

令和 3 年 8 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04173

研究課題名(和文) 霊長類iPS細胞を利用した心筋再生研究

研究課題名(英文) Transplantation study of iPS cell-derived cardiomyocytes in non-human primates

研究代表者

柴 祐司 (Shiba, Yuji)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：70613503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：iPS細胞を用いた心筋梗塞治療の実用化に向けて以下の三つの課題に取り組んだ。  
1) 慢性心筋梗塞モデルにおける有効性の証明：自家移植を行うために6頭のカニクイザルからそれぞれiPS細胞を樹立した。iPS細胞から心筋細胞を作製し、凍結保存を行っている。2) 適切な免疫抑制プロトコルの確立：改良型ルシフェラーゼAkalucを遺伝子導入したiPS細胞株を樹立し、明瞭な発光イメージングが可能となった。  
3) 移植後不整脈のリスクコントロール：iPS細胞由来心室筋細胞をカニクイザル心筋梗塞モデルに移植し(n=5)、移植後不整脈は抑制できる傾向が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全は患者数、死亡率ともに高く、心臓移植以外の根本的治療の開発が必要である。多能性幹細胞(ES細胞またはiPS細胞)を用いた心筋再生治療が期待され、複数の研究機関で臨床試験が開始されている。しかし、この治療が標準的な治療として定着するためには多くの課題が残されている。本研究成果により、より有効で安全性の高い心筋再生治療の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：We performed three experiments itemized below to facilitate cardiac regeneration with iPS cell-derived cardiomyocytes (iPSC-CMs).

1) Autologous transplantation study of iPSC-CMs in chronic infarct model of non-human primates: We have generated iPS cell lines from six animals and generated cardiomyocytes. 2) Establishment of immunosuppression protocol following iPSC-CMs: We generated monkey iPS cell lines expressing AKaluc for bioluminescent imaging. 3) Transplantation study of iPSC-derived ventricular cardiomyocytes to control post-transplantation arrhythmia: We transplanted iPSC-ventricular CMs into 5 monkeys and found that the recipients tended to show less incidence of ventricular arrhythmia compared to those transplanted with iPSC-CMs

研究分野：循環器内科

キーワード：再生医療 多能性幹細胞 心不全

## 1. 研究開始当初の背景

心不全に対する心臓移植に代わる治療として、多能性幹細胞を用いた再生医療が期待されている。私たちは、ヒト ES 細胞由来心筋細胞を心筋梗塞モデル動物に移植することにより、グラフト心筋がホスト心筋と電氣的に結合し、心機能を改善することを世界で初めて明らかにするとともに (Shiba et al. Nature 2012)、霊長類を用いて同種 iPS 細胞由来心筋細胞移植の有効性を証明した (Shiba et al. Nature 2016)。しかし、この治療を実用化するためにいくつかの課題が残されており、本研究では、以下の三つの課題を解決する。

## 2. 研究の目的

### 1) 慢性心筋梗塞モデルにおける有効性の証明

これまでの多くの動物実験は急性心筋梗塞モデルを対象としており、慢性心筋梗塞モデルに対する有効性は証明されていない。しかし本治療法の実際の臨床応用は、標準的治療を行っても心機能の回復が不十分な慢性心筋梗塞患者から開始されることが想定される。心筋梗塞急性期と慢性期では病態が全く異なっており、慢性心筋梗塞モデルにおける有効性の証明が必要である。心筋梗塞急性期には時間的制約から自家細胞移植は不可能であるが、慢性期においては理論上自家心筋細胞移植が可能である。そこで、本研究では、カニクイザルに心筋梗塞を発症させ、12週間後の慢性期に同一個体から作製した iPS 細胞由来心筋細胞を移植することによって、治療効果と安全性を評価する。自己 iPS 細胞の使用は、免疫応答を誘発しないことから、移植細胞による腫瘍形成のリスクが懸念されているが、これまで自己 iPS 細胞由来心筋細胞を移植した際の細胞の長期生着を評価した研究はない。本研究は慢性心筋梗塞患者に対する治療効果の証明だけでなく、自家 iPS 細胞移植の可能性を開く極めて重要な研究である。

### 2) 適切な免疫抑制プロトコルの確立

iPS 細胞を用いた再生医療では、自己細胞を用いた自家移植が理想的である。しかし、自家移植では患者毎に GMP 基準の iPS 細胞を樹立し心筋細胞に分化させる必要があり膨大なコストが必要である。そこで、同種他家移植による iPS 細胞を用いた再生医療実現に向けて様々な研究がなされている。私たちは、MHC ホモ接合体のカニクイザルから iPS 細胞を樹立し、同一の MHC 型を含むヘテロ接合体サルに移植することにより (一方向性の) MHC 型一致モデルを確立し、iPS 細胞由来心筋細胞移植研究を行った。しかし、マイナー抗原の不一致と、MHC 型一方向性一致による NK 細胞活性化の問題が残り、MHC 型一致モデルにおいても免疫抑制剤の使用が不可欠であった。HLA 型を一致させない心臓移植においては、免疫抑制プロトコルの確立により良好な治療成績が得られ実用化されてきた経緯から、iPS 細胞由来心筋細胞移植においても、免疫抑制プロトコル確立は極めて重要である。免疫抑制剤プロトコルの確立はヒト由来細胞を動物モデルに移植する異種移植では不可能であり、同種移植モデルにおける評価が不可欠である。本研究では、ヒト iPS 細胞と同等の性質をもつ、カニクイザル iPS 細胞を用いて同種移植において適切な免疫抑制プロトコルを確立する。

### 3) 移植後不整脈のリスクコントロール

これまで多くの前臨床試験として、ヒト由来心筋細胞を小動物モデルに移植する検討が行われてきたが、これらの検討において移植後不整脈は問題とされていなかった。しかし、小動物の心拍数はヒトと比べて極めて速く、移植心筋細胞に起因する心室性不整脈が隠されていた可能性がある。我々はカニクイザル iPS 細胞を用いて同種心筋細胞移植を行い、移植後の心室性頻拍 (VT) の有意な増加を初めて明らかとした。移植後 VT は本治療の実用化に向けて大きな障害となり解決する必要がある。VT 発生の詳細なメカニズムは明らかとなっていないものの、この VT は移植 2 週から 4 週間後に好発し、時間経過とともに心拍数が遅くなり、やがて消失する。iPS 細胞由来心筋細胞には、心筋再生に必要な心室筋細胞だけでなく、ペースメーカー細胞が含まれていることが知られていることから、幼弱なペースメーカー細胞の混入が、移植後 VT の原因として示唆される。我々はトロント大学 Gordon Keller グループと共同で、ペースメーカー細胞を含まない心室筋細胞の誘導法を世界で初めて確立した。移植後 VT を解決するための動物モデルとして、ヒト由来細胞を動物モデルに移植する異種移植は、ホストとグラフトの心拍数の違いから、適切とはいえず、本研究では、カニクイザル心筋細胞をカニクイザル心筋梗塞モデルに同種他家移植することにより、移植後 VT の解決を目指す。そこで Keller グループと共同で、カニクイザル心室筋細胞を作製し、心筋梗塞を発症したカニクイザルに同種他家移植し不整脈発生が抑制できるか明らかとする。

### 3. 研究の方法

#### 1) 慢性心筋梗塞における有効性の証明

私たちは、カニクイザル急性心筋梗塞モデルに対して、iPS細胞由来心筋細胞同種他家移植を行い、細胞の生着および心機能の改善効果を確認した。本研究においても同じ方法で心筋梗塞の作製や心筋細胞移植、心機能・不整脈解析を行う。さらに5頭分のカニクイザルから線維芽細胞を採取し、未分化iPS細胞を樹立済みである。本研究では、まずこれらの未分化iPS細胞から、アクチビンA、BMP-4を使って心筋細胞を作製する。この心筋細胞作製プロトコールによって、ヒトおよびカニクイザルiPS細胞で安定的に心筋細胞が出来ることが分かっている。レシピエント一頭当たり $4 \times 10^8$ の心筋細胞を作製し、凍結保存する。

作製した心筋細胞と同一の個体であるカニクイザルに対して、開胸下で左前下行枝を結紮し3時間後に再灌流することにより心筋梗塞モデルを作製する。心筋梗塞発症12週間後に再度開胸し、解凍した $4 \times 10^8$ の心筋細胞を私たちが開発した細胞生着因子とともに梗塞部位および周辺部に直接注射により移植する(n=5)。また、コントロール動物としてvehicle移植(n=5)を行う。移植前と移植4週後、12週間後に心エコーおよび心臓CTによる心機能評価を心筋細胞移植動物、コントロール動物それぞれで行い、比較検討する。心筋細胞移植後の不整脈評価としてHolter心電図検査も行う。移植12週間後(心筋梗塞発症24週間後)に心臓を摘出し、グラフト心筋細胞の生着、拒絶反応と腫瘍形成の有無について組織学的に評価する。私たちは、蛍光CaセンサーGCaMPを用いて急性心筋梗塞モデルに心筋細胞を移植した場合には、グラフト心筋がホスト心筋と電気的に結合することを証明した。慢性心筋梗塞モデルにおいても同様に電気的結合が得られるか、3頭の動物を用いて検討を行う。平成29年度内に移植に必要な $4 \times 10^8$ の心筋細胞をそれぞれの動物ごとに作製し凍結保存するとともに、一頭目の動物実験を開始し、組織評価でグラフト心筋細胞の生着を確認する。グラフト心筋細胞の生着を確認後平成30年度に2頭目以降の移植実験を行う。本研究は信州大学研究室で作製した心筋細胞をサル飼育施設である(株)イナリサーチのスタッフとともに研究協力者である市村創(心臓血管外科医)が中心となってサルの手術および評価を行う。

#### 2) 適切な免疫抑制プロトコールの確立

iPS細胞を用いた再生医療の実用化には免疫拒絶反応のコントロールが重要である。ヒト由来細胞を動物モデルに移植する異種移植では免疫抑制プロトコールの確立は不可能であり、ヒトに近いモデルでの同種他家移植を用いた評価が必須である。私たちが行ったMHC型一致同種他家移植では、メチルプレドニゾロン(PSL)とタクロリムス(TAC)の投与によって、免疫拒絶反応は軽微で移植12週間後の心筋細胞の生着が確認できた。本研究では、同様の検討をMHC型不一致モデルにおいて行う。虚血再灌流モデルにより心筋梗塞を作製し、2週間後にカニクイザルiPS細胞由来心筋細胞を移植する。移植1日前より免疫抑制剤の投与を行う。免疫抑制剤のプロトコールとして、PSL+TACまたはPSL+TAC+Mycophenolate mofetil(MMF)、PSL+TAC+Abatacept(CTLA4-Ig)を投与し、細胞移植4週間後の移植心筋細胞の生着と免疫拒絶反応について組織学的に評価する。次に最も効率よく心筋細胞の生着が確認されたプロトコールを用いて心室筋細胞を移植し、12週間経過観察することにより長期の心筋グラフトの生着を確認する。

本研究は研究協力者である門田真が主体となって行う。

信州大学およびトロント大学で作製した心筋細胞または心室筋細胞を凍結保存し、(株)イナリサーチで飼育されているカニクイザルに対して、獣医師を含むイナリサーチスタッフとともに開胸術を行う。飼育管理および免疫抑制剤投与はイナリサーチに委託する。平成29年度内に移植に必要な心筋細胞と心室筋細胞の凍結ストックを全て準備し、これらのMHC型を確認する。さらにレシピエント動物のMHC型スクリーニングを行い、ドナー細胞とMHC型の異なるカニクイザル12匹を同定する。平成30年度から実際の移植実験を行う。12頭のカニクイザルに心筋梗塞モデルを作製し、それぞれの治療群に対してまず3頭的心筋細胞を移植し、4週間後に組織評価を行う。最も効率よく生着した免疫抑制プロトコールを用いて心室筋細胞を移植し(n=3)、12週間後の細胞生着を確認する。この3頭については、3)移植後不整脈のリスクコントロール実験の動物としても利用する。

#### 3) 移植後不整脈のリスクコントロール

私たちは、カニクイザルiPS細胞から心筋細胞を作製し、カニクイザル心筋梗塞モデルに移植したところ、心室性頻拍(VT)が有意に増加することを世界で初めて明らかとした。

心筋梗塞発症2週間後に心筋細胞移植を行った場合、VTは移植後2週間後に最も好発し、以後漸減する。さらにVT時の心拍数も移植後時間経過とともに遅くなることが明らかとなっている。これらの出現パターンは、移植後VT発症のメカニズムが心筋細胞に含まれる未熟なペースメーカー細胞による異所性ペーシングであることを示唆している。iPS細胞由来心筋細胞には心筋再生に必要な心室筋細胞だけでなく、ペースメーカー細胞が混入することが知られているが、心室筋細胞だけを特異的に誘導する方法は知られていなかった。私たちは、トロント大学Gordon Kellerグループと合同で心室筋細胞のみを特異的に誘導する技術を開発した。さらにトロント大学では3Lのリアクタータンクを用いて $10^9$ 単位の心室筋細胞を大量培養することが可能であ

る。本研究では、信州大学で樹立した未分化カニクイザル iPS 細胞をトロント大学で心室筋細胞に分化させ、凍結保存した上で信州大学に輸送する。次に、虚血再灌流により心筋梗塞を作製し 2 週間後に  $4 \times 10^8$  の心筋細胞を同種他家移植する。2) の実験で得られた最適な免疫抑制プロトコルで細胞移植後 12 週間の経過観察を行い、Holter 心電図により評価を行う。同じプロトコルでペースメーカー細胞を含む心筋細胞を移植した場合と比較して、移植後不整脈が抑制できるか検討する。本研究は研究協力者である門田真と市村創が主体となってイナリサーチスタッフと共に進行。平成 29 年度内にカニクイザル未分化 iPS 細胞をトロント大学に送り、心室筋細胞の作製を行う。平成 30 年度以降合計 5 頭の動物に実際の移植実験を行う。

#### 4. 研究成果

##### 1) 慢性心筋梗塞における有効性の証明

6 頭のカニクイザルからそれぞれ iPS 細胞株を作製し、多能性等の品質チェックを行った。それぞれの iPS 細胞株に GCaMP 遺伝子等のマーカー遺伝子を導入し、移植用心筋細胞を作製し、凍結保存した。レシピエント動物に対して、左前下行枝の虚血再灌流モデルによる心筋梗塞を作製し、1 2 週間後の慢性期に細胞またはコントロール移植を行った (2021 年 6 月 14 日時点で N=2)。今後、移植後の心機能評価、不整脈評価、細胞の生着評価を行っていく予定である。

##### 2) 適切な免疫抑制プロトコルの確立

同種移植モデルにおける心筋細胞移植後の免疫抑制剤プロトコルの開発を行った。貴重なカニクイザルの使用数を削減するために、in vivo の発光イメージングの開発を目指した。改良型 Luciferase である Akaluc 遺伝子を、CRISPR-Cas9 を用いてカニクイザル iPS 細胞株の AAVS1 領域特異的に導入した。遺伝子改変 iPS 細胞株は基質である Akalumine 投与下で強く発光した。

##### 3) 移植後不整脈のリスクコントロール

ヒト iPS 細胞より、心筋細胞および心室筋細胞を作製した。レシピエント動物 15 頭に対して心筋梗塞モデルを作製し、2 週間後に心筋細胞 (N=5)、心室筋細胞 (N=5)、vehicle (N=5) を移植した。いずれの群においても、これまでの報告と比較して移植後不整脈の発生頻度は少なかった。心臓 CT における心機能評価では、心筋細胞移植動物および心室筋細胞移植動物において、Vehicle 動物と比較して、有意に心機能が改善した。12 週間後の組織検査においては、従来よりも少ない心筋グラフトの生着が確認された。今後移植細胞数を増やして同様の検討を行う。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kadota Shin, Shiba Yuji  | 4. 巻<br>21                |
| 2. 論文標題<br>Pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte transplantation for heart disease treatment.  | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Curr Cardiol Rep.  | 6. 最初と最後の頁<br>73          |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s11886-019-1171-3   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Ichimura Hajime, Shiba Yuji  | 4. 巻<br>81                |
| 2. 論文標題<br>Recent Progress Using Pluripotent Stem Cells for Cardiac Regenerative Therapy   | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>Circulation Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>929 ~ 935   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1253/circj.CJ-17-0400  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Ogasawara Tatsuki, Okano Satomi, Ichimura Hajime, Kadota Shin, Tanaka Yuki, Minami Itsunari, Uesugi Motonari, Wada Yuko, Saito Naoto, Okada Kenji, Kuwahara Koichiro, Shiba Yuji | 4. 巻<br>7                 |
| 2. 論文標題<br>Impact of extracellular matrix on engraftment and maturation of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in a rat myocardial infarct model                                  | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>8630        |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41598-017-09217-x  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Kadota Shin, Shiba Naoko, Shiba Yuji   | 4. 巻<br>81                |
| 2. 論文標題<br>Cardiac Sodium Channel Disease Modeling Using Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells  | 5. 発行年<br>2017年           |
| 3. 雑誌名<br>Circulation Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>1764 ~ 1765 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1253/circj.CJ-17-1134  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Okano Satomi, Shiba Yuji  | 4. 巻<br>42              |
| 2. 論文標題<br>Therapeutic Potential of Pluripotent Stem Cells for Cardiac Repair after Myocardial Infarction | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin  | 6. 最初と最後の頁<br>524 ~ 530 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b18-00257   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Ichimura Hajime, Kadota Shin, Kashihara Toshihide, Yamada Mitsuhiro, Ito Kuniaki, Kobayashi Hideki, Tanaka Yuki, Shiba Naoko, Chuma Shinichiro, Tohyama Shugo, Seto Tatsuchiro, Okada Kenji, Kuwahara Koichiro, Shiba Yuji | 4. 巻<br>10          |
| 2. 論文標題<br>Increased predominance of the matured ventricular subtype in embryonic stem cell-derived cardiomyocytes in vivo   | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>11883 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-020-68373-9   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kadota Shin, Tanaka Yuki, Shiba Yuji             | 4. 巻<br>76              |
| 2. 論文標題<br>Heart regeneration using pluripotent stem cells | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Cardiology                            | 6. 最初と最後の頁<br>459 ~ 463 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jjcc.2020.03.013     | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Shiba Yuji   | 4. 巻<br>84                |
| 2. 論文標題<br>Pluripotent Stem Cells for Cardiac Regeneration Current Status, Challenges, and Future Perspectives | 5. 発行年<br>2020年           |
| 3. 雑誌名<br>Circulation Journal  | 6. 最初と最後の頁<br>2129 ~ 2135 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1253/circj.CJ-20-0755   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 23件 / うち国際学会 12件）

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

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>柴 祐司                         |
| 2. 発表標題<br>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<br>第67回日本心臓病学会学術集会（招待講演）        |
| 4. 発表年<br>2019年                         |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柴 祐司                                |
| 2. 発表標題<br>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<br>Cell & Gene Therapy Asia 2019（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

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

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

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shiba Yuji   |
| 2. 発表標題<br>iPS/ES cells and cardiomyocyte regeneration.                     |
| 3. 学会等名<br>The 11th Oriental Congress of Cardiology, Shanghai (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shiba Yuji  |
| 2. 発表標題<br>Allogeneic iPS-derived cardiomyocytes in primate models.                                      |
| 3. 学会等名<br>14th Symposium on stem cell therapy and cardiovascular innovations 2017, Madrid (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shiba Yuji  |
| 2. 発表標題<br>Allogeneic transplantation study of iPS cell-derived cardiomyocytes in non-human primates.  |
| 3. 学会等名<br>7th NHLBI Symposium on Cardiovascular Regenerative Medicine, Washington, D.C. (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2017年  |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shiba Yuji   |
| 2. 発表標題<br>Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate heart. |
| 3. 学会等名<br>CiRA 2017 International Symposium (招待講演) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shiba Yuji   |
| 2. 発表標題<br>Preclinical Transplantation sutudy of pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for cardiac repair. |
| 3. 学会等名<br>International Forum on Medical Innovation of Cell & Bio Therapy 2017, Seoul (招待講演) (国際学会)              |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Shiba Yuji   |
| 2. 発表標題<br>Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate heart. |
| 3. 学会等名<br>Joint meeting of Coronary Revascularization, Korea Busan (招待講演) (国際学会)                   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shiba Yuji  |
| 2. 発表標題<br>Extraceellular Matrix and Cell Transplantation.                                 |
| 3. 学会等名<br>The 12th Asia Pacific Heart Rhythm Socirty Scientific Session, 台湾 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>柴 祐司                  |
| 2. 発表標題<br>霊長類iPS細胞を用いた心筋再生療法の開発 |
| 3. 学会等名<br>第17回日本再生医療学会総会（招待講演）  |
| 4. 発表年<br>2018年                  |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>柴 祐司                  |
| 2. 発表標題<br>霊長類iPS細胞を用いた心筋梗塞治療の開発 |
| 3. 学会等名<br>第22回日本心不全学会（招待講演）     |
| 4. 発表年<br>2018年                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Shiba Yuji  |
| 2. 発表標題<br>Preclinical transplantation study of iPS cell-derived cardiomyocytes in simian myocardial infarction model. |
| 3. 学会等名<br>The 5th NIH PCTC Cardiovascular Bioengineering Symposium, Sydney, Australia（招待講演）（国際学会）                     |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>柴 祐司                 |
| 2. 発表標題<br>心筋再生療法の開発            |
| 3. 学会等名<br>第18回日本再生医療学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2019年                 |

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

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

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>柴 祐司  |
| 2. 発表標題<br>Cardiac Regeneration with Pluripotent Stem Cells : A New Paradigm |
| 3. 学会等名<br>第84回日本循環器学会学術集会（招待講演）   |
| 4. 発表年<br>2020年  |

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

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

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

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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|