する心筋細胞の種類や成熟度、移植細胞数や移植方法等様々な因子によって規定されており、非常に複雑である。一方で、大型動物モデルとしてはブタとサルが主に用いられるが、各モデルにおいて利点・欠点が存在するため、両者を組み合わせることで催不整脈作用機序を解明できると考えている。そこで、本研究では、臨床グレードの心筋細胞作製技術において先駆的な研究を行ってきた申請者らと霊長類モデルおよび不整脈解析において世界をリードする研究分担者の信州大・柴が協力体制で本課題に挑むことにより、移植心筋細胞における催不整脈作用機序を明らかにし、安全な心臓再生医療への応用に繋げることを目的として以下の研究を実施した (図1)。



京都大学iPS細胞研究所において作製されたHLAホモ接合体ヒト由来のiPS細胞から申請者が構築してきた2次元大量培養系により心筋細胞へ分化誘導し、無グルコース無グルタミン乳酸添加培養液により純化精製を行うことにより臨床グレードの心筋細胞 (心筋含有率99%、未分化幹細胞残存率0.001%未満) を作製する (*Cell Metab.* 2016, *Stem Cell Reports* 2017、図5)。培養液や試薬に関しては全て生物原料由来基準に適合したものを使用する (培養液は味の素社と共同開発)。

## 3. 研究の方法

### 【1. 臨床グレードヒトiPS細胞由来心筋細胞の作製】

京都大学iPS細胞研究所において作製されたHLAホモ接合体ヒト由来のiPS細胞から申請者が構築してきた2次元大量培養系により心筋細胞へ分化誘導し、無グルコース無グルタミン乳酸添加培養液により純化精製を行うことにより臨床グレードの心筋細胞 (心筋含有率99%、未分化幹細胞残存率0.001%未満) を作製する (*Cell Metab.* 2016, *Stem Cell Reports* 2017、図5)。培養液や試薬に関しては全て生物原料由来基準に適合したものを使用する (培養液は味の素社と共同開発)。

### 【2. 臨床グレードヒトiPS細胞由来純化心筋球の作製】

純化精製後のヒトiPS細胞由来心筋細胞からマイクロウェルプレートを用いて純化心筋組織球を作製する。

### 【3. カニクイザル心筋梗塞モデルの作製】

研究分担者の柴らによりカニクイザル心筋梗塞モデルを作製する (*Nature* 2016)。

### 【4. カニクイザル心筋梗塞モデルにおける催不整脈作用の解析】

カニクイザル心筋梗塞モデルに免疫抑制剤投与下で【2】で作製した純化心筋組織球を移植し、移植後の催不整脈作用をホルター心電図により経時的に解析する。

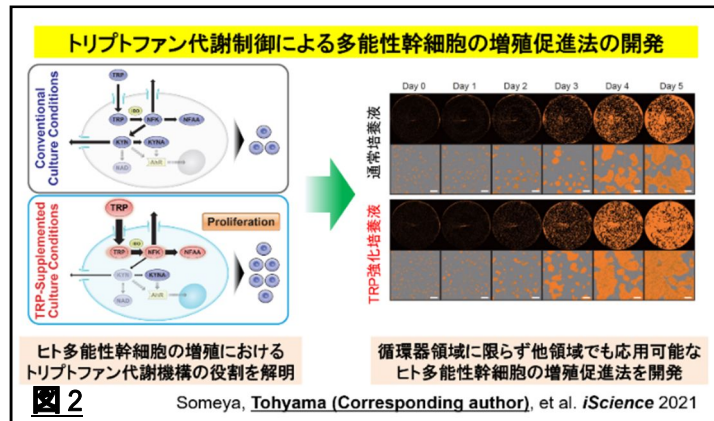
### 【5. 移植細胞の生着と心機能の解析】

移植後12週後の心臓のパラフィン切片を作製し、生着を確認する。心機能に関してはUCGもしくはマイクロCTにより評価する。

## 4. 研究成果

### 【臨床グレードヒトiPS細胞増殖培地の開発】

ヒト iPS 細胞にとって重要な代謝経路を探索するため、通常のヒト iPS 細胞用培養液で培養した際のヒト iPS 細胞における全てのアミノ酸の消費を評価した。その結果、ヒト iPS 細胞では、全てのアミノ酸の中で必須アミノ酸の1つであるトリプトファン消費が最も高いことがわかった。また、培養液に全てのアミノ酸を1つずつ添加したところ、トリプトファンを添加した時のみヒト iPS 細胞の増殖が有意に促進されることを見出した。培養液にトリプトファンを添加し経過観察したところ、増殖が促進され、ヒト iPS 細胞のコロニーが早く増大する様子が確認された (図2)。



次に、トリプトファンの添加濃度に応じてヒト iPS 細胞の増殖が促進されるかを評価したところ、濃度依存的に増殖が促進されることがわかった。また、2か月間におけるヒト iPS 細胞の累積細胞数も約 17 倍得られることがわかった。トリプトファン添加時にヒト iPS 細胞が多能性を維持したまま増殖することができるかを評価したところ、多能性マーカーと言われるタンパク質 (OCT4, NANOG, TRA1-60, SSEA4 等) の発現を維持していることがわかった。さらに、再生医療の臨床応用に用いるヒト iPS 細胞の染色体には異常が認められないことが必須となっているが、トリプトファンの添加では染色体にも異常をきたさないことも確認した。

キャピラリー電気泳動 (Capillary Electrophoresis; CE) とフーリエ変換型質量分析計 (Fourier Transform Mass Spectrometer; FTMS) を組み合わせた分析装置 CE-FTMS は、キャピラリー電気泳動 (Capillary Electrophoresis; CE) と飛行時間型質量分析計 (Time-of-flight Mass Spectrometer; TOFMS) を組み合わせた分析装置 CE-TOFMS に比べて高い分解能と高い感度を有しており、微量の代謝産物も同定することが可能である。本研究では、CE-FTMS を用いてメタボローム解析を行ったところ、細胞内の N-ホルミルキヌレニン (NFK) や N-ホルミルアントラニル酸レベルが上昇し、細胞外への分泌が増加する一方で、興味深いことに、細胞内のキヌレニンレベルは低下し、細胞外への分泌も減少することがわかった。そこで、トリプトファンからキヌレニンに至る代謝の分岐にあたる細胞内 NFK レベルが上昇することがヒト iPS 細胞の増殖に重要であると考え、通常のヒト iPS 細胞用培養液に NFK を添加したところ、有意にヒト iPS 細胞の増殖が促進されることを見出した。以上より、低コストでヒト iPS 細胞を大量作製することが可能となった。本成果は *Cell Press* の総合科学誌 *iScience* 誌に報告した (Someya, Tohyama, et al. *iScience* 2021、図2)。

### 【脂肪酸合成阻害剤による残存未分化幹細胞除去法の開発】

ヒト iPS 細胞に特徴的な代謝経路を探索するため、ヒト iPS 細胞と分化した心筋細胞における代謝酵素の発現の違いをプロテオーム解析により網羅的に調査した。その結果、ヒト iPS 細胞では、分化した心筋細胞に比べて脂肪酸合成経路に関わる代謝酵素の発現が最も高いことがわかった。そこで、肥満治療薬として FDA (米国食品医薬品局) に認可されているオルリスタットという薬を用いて脂肪酸合成を阻害したところ、ヒト iPS 細胞の増殖が停止し、細胞が死滅することがわかった。その分子機序を明らかにするため、メタボローム解析を行ったところ、ヒト iPS 細胞内におけるホスファチジルコリンをはじめとする細胞内の脂質の低下が原因であることがわかった (図3)。

次に、脂肪酸合成阻害薬であるオルリスタットが他の細胞の生存に影響を及ぼさないかを評価したところ、ヒト iPS 細胞から分化した心筋細胞のみならず、神経細胞や肝細胞の生存に対しても影響を及ぼさないことがわかった。

さらに、ヒト iPS 細胞から分化させた細胞集団に未分化 iPS 細胞が残存している状況を再現するために、未分化 iPS 細胞とヒト iPS 細胞から分化した心筋細胞を共培養し、それらの細胞に脂肪酸合成阻害薬であるオルリスタットを添加したところ、未分化 iPS 細胞のみを選択的に除去できることがわかった (図 3)。また、ヒト iPS 細胞から合成 RNA を用いて神経細胞を分化誘導する過程において、脂肪酸合成阻害薬であるオルリスタットを添加したところ、未分化 iPS 細胞が除去されヒト iPS 細胞由来の神経細胞のみを選別できることもわかった (図 3)。

最後に、ヒト iPS 細胞から分化させた細胞を移植する際、オルリスタットを使って未分化 iPS 細胞を除去することで移植後の腫瘍形成が抑えられるかどうかを調べるため、未分化 iPS 細胞とヒト分化細胞を混ぜて培養したものにオルリスタットを添加した後、免疫不全マウスの皮下に移植した。2 か月後に移植後のマウスを観察すると、オルリスタットを添加しなかった場合には、移植したマウスにおいて腫瘍が形成されたのに対して、オルリスタットを添加すると、いずれのマウスにも腫瘍は形成されなかった。以上の結果から、さまざまな領域で応用可能な未分化 iPS 細胞選択的除去法が確立できた。本成果は Cell Press の総合科学誌 *iScience* 誌に報告した (Tanosaki, Tohyama, et al. *iScience* 2020、図 3)。

### 【臨床グレードヒト iPS 細胞由来心筋細胞の作製】

臨床用の HLA ハプロタイプホモのヒト iPS 細胞を用いて、臨床グレードの培養液や試薬 (全て生物原料由来基準に適合したものを使用) により、心筋分化誘導を行った。ヒト iPS 細胞を増殖させる際には上述のトリプトファン強化培養液を用いた (*iScience* 2021)。

4 層培養プレートを用いることにより (*Stem Cell Reports* 2017)、一度に 10 の 8 乗オーダーの心筋細胞の作製が可能であり、心筋分化誘導効率は約 80% であった。また、分化誘導後の心筋細胞における残存未分化幹細胞をオルリスタットにより除去し (*iScience* 2020)、心筋以外の細胞を培養液 (*Cell Metabolism* 2016) を用いて純化精製したところ、純化精製後の心筋含有率は 99% 以上、腫瘍化の原因となる残存未分化幹細胞の混入率は 0.001% 未満であった。さらに、作製した純化心室筋細胞をマイクロウェルプレートに播種し (*J Heart Lung Transplant* 2019)、微小心筋組織球の大量作製を行った (図 4)。

### 【カニクイザル虚血再灌流モデルへの細胞移植】

研究分担者の柴らの協力の下、ヒト iPS 細胞由来高純度微小心筋組織球 2000 万細胞をカニクイザル心筋梗塞モデル 5 頭に移植し、免疫抑制剤 3 剤投与を継続したところ、3 か月間免疫拒絶されるこ

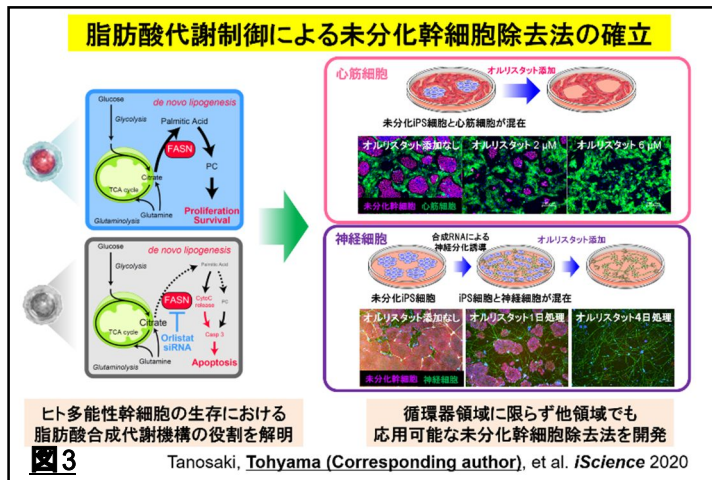


図 3

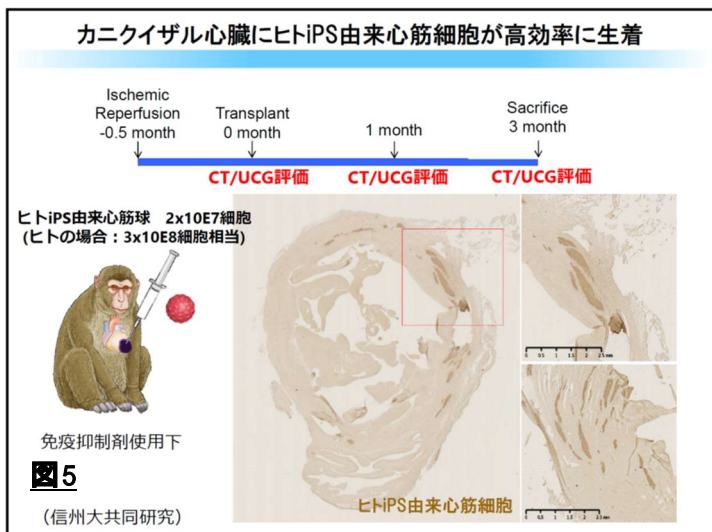
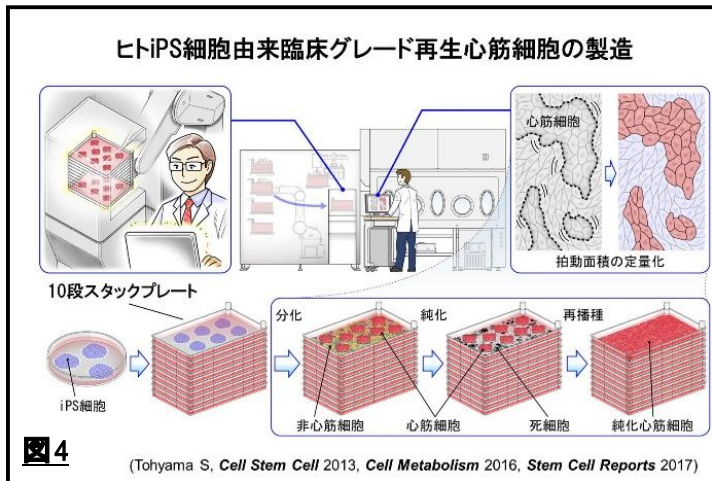


図 5

となく生着する条件を見出した(図5)。また、Sham 群としても5頭開胸し、生理食塩水の移植を行った。

心機能に関して心エコーにて評価したところ、左室駆出率が Sham 群に比べて約5%程度有意に改善することを確認した。

さらに、催不整脈作用の有無をホルター心電図により1週間おきに評価したところ、移植した5頭のうち1頭のみ約9分間の心室頻拍が認められたものの、残りの4頭に関しては心室頻拍等の心室性不整脈が発生しないことを確認した。この結果は、これまでの論文報告の結果(心室頻拍が頻発する)とは異なる結果であり、心室頻拍を抑制するためには心室筋細胞のみを移植することが重要であることが示唆された。

### 【国内外における位置づけとインパクトと今後の展望】

ヒト iPS 細胞を用いた再生医療における最も大きな問題は腫瘍化のリスクであるが、申請者は培養環境による独自の心筋純化精製法を確立・改良することにより、未分化幹細胞残存率を<0.001%未満、心筋純度99%を実現し、課題を克服してきた(Tohyama S, *Cell Stem Cell* 2013, *Stem Cells Transl Med* 2014, *Cell Metab.* 2016, *Circ. Res.* 2017, *Stem Cell Reports* 2017)。さらに、本研究において、ヒト iPS 細胞を大量作製する培養液(*iScience* 2021)、心筋分化誘導用培養液、残存未分化幹細胞除去法(*iScience* 2020)、心筋純化精製用培養液等、生物原料由来基準に適合した培養システムを開発しており、臨床グレードの純化心筋細胞および微小心筋組織球を大量に作製するシステムを構築することに成功した。

一方で、ヒト iPS 細胞を用いた安全な心臓再生医療を実現化するためにはもう1つの大きな課題である催不整脈作用機序の解明が不可欠である。既に複数の研究グループより、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を移植した際に、移植後約1か月間心室性不整脈が誘発されることが報告されている(Chong C, *Nature* 2014)。しかしながら、催不整脈作用は免疫拒絶反応に加えて、非心筋細胞の種類や割合、移植する心筋細胞の種類や成熟度、移植細胞数や移植方法等さまざまな因子が影響するため、非常に複雑であり、実際に申請者の心筋作製システム、移植細胞数、細胞の性質、移植時の形状と移植方法で細胞移植を行い、霊長類モデルにおいて長期生着を可能としなければ、正確な評価が困難な状況であった。

本研究において、臨床用 iPS 細胞を用いて臨床グレードの純化心筋細胞および微小心筋組織球を大量に作製し、カニクイザルに移植を行い、長期生着を達成しながら、心機能の改善および催不整脈作用の評価ができたことは非常に大きな意義があると考えられる。また、我々のシステムで作製したヒト iPS 細胞由来心筋組織球を移植した際には催不整脈作用が既存の報告に比べて極めて少ないことも特筆すべきである。今後は、どのような特性を持つ心筋細胞を移植した場合に催不整脈作用を有するのかにしても解明していく必要があると考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tanosaki S, Tohyama S†, Fujita J, Someya S, Hishiki T, Matsuura T, Nakanishi H, Nakanishi-Ohto T, Akiyama T, Morita Y, Kishino Y, Okada M, Tani H, Soma Y, Nakajima K, Kanazawa H, Sugimoto M, Ko M, Suematsu M, Fukuda K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Fatty Acid Synthesis is Indispensable for Survival of Human Pluripotent Stem Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2020.101535.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Someya S, Tohyama S†, Kameda K, Tanosaki S, Morita Y, Sasaki K, Kang MI, Kishino Y, Okada M, Tani H, Soma Y, Nakajima K, Umei T, Sekine O, Moriwaki T, Kanazawa H, Kobayashi E, Fujita J, Fukuda K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Tryptophan Metabolism Regulates Proliferative Capacity of Human Pluripotent Stem Cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2021.102090.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kawaguchi S, Soma Y, Nakajima K, Kanazawa H, Tohyama S, Tabei R, Hirano A, Handa N, Yamada Y, Okuda S, Hishikawa S, Teratani T, Kunita S, Kishino Y, Okada M, Tanosaki S, Someya S, Morita Y, Tani H, Kawai Y, Yamazaki M, Ito A, Shibata R, Murohara T, Tabata Y, Kobayashi E, Shimizu H, Fukuda K, Fujita J.	4. 巻 6
2. 論文標題 Intramyocardial Transplantation of Human iPS Cell-Derived Cardiac Spheroids Improves Cardiac Function in Heart Failure Animals.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Coll Cardiol. Basic Trans Science	6. 最初と最後の頁 239-254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacbts.2020.11.017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morita Y & Tohyama S.	4. 巻 3
2. 論文標題 Metabolic Regulation of Cardiac Differentiation and Maturation in Pluripotent Stem Cells: A Lesson from Heart Development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 193-200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.31662/jmaj.2020-0036.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kadota S, Shiba Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 Pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte transplantation for heart disease treatment.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Curr Cardiol Reports	6. 最初と最後の頁 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11886-019-1171-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計28件 (うち招待講演 28件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 遠山 周吾, 染谷 将太, 田野崎 翔, 藤田 淳, 福田 恵一
2. 発表標題 細胞外代謝環境設計による再生医療用ヒト心筋細胞の大量製造
3. 学会等名 第19 回日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shugo Tohyama
2. 発表標題 Cardiac Regenerative Therapy with Human Pluripotent Stem Cells
3. 学会等名 The Japanese Circulation Society 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 多能性幹細胞における代謝機構に基づく機能制御とその応用
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 重症心不全に対するヒトiPS細胞由来心筋組織球移植療法の確立
3. 学会等名 第29回日本小児心筋疾患学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 代謝機構に基づくヒトiPS細胞由来心筋細胞の作製と心臓再生医療への応用
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 細胞の個性を生かした心臓再生医療
3. 学会等名 AMED再生・細胞医療・遺伝子治療公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた重症心不全に対する心臓再生医療
3. 学会等名 第24回日本心血管内分泌代謝学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた重症心不全に対する心臓再生医療
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠山 周吾, 菱木 貴子, 飯島 寛, 的場 亮
2. 発表標題 多能性幹細胞の代謝機構に基づく機能制御と再生医療への応用
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shugo Tohyama, Sho Tanosaki, Yusuke Soma, Shota Someya, Hideaki Kanazawa, Jun Fujita, Keiichi Fukuda
2. 発表標題 Cardiac Regenerative Therapy with Human Pluripotent Stem Cells for Heart Failure
3. 学会等名 The Japanese Circulation Society 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴祐司
2. 発表標題 iPS細胞を用いた心筋梗塞治療.
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuji Shiba
2. 発表標題 Preclinical transplantation studies of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for cardiac repair.
3. 学会等名 Myocardial Ischemia Symposium in Korea 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuji Shiba
2. 発表標題 Cardiac Regeneration with Pluripotent Stem Cells : A New Paradigm
3. 学会等名 The Japanese Circulation Society 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴祐司
2. 発表標題 Monkey model-based development of cardiomyocyte regeneration therapy
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会。(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴祐司
2. 発表標題 Allogenic Transplantation of iPS Cell-Derived Cardiomyocytes Regenerates Primate Heart.
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴祐司
2. 発表標題 Allogenic translation study of pluropotent stem cell-derived cardiomyocytes in non-human primate.
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuji Shiba
2. 発表標題 Cardiac Regeneration via Pluripotent Stem Cells
3. 学会等名 Myocardial Ischemia Symposium in Korea 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柴祐司
2. 発表標題 霊長類を用いた心筋再生治療の開発
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会。（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴祐司
2. 発表標題 Primate model for allogeneic transplantation study of iPS cell-derived cardiomyocytes.
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来の超高純度心筋組織球を用いた再生医療の現状と今後の展望
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴祐司
2. 発表標題 多能性幹細胞を用いた心筋再生: 霊長類を用いた前臨床試験
3. 学会等名 第67回日本心臓病学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 細胞内代謝機構に基づくヒトiPS細胞由来心筋作製と心臓再生医療への応用
3. 学会等名 第53回河口湖心臓討論会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来超高純度心室筋細胞の大量作製と心臓再生医療への応用
3. 学会等名 第29回日本サイトメトリー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠山周吾
2. 発表標題 細胞内代謝機構に基づくヒトiPS由来心筋細胞の大量作製とその応用
3. 学会等名 第30回日本医学会総会（名古屋）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴祐司
2. 発表標題 iPS細胞による心臓再生への挑戦
3. 学会等名 第30回日本医学会総会（名古屋）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴祐司
2. 発表標題 ヒト以外の霊長類へのiPS細胞由来心筋細胞の移植に関する前臨床研究
3. 学会等名 Cell & Gene Therapy Asia 2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiba Y.
2. 発表標題 Stem cell and regenerative medicine.
3. 学会等名 The 12th APHRS Scientific Scession 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiba Y.
2. 発表標題 Preclinical transplantation study of iPS cell-derived cardiomyocytes in non-human primate.
3. 学会等名 The 1st Zhangjiang International Summit on Cell Therapy 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 遠山周吾	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本心臓財団	5. 総ページ数 227 - 236
3. 書名 心臓	

1. 著者名 森田唯加、遠山周吾	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 712-718
3. 書名 実験医学増刊号	

1. 著者名 遠山周吾、福田恵一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 285-290
3. 書名 腎と透析	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	柴 祐司  (Shiba Yuji)  (70613503)	信州大学・学術研究院医学系・教授    (13601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関