

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04176

研究課題名(和文) 多能性幹細胞由来心筋細胞の細胞周期制御のための統合的アプローチ

研究課題名(英文) An integrated approach for cell cycle control of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes

研究代表者

吉田 善紀 (Yoshida, Yoshinori)

京都大学・iPS細胞研究所・准教授

研究者番号：20447965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究においてはiPS細胞由来心筋細胞の細胞周期制御について研究を行った。細胞周期インディケーターiPS細胞を用いて同定した化合物CCA-1によりiPS細胞より誘導した心筋細胞の細胞周期が活性化し増殖能が増加することを明らかにした。また、CCA-1により処理を行い細胞周期が活性化した心筋細胞を免疫不全心筋梗塞モデルマウスに移植することにより、細胞移植後のグラフト効率が向上することを確認した。さらに網羅的な遺伝子発現解析から細胞周期の活性化した心筋細胞のマーカーとなる遺伝子を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多能性幹細胞(ES/iPS細胞)から心筋細胞に分化するにつれて細胞周期は不活性化し増殖しない細胞となっていく。またヒト成人の心臓はほとんど分裂しないため一度心筋梗塞などで傷害を受けた心筋は回復しないことが知られている。本研究においてiPS細胞から分化した心筋細胞の細胞周期を制御することを目的として研究を行った。心筋細胞の細胞周期を活性化する化合物を同定し、同化合物を用いて処理した心筋細胞を移植すると移植生着効率が改善することを明らかにした。心筋細胞移植治療においては細胞周期が治療効率に関与すると考えられ、効率の高い細胞移植治療を確立するための重要な知見となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the cell cycle control of iPS cell-derived cardiomyocytes. We identified that CCA-1 activated the cell cycle of iPS cell-derived cardiomyocytes and increased their proliferative capacity. In addition, we confirmed that the graft efficiency after cell transplantation was improved by transplanting cardiomyocytes treated with CCA-1 into infarcted hearts of immunodeficient mice. Further, comprehensive gene expression analysis identified genes that serve as markers for cell-cycle active cardiomyocytes.

研究分野：循環器内科学

キーワード：細胞周期 心筋細胞 iPS細胞 細胞移植

1. 研究開始当初の背景

ヒト多能性幹細胞(ES 細胞、iPS 細胞)から分化した心筋細胞は再生医療や心疾患研究への応用が期待されている。とりわけ心筋細胞移植は薬剤抵抗性の重症心不全に対する心臓移植に代わる代替治療になりうる治療として期待されている。細胞移植治療の治療効果を高めるためには移植する細胞がホスト心において効率よく生着し、長期にわたり安定して保持されることが重要である。我々はルシフェラーゼ発現ヒト iPS 細胞を用いて免疫不全マウスに分化心筋細胞を移植し生着効率を比較したところ、心筋細胞の成熟度などにより細胞生着効率が異なっていることを明らかにした。最適な成熟度の心筋細胞を移植することにより、移植した心筋細胞は長期にわたって生着し、ホスト心臓組織において成熟化が進むことを確認した(Funakoshi et al. *Sci Rep* 2016、Hatani et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018)。また移植した心筋細胞は、移植後に細胞周期が一過性に活性化しそれに伴ってグラフトサイズの増大が認められることを明らかにした。これらのことから高効率の心筋細胞移植のためには心筋細胞の細胞周期を適切に制御することが重要であると考えられた。

2. 研究の目的

我々は細胞周期により異なる波長の蛍光を発する細胞周期インディケーターである Fucci (Fluorescent Ubiquitination-based Cell Cycle Indicator)を恒常的に発現する iPS 細胞を作製し、誘導した心筋細胞から G1/G0 期心筋細胞と非 G1/G0 期心筋細胞をセルソーターにより分取して、それぞれの細胞を免疫不全マウスに移植し、*in vivo* 光イメージング法(Bioluminescence imaging)により移植した細胞のグラフト形成効率を評価したところ、G1/G0 期心筋細胞に比べて非 G1/G0 期心筋細胞の方がより高いグラフト形成効率を示した。これらの結果から細胞周期が活性化した心筋細胞を移植することにより心筋細胞移植における細胞のグラフト効率が向上するということが考えられた。

一方、Red-G1/G0 期心筋細胞と Green-S/G2/M 期心筋細胞の遺伝子発現プロファイルを網羅的遺伝子発現解析で比較したところ、Red-G1/G0 期心筋細胞において心筋細胞の成熟関連遺伝子の発現上昇が認められ、細胞周期の停止と心筋細胞の成熟に相関があることが示唆された。

これらのことから分化心筋細胞の細胞周期を制御する方法を確立することができれば、細胞移植効率の改善や心筋細胞の成熟誘導が可能になると考えられた。そのため①化合物、遺伝子導入などの方法により細胞周期を制御する方法を探索すること、②細胞表面マーカーに対する抗体法などにより細胞周期が活性化している心筋細胞と細胞周期が停止している心筋細胞を選別する方法を探索すること、③細胞周期と心筋細胞成熟化の関連について評価を行い、細胞周期を制御することにより心筋細胞成熟化を制御可能であるかについて明らかにすることを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

心筋細胞の細胞周期制御法に関しては細胞周期インディケーター発現 iPS 細胞(Fucci-iPS 細胞)を用いて化合物探索などを行い細胞周期制御法の開発を行う。また網羅的遺伝子発現解析(RNA-seq 解析)などを用いて細胞周期の状態の異なる心筋細胞の遺伝子発現などを比較することにより、細胞周期がいかんにして制御されているのかそのメカニズム

を探索する。

心筋細胞の細胞周期活性化細胞の選別法については細胞周期の違いにより細胞表面抗原などの発現比較を行い抗体法などにより選別法の開発を行う。

また細胞周期を活性化させた心筋細胞の細胞移植における効果を免疫不全心筋梗塞マウスへの細胞移植を行い Bioluminescence imaging や免疫組織染色などにより、細胞周期活性化心筋細胞の細胞移植後のふるまいについて評価を行う。

4. 研究成果

① CCA-1 による細胞周期活性化効果

Fucci 発現細胞周期レポーターiPS 細胞株から誘導した心筋細胞を用いたスクリーニングにより同定された化合物 CCA1 の投与時期などの条件について最適化を行った。最適化された条件において、Fucci-iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞に対する CCA-1 の投与は心筋細胞の Green-S/G2/M 期心筋細胞の比率を上昇させた。さらに Edu アッセイなどにおいても DNA 合成の上昇が認められ細胞周期の活性化が確認された。また CCA-1 投与により実際に心筋細胞数が増加していることが確認された。

② CCA-1 による細胞周期活性化メカニズム

CCA-1 による細胞周期活性化メカニズムの解明のために、CCA-1 の処理を行った細胞を用いて RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析を行い、変動する遺伝子の解析を行った。網羅的遺伝子発現解析データから CCA-1 のシグナルを介在すると考えられる候補遺伝子群を抽出した。候補遺伝子群に対する siRNA によるノックダウン実験を行うことにより、CCA1 のシグナルを介在している遺伝子群を同定した。

③ CCA-1 により処理された心筋細胞の免疫不全マウスへの細胞移植による in vivo での解析

同定した細胞周期活性化化合物 CCA-1 で処理した心筋細胞の細胞移植後のグラフ形成効率など、細胞移植後の細胞のふるまいについて評価を行った。ルシフェラーゼ発現 iPS 細胞由来心筋細胞を左冠動脈前下行枝の結紮により心筋梗塞を作製した免疫不全マウス(NRG マウス)に移植を行い Bioluminescence imaging により移植心筋細胞のグラフ形成効率について評価を行ったところ、コントロール群(DMSO 投与群)と比べて CCA-1 投与群において、グラフ形成効率の有意な改善が認められた。また iPS 細胞由来心筋細胞移植マウスの心臓の組織を解析し、免疫染色解析によって移植したヒト iPS 細胞由来心筋細胞が免疫不全マウスの心筋梗塞心に良好に生着していることを確認した。

④ 細胞周期制御メカニズムと細胞周期マーカーの探索

Fucci レポーター株を用いてそれぞれの細胞周期の心筋細胞をソーティングで集めて網羅的遺伝子発現解析を行った。同解析から変動する遺伝子の抽出を行い、パスウェイ解析等の解析を進めた。また、レポーターiPS 細胞を用いて状態の異なる心筋細胞の集団において網羅的遺伝子発現解析(RNA-Seq 解析)を行い、階層性クラスタリング解析を行い、心筋細胞の状態により変動する遺伝子を抽出した。抽出した遺伝子群から転写因子、シグナル伝達因子に絞り込み細胞周期制御のメカニズム解析を行った。さらに同定された遺伝子群から細胞表面マーカーを抽出した。フローサイトメトリー・セルソーティングにより抽出した遺伝子群が細胞周期活性化細胞において特異的に発現し、細胞周期活性化細胞を選別するためのマーカーとなりうることを確認した。

⑤ 細胞周期と心筋細胞成熟との関連についての解析

iPS 細胞由来心筋細胞の成熟を誘導する化合物の探索のために成熟レポーターiPS 細胞 (TNNI1-EGFP/TNNI3-mCherry iPS 細胞株)から分化誘導した心筋細胞を用いてハイスループットスクリーニングを行い TNNI3 の発現を向上させる化合物を探索した。同定された成熟誘導化合物の中には SKP2 阻害薬が含まれていた。同化合物の刺激により TNNI3 の発現が上昇するのみならず、網羅的遺伝子発現解析や電子顕微鏡などによる心筋細胞形態解析によって心筋細胞の成熟が促進されていることを確認し、細胞周期制御が心筋細胞成熟との関連が示唆された。さらに、心筋細胞制御遺伝子と心筋細胞の成熟の関連について候補遺伝子を抽出し解析を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fukushima Hiroyuki, Yoshioka Miki, Kawatou Masahide, Victor Lopez-Davila, Takeda Masafumi, Kanda Yasunari, Sekino Yuko, Yoshida Yoshinori, Yamashita Jun K.	4. 巻 15
2. 論文標題 Specific induction and long-term maintenance of high purity ventricular cardiomyocytes from human induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0241287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0241287	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 Okamoto Ryuji, Goto Itaru, Nishimura Yuhei, Kobayashi Issei, Hashizume Ryotaro, Yoshida Yoshinori, Ito Rie, Kobayashi Yuhko, Nishikawa Misato, Ali Yusuf, Saito Shunsuke, Tanaka Toshio, Sawa Yoshiki, Ito Masaaki, Dohi Kaoru	4. 巻 15
2. 論文標題 Gap junction protein beta 4 plays an important role in cardiac function in humans, rodents, and zebrafish	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0240129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0240129	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 Hirose Sayako, Makiyama Takeru, Melgari Dario, Yamamoto Yuta, Wuriyanghai Yimin, Yokoi Fumika, Nishiuchi Suguru, Harita Takeshi, Hayano Mamoru, Kohjitani Hirohiko, Gao Jingshan, Kashiwa Asami, Nishikawa Misato, Wu Jie, Yoshimoto Jun, Chonabayashi Kazuhisa, Ohno Seiko, Yoshida Yoshinori, Horie Minoru, Kimura Takeshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Propranolol Attenuates Late Sodium Current in a Long QT Syndrome Type 3-Human Induced Pluripotent Stem Cell Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.00761	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 Kuwabara Y, Tsuji S, Nishiga M, Izuhara M, Ito S, Nagao K, Horie T, Watanabe S, Koyama S, Kiryu H, Nakashima Y, Baba O, Nakao T, Nishino T, Sowa N, Miyasaka Y, Hatani T, Ide Y, Nakazeki F, Kimura M, Yoshida Y, Inada T, Kimura T, Ono K.	4. 巻 3
2. 論文標題 Lionheart LincRNA alleviates cardiac systolic dysfunction under pressure overload	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01164-0	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 Xu H, Wang B, Ono M, Kagita A, Fujii K, Sasakawa N, Ueda T, Gee P, Nishikawa M, Nomura M, Kitaoka F, Takahashi T, Okita K, Yoshida Y, Kaneko S, Hotta A.	4. 巻 24(4)
2. 論文標題 Targeted Disruption of HLA Genes via CRISPR-Cas9 Generates iPSCs with Enhanced Immune Compatibility.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell.	6. 最初と最後の頁 566-578.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2019.02.005.	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 Wu JC, Garg P, Yoshida Y, Yamanaka S, Gepstein L, Hulot JS, Knollmann BC, Schwartz PJ.	4. 巻 125(6)
2. 論文標題 Towards Precision Medicine With Human iPSCs for Cardiac Channelopathies.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circ Res.	6. 最初と最後の頁 653-658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.119.315209.	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 該当する

1. 著者名 Hatani T, Miki K, Yoshida Y	4. 巻 1816
2. 論文標題 Induction of Human Induced Pluripotent Stem Cells to Cardiomyocytes Using Embryoid Bodies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 79-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8597-5_6.	査読の有無 無
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 Wuriyanghai Y, Makiyama T*, Sasaki K, Kamakura T, Yamamoto Y, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Chen J, Kohjitani H, Hirose S, Yokoi F, Gao J, Chonabayashi K, Watanabe K, Ohno S, Yoshida Y*, Kimura T, Horie M	4. 巻 15 (10)
2. 論文標題 Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long-QT syndrome carrying KCNQ1-A344AspI mutation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart rhythm .	6. 最初と最後の頁 1566-1574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrthm.2018.05.028.	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 Hatani T, Funakoshi S, Deerinck TJ, Bushong EA, Kimura T, Takeshima H, Ellisman MH, Hoshijima M, Yoshida Y.	4. 巻 505(4)
2. 論文標題 Nano-structural analysis of engrafted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in mouse hearts using a genetic-probe APEX2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1251-1256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.10.020.	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 該当する

1. 著者名 Karagiannis P, Takahashi K, Saito M, Yoshida Y, Okita K, Watanabe A, Inoue H, Yamashita J, Todani M, Nakagawa M, Osawa M, Yashiro Y, Yamanaka S, Osafune K	4. 巻 99(1)
2. 論文標題 Induced Pluripotent Stem Cells and Their Use in Human Models of Disease and Development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physiological Reviews	6. 最初と最後の頁 79-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/physrev.00039.2017.	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 Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, Horie M, Yoshida Y	4. 巻 2019
2. 論文標題 Optical recording of action potentials in human induced pluripotent stem cell-derived cardiac single cells and monolayers generated from long QT syndrome type 1 patient	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells International	6. 最初と最後の頁 7532657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/7532657.	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 Yoshida Y, Yamanaka S	4. 巻 120(12)
2. 論文標題 Induced Pluripotent Stem Cells Ten Years Later: For Cardiac Applications	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circulation Research	6. 最初と最後の頁 1958-1968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.117.311080.	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 -

[学会発表] 計43件(うち招待講演 21件/うち国際学会 27件)

1. 発表者名 Chikako Okubo and Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Profiling HAND1 and HAND2 expressions during cardiogenesis using hiPSCs
3. 学会等名 ISSCR 18th virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chikako Okubo and Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Profiling expressions of HAND1 and HAND2 during cardiogenesis using hiPSCs
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Manabu Kasamoto
2. 発表標題 Cell Cycle Activated iPS Cell Derived Cardiomyocytes Achieve Efficient Transplantation
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Establishment of pathological models using iPS cell-derived cardiomyocytes and their application to drug discovery and toxicity tests
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Application of genome editing technology for iPS cell research
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 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Development of Cardiac Regeneration Using Highly Engraftable Cardiomyocytes
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 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Elucidation of Myocardial Differentiation from Single Cell Analysis
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 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Generation of mature cardiomyocytes from pluripotent stem cells and their biomedical applications
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Hatani, Chikako Okubo, Yoshihiko Fujita, Kazuhisa Chonabayashi, Hirohide Saito, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Efficient Large-scale Purification of Human iPSC derived Cardiomyocytes by Synthetic MicroRNA Switch and Magnetic-activated Cell Sorting
3. 学会等名 ISSCR 18th virtual (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masayuki Umeda, Chihiro Okada, Akira Watanabe, Akifumi Kondo-Takaori, and Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Single cell analysis elucidates the mechanism of Cardiac and Hematopoietic differentiation from human pluripotent stem cells
3. 学会等名 ISSCR 17th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Generation of Mature Cardiomyocytes from Pluriponte Stem Cells
3. 学会等名 40th Heart Rhythm Scientific Sessions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Maturation of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for biomedical applications
3. 学会等名 ISACB+ISVTE 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Hatani, Chikako Okubo, Yoshihiko Fujita, Kazuhisa Chonabayashi, Takeshi Kimura, Hirohide Saito, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Efficient large-scale purification of human iPSC-derived cardiomyocytes by synthetic microRNA switch and magnetic activated cell sorting
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Misato Koakutsu, Kenji Miki, Masako Sasaki, Stephanie Napier, Tomoyuki Nishimoto, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Identification of a cell surface marker which is differentially expressed between ventricular and atrial cardiomyocytes derived from human induced-pluripotent stem cell
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabu Kasamoto, Shunsuke Funakoshi, Takeshi Hatani, Yoshinori Yoshida, Takeshi Kimura
2. 発表標題 The Brand-New Compound Activates Cell Cycle of Induced Pluripotent Stem Cell Derived Cardiomyocytes, and Promotes Efficient Cardiac Engraftment
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Maturation of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes
3. 学会等名 12th Asian-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuya Fujiwara, Kohei Deguchi, Masako Sasaki, Yuki Naka, Kenji Miki, Tomoyuki Nishimoto, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Development of hiPSCs-derived 3D heart tissue maturation method using ERR α agonist and mechanical stress
3. 学会等名 CiRA国際シンポジウム2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Hypoxia in Cell Reprogramming and Differentiation?
3. 学会等名 Keystone symposia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Generation of mature iPSC cardiomyocytes for cardiac regeneration
3. 学会等名 Joint Workshop in Medicine, University of Zurich and Kyoto University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Manabu Kasamoto, Takeshi Hatani, Shunsuke Funakoshi, Yoshinori Yoshida, Takeshi Kimura
2. 発表標題 The Discovery of Brand-new Compound which Accelerate the Cell Cycle to Achieve the Efficient iPSC cell-derived Cardiomyocyte Engraftment to the Infarction Modeled Mouse
3. 学会等名 第3回J-ISCIP学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Manabu Kasamoto, Takeshi Hatani, Shunsuke Funakoshi, Chikako Okubo, Tadashi Takak, Kenji Mik, Takeshi Kimura, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 The Discovery of Brand-new Compound which Accelerate the Cell Cycle to Achieve the Efficient iPS cell-derived Cardiomyocyte Engraftment to the Infarction Modeled Mouse.
3. 学会等名 ISSCR 16th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Julia Junghof, Koichi Nakayama, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Toward in vitro construction of iPSC-derived human heart-like tissue
3. 学会等名 ISSCR 16th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Modeling of cardiac diseases using iPS cells
3. 学会等名 TERMIS2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Manabu Kasamoto, Shunsuke Funakoshi, Takeshi Hatani, Takeshi Kimura, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 EFFICIENT CARDIAC REGENERATION THERAPY BY CELL CYCLE ACTIVATION OF IPSC-DERIVED CARDIOMYOCYTES
3. 学会等名 第2回日本循環器学会基礎研究フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Maturation of Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes
3. 学会等名 11th Asian-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Disease Modeling of Cardiac Diseases Using Induced Pluripotent Stem Cells
3. 学会等名 11th Asian-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Hatani, Kazuhisa Chonabayashi, Yoshihiko Fujita, Takeshi Kimura, Hirohide Saito, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Efficient Purification of Human iPSC-derived Cardiomyocytes in a Large Scale Using a Synthetic MicroRNA Switch and Magnetic-activated Cell Sorting
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Hatani, Shunsuke Funakoshi, Thomas J. Deerinck, Eric A. Bushong, Takeshi Kimura, Mark H. Ellisman, Masahiko Hoshijima, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Nano-structural Analysis of Engrafted Human iPSC-derived Cardiomyocytes in a Mouse Model of Myocardial Infarction Using APEX2
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Manabu Kasamoto, Shunsuke Funakoshi, Takeshi Hatani, Takeshi Kimura, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 EFFICIENT CARDIAC REGENERATION THERAPY BY CELL CYCLE ACTIVATION OF IPSC-DERIVED CARDIOMYOCYTES
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田善紀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた肥大型心筋症の病態モデル構築と新規治療法の探索
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田善紀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を用いた肥大型心筋症の病態モデル構築と新規治療法の探索
3. 学会等名 第18回再生医療学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Hatani
2. 発表標題 Efficient Purification of Human iPSC-derived Cardiomyocytes in a Large Scale Using a Synthetic MicroRNA Switch and Magnetic-activated Cell Sorting
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田善紀
2. 発表標題 iPS細胞の循環器領域での臨床応用に向けた研究
3. 学会等名 小倉ライブデモンストレーション(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Induction of cardiomyocyte maturation for biomedical applications
3. 学会等名 Technion-Kyoto Joint meeting(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Generation of mature cardiomyocytes from human pluripotent stem cells
3. 学会等名 12th Catholic International Stem Cell Symposium(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Cardiac regeneration using human iPSC derived cardiomyocytes
3. 学会等名 Forum of Regenerative Medicine in Taipei(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Generation of human pluripotent stem cell-derived mature cardiomyocytes for biomedical applications
3. 学会等名 15th Winter Brain & Heart Symposium 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田善紀
2. 発表標題 iPS細胞を用いた心疾患の新しい治療の開発
3. 学会等名 シンポジウム「iPS細胞がつくる未来の健康」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Hatani, Shunsuke Funakoshi, Thomas J. Deerinck, Eric A. Bushong, Takeshi Kimura, Shinya Yamanaka, Mark H. Ellisman, Masahiko Hoshijima, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Stably Expressed APEX2 Identifies T-tubules and Dyad Formation in Engrafted iPSC-derived Cardiomyocytes in a Mouse Model of Myocardial Infarction.
3. 学会等名 ISSCR 15th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takeshi Hatani, Shunsuke Funakoshi, Thomas J. Deerinck, Eric A. Bushong, Takeshi Kimura, Shinya Yamanaka, Mark H. Ellisman, Masahiko Hoshijima, Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Imaging iPSC-derived Cardiomyocytes Engrafted in a Mouse Model of Myocardial Infarction Using Stably Expressed APEX2.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 iPS-Cell-Derived Cardiomyocyte Disease Modeling.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshinori Yoshida
2. 発表標題 Elucidation of the mechanism of cardiomyocyte maturation using single cell transcriptome analysis.
3. 学会等名 ConBio2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Manabu Kasamoto
2. 発表標題 Cell Cycle Modification of iPSC-derived cardiomyocyte for Cardiac Cell Therapy.
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 心筋細胞増殖促進剤及びその利用	発明者 吉田善紀/羽溪健/笠 本学/舟越俊介	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-21729	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------