

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09241

研究課題名(和文) 低体温循環停止における「人工冬眠」併用による効率的な臓器保護法の開発

研究課題名(英文) Development of efficient organ protection during deep hypothermic circulatory arrest based on "artificial hibernation"

研究代表者

川東 正英 (Kawatou, Masahide)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00837700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ラット低体温循環停止モデルの予備実験として、理化学研究所にて開発された(Takahashi, Nature 2020)人工冬眠誘発マウスを用いて、体温調節および下行大動脈遮断処理を行ったところ、人工冬眠によって通常体温においても急性腎障害が有意に抑制されることを見出した。このことは人工冬眠の誘発が大血管手術時の臓器保護に働き得ることの基礎的エビデンスを示すものである。さらにヒトiPS細胞から分化誘導した心血管系細胞を用いて、種々の心臓構成細胞を含む「iPSミニ心臓」の作成方法を確立した。このミニ心臓を用いて心機能を高感度に測定するためのOrgan-on-a-Chipを用いた測定系を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は我々の有する外科学的知識および手技、さらに人工冬眠というユニークな研究領域の知見を融合した、学際的研究である。基盤技術についてはすでに本研究連携体制において有しているため、これらの技術融合にて画期的かつ迅速に研究成果を得ることが出来た。すなわち本研究は臨床と最先端の基礎研究を有機的に結び付けるトランスレーショナル・リサーチ(橋渡し研究)の好例として位置づけられる。また本研究成果および今後の発展により、再生臓器の長期ストックや重症患者の搬送などの“次世代の低代謝医療”実現への道が開かれる可能性もある。

研究成果の概要(英文)：As a preliminary study, we conducted descending aortic clamping and body temperature regulation on a artificial hibernation-inducible mouse model from RIKEN (Takahashi, Nature 2020) and found that the induction of hibernation significantly attenuated acute renal injury in normal body temperature. This finding indicates the evidence of basic science that the induction of hibernation can protect organs during aortic surgeries. We also established a method to generate iPS cell-derived cardiac microtissues from various cardiac cells differentiated from iPS cells and generated a Organ-on-a-chip system which can recapitulate the cardiac tissue function.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：人工冬眠 iPS細胞 大血管手術

(1) 研究開始当初の背景

超低体温循環停止法 (deep hypothermic circulatory arrest; DHCA)は、小児心臓外科では 1950 年代から、大動脈外科でも 1970 年代から使用され、弓部大動脈再建等の際に広く用いられている。再建時に不可欠な循環停止の際に、全身を低体温にすることで代謝を抑制し、全身臓器の保護と血流遮断時間の延長を図るのが DHCA の目的である。報告によれば (Griep, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013)、低体温 (20)では常温に比べて脳の虚血許容時間が 6 倍程度に延長するとされる、現在では欠くことのできない極めて重要な手法であると言える。

一方、DHCA の短所として、血小板機能低下などにより術中術後の出血傾向を増悪させる可能性があることが挙げられる (重田, 日心血外会誌 2004 など)。また、腎臓・肝臓など虚血に弱い臓器においては、術後機能不全を来すリスクが指摘されている (急性腎不全: 22-46%, 肝不全: 18-39%) (Weiss, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011)。これらの結果は、現状の低体温法では、特に全身合併症を有するなどのハイリスク症例においては、十分な臓器保護を必ずしも得ることが出来ない可能性を示唆している。

リスヤクマなどの冬眠動物は「冬眠」という可逆的な低代謝状態に入ることによって基礎代謝が正常時の 1~25%にまで低下し、エネルギー消費を節約することで冬期や飢餓を乗り越える。体温低下に則した酵素反応速度および代謝の低下 (ファントホッフの法則; Q10 則に従う) は広く知られているが、冬眠動物では、ファントホッフの法則で予測される代謝低下をはるかに上回る低代謝状態を可能にする「能動的低代謝」とよばれるメカニズムを内在しており、そのことが長期 (日~週単位) の低体温・低代謝状態の維持を可能にしていると考えられている。このメカニズムは非冬眠動物においては起こらないと考えられてきたが、サル的一种が冬眠をすることが報告されたことにより (Dausmann, *Nature* 2004)、ヒトでも「能動的低代謝」=「人工冬眠」を誘導することで、基礎代謝を大幅に下げることにより、さまざまな疾患を治療あるいは管理できるのではないかと考えられるようになった。

(2) 研究の目的

本研究の目的は、これまで心臓血管外科医が十分着想・検討しなかった、低体温と人工冬眠導入の併用による、低合併症かつ効果の高い臓器保護法に関して検討することである。

研究分担者である理化学研究所の砂川は、冬眠はしないものの「休眠」と言われる短い (数十分~数時間) 能動的低代謝を行うことが古くから知られているマウスにおいて、基礎代謝評価の数値モデルを作成することにより、客観的で安定した休眠判定を可能とした (Sunagawa, *Sci Rep* 2016)。一方、京都大学心臓血管外科ではこれまで、ラット人工心肺モデルを用いて、人工心肺に関連する肺障害や腎障害の評価および治療法の探索を行ってきた (Funamoto, *Ann Thorac Surg* 2016; Taki, *J Thorac*

Cardiovasc Surg 2017; Hirao, *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017)。現在ではこれを発展させた、低体温循環停止モデルも確立している。ここで我々は、このラット低体温循環停止モデルを用いて、前述の能動的低代謝を低体温循環停止下において再現しうる方法について、数理モデルにより検討・評価することで、「能動的低代謝導入によって効果的な術中の臓器保護を得られるか」という学術的「問い」に答え得る、と考えた。また、私たちは近年、ヒト iPS 細胞からの心臓構成細胞分化誘導技術および三次元ミニ心臓モデルである「心臓組織シート」を作製する技術を開発し (Masumoto, *Sci Rep* 2014)、研究代表者の川東は本モデルによる不整脈などの病態を再現することに成功した (Kawatou, *Nat Commun* 2017)。このミニ心臓モデルを用いることで、ラット低体温循環停止モデルにて得られた知見をヒトに外挿し、臨床応用につなげ得ると考えた

(3) 研究の方法

マウスにおける能動的低代謝誘導方法の開発

ラット人工心肺を用いた低体温循環停止モデル実験の予備検討のため、同じく非冬眠動物であるマウスに対して特定の神経刺激を誘導しうるモデルマウスを開発し、低代謝誘導を体温・代謝機能測定などにより確認する。

能動的低代謝誘導マウスにおける虚血モデル作製および臓器障害評価

上記により確立した、低体温循環停止を模した下行大動脈遮断マウスにおいて、正常体温および低体温条件における臓器障害を検討し、低代謝誘導による虚血に対する臓器保護効果を確認する。それぞれの群における血液・臓器 (腎臓など) を採取し、病理学的および生化学的評価により各臓器の組織レベルでの障害の程度を評価し比較する。マウス臓器虚血モデルはマウスに対する人工呼吸管理下に左側開胸を行い、第3枝分岐直後の胸部下行大動脈を遮断することにより作製する。また体温を調節するために、既報に従いモーター動力による低体温チャンバーを作製し、マウスの体温を超低温 (18) まで調節する。

ヒト iPS 細胞由来ミニ心臓モデルに対する同定化合物の能動的低代謝誘導効果の検討

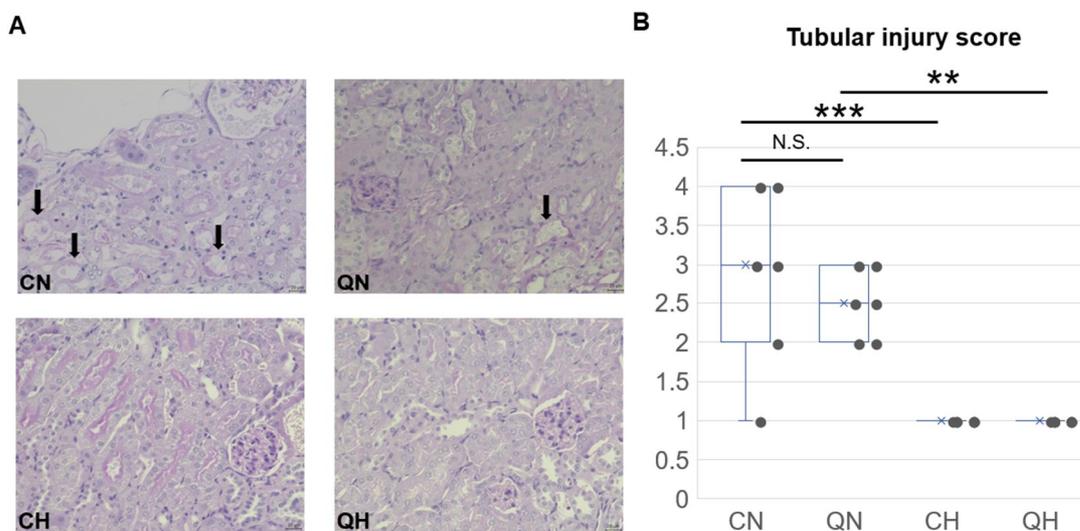
単層高密度培養法により、ヒト iPS 細胞から心臓構成細胞群を分化誘導し、温度感受性培養皿を用いて心臓組織シートを作製する (Masumoto, *Sci Rep* 2014)。この心臓組織シートの各代謝条件における心機能評価系を確立する。

(4) 研究成果

まず我々は、ラット低体温循環停止モデルに対する種々の検討を行うための予備実験として、マウス臓器虚血モデルを作成し、腎臓・肝臓をはじめとした主要臓器の各体温・各虚血時間における臓器障害レベルおよび虚血再灌流障害レベルを組織学的に検討した。これらの結果、短時間の臓器虚血のみでは主要臓器には体温に関わらず障害が生じにくいことが認められた一方、2-3時間以上の虚血再灌流時においては特に体温が高い状況において間質浮腫および出血を伴う多臓器障害が認められることがわかった。これらの臓器障害は、低体温において抑えられることも同時に認められた。さらに我々は、

その臓器保護効果が人工冬眠誘発にも同様に得られるか検討するにあたって、麻酔の影響による体温の低下、代謝抑制効果を排除するため、鎮痛剤のみ投与時で同様の虚血再灌流処理を行った。その結果、麻酔処置時と同様に、体温が高い状況において間質浮腫および出血を伴う多臓器障害が認められること、およびこれらの臓器障害は、低体温において抑えられることを確認した。これらの結果を受けて、人工冬眠誘発マウスにおける臓器保護効果を検討するため、理化学研究所にて開発された (Takahashi, *Nature* 2020) 人工冬眠誘発マウスの受け入れを開始し、同様の体温処理および下行大動脈遮断処理を行ったところ、人工冬眠誘発マウスにおいては通常体温においても、急性腎障害が有意に抑制されることを腎臓における組織学的検討および複数の腎障害バイオマーカーにより確認した (図1)。このことは「能動的低代謝」=「人工冬眠」の誘発が、大血管手術時の臓器保護に働き得ることの基礎研究的エビデンスを示すものである。

さらにヒト iPS 細胞から分化誘導した心血管系細胞を用いて、種々の心臓構成細胞を含む「iPS ミニ心臓」の作成方法を確立した。また、このミニ心臓を用いて心機能を高感度で測定するための Organ-on-a-Chip を用いた測定系を確立し、論文発表した (Abulaiti, *Sci Rep* 2020)。



(図1：腎臓における低代謝誘導による臓器保護効果)

CN：低代謝非誘導・正常体温、QN：低代謝誘導・正常体温、CH：低代謝非誘導・低体温、QH：低代謝誘導・低体温

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23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 Murata Kozue, Ikegawa Masaya, Minatoya Kenji, Masumoto Hidetoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Strategies for immune regulation in iPS cell-based cardiac regenerative medicine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	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) 10.1186/s41232-020-00145-4	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 Yamazaki Kazuhiro, Minakata Kenji, Nakane Takeichiro, Kinoshita Hideyuki, Tanizawa Kiminobu, Sumiyoshi Shinji, Sato Hiroki, Minatoya Kenji, Sakata Ryuzo	4. 巻 69
2. 論文標題 A rare case of primary angiosarcoma of the anterior mediastinum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 766 ~ 769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-020-01551-8	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 Yamazaki Kazuhiro, Minatoya Kenji, Sakamoto Kazuhisa, Kitagori Koji, Okuda Masanori, Murakami Kosaku	4. 巻 35
2. 論文標題 Hypothermic circulatory arrest for aortic dissection with cryoglobulinemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 3169 ~ 3172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jocs.14908	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 Yamazaki Kazuhiro, Minakata Kenji, Sakamoto Kazuhisa, Sakai Jiro, Ide Yujiro, Kawatou Masahide, Kanemitsu Hideo, Ikeda Tadashi, Minatoya Kenji, Sakata Ryuzo	4. 巻 6
2. 論文標題 A case of aggressive aortic prosthetic valve endocarditis aggressive caused by Staphylococcus lugdunensis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surgical Case Reports	6. 最初と最後の頁 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-020-01062-x	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 Osada Hiroaki, Kawatou Masahide, Takeda Masafumi, Jo Jun-ichiro, Murakami Takashi, Tabata Yasuhiko, Minatoya Kenji, Yamashita Jun K., Masumoto Hidetoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Accuracy of spiked cell counting methods for designing a pre-clinical tumorigenicity study model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e04423 ~ e04423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e04423	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 Nagasawa Atsushi, Masumoto Hidetoshi, Yanagi Shigeki, Kanemitsu Naoki, Ikeda Tadashi, Tabata Yasuhiko, Minatoya Kenji	4. 巻 68
2. 論文標題 Basic fibroblast growth factor attenuates left-ventricular remodeling following surgical ventricular restoration in a rat ischemic cardiomyopathy model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 311 ~ 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-019-01187-3	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 Abulaiti Mosh, Yalikun Yaxiaer, Murata Kozue, Sato Asako, Sami Mustafa M., Sasaki Yuko, Fujiwara Yasue, Minatoya Kenji, Shiba Yuji, Tanaka Yo, Masumoto Hidetoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Establishment of a heart-on-a-chip microdevice based on human iPS cells for the evaluation of human heart tissue function	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-76062-w	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 Yamazaki Kazuhiro, Minakata Kenji, Nakane Takeichiro, Kawatou Masahide, Minatoya Kenji, Sakata Ryuzo	4. 巻 36
2. 論文標題 Thyroid storm after mitral valve repair in a patient with Becker muscular dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 739 ~ 742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jocs.15245	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 Itonaga Tatsuya, Hirao Shingo, Yamazaki Kazuhiro, Ikeda Tadashi, Minatoya Kenji, Masumoto Hidetoshi	4. 巻 68
2. 論文標題 The N-terminal lectin-like domain of thrombomodulin reduces acute lung injury without anticoagulant effects in a rat cardiopulmonary bypass model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 785 ~ 792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-020-01292-8	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 Takai Fumie, Takeda Takahide, Yamazaki Kazuhiro, Ikeda Tadashi, Hyon Suong-Hyu, Minatoya Kenji, Masumoto Hidetoshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Management of retrosternal adhesion after median sternotomy by controlling degradation speed of a dextran and -poly (l-lysine)-based biocompatible glue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 793 ~ 800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-020-01297-3	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 Nishio Hiroomi, Minatoya Kenji, Masumoto Hidetoshi	4. 巻 159
2. 論文標題 A Rabbit Venous Interposition Model Mimicking Revascularization Surgery using Vein Grafts to Assess Intimal Hyperplasia under Arterial Blood Pressure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	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) 10.3791/60931	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 Nakane Takeichiro, Abulaiti Moshah, Sasaki Yuko, Kowalski William J., Keller Bradley B., Masumoto Hidetoshi	4. 巻 160
2. 論文標題 Preparation of Mesh-Shaped Engineered Cardiac Tissues Derived from Human iPS Cells for In Vivo Myocardial Repair	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	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) 10.3791/61246	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 Osada Hiroaki, Ho Wen-Jin, Yamashita Hideki, Yamazaki Kazuhiro, Ikeda Tadashi, Minatoya Kenji, Masumoto Hidetoshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Novel device prototyping for endoscopic cell sheet transplantation using a three-dimensional printed simulator	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 258 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2020.10.007	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 Takahashi Tohru M., Sunagawa Genshiro A., Soya Shingo, Abe Manabu, Sakurai Katsuyasu, Ishikawa Kiyomi, Yanagisawa Masashi, Hama Hiroshi, Hasegawa Emi, Miyawaki Atsushi, Sakimura Kenji, Takahashi Masayo, Sakurai Takeshi	4. 巻 583
2. 論文標題 A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 109 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-020-2163-6	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 金光 ひでお, 湊谷 謙司.	4. 巻 73(10)
2. 論文標題 腹部臓器虚血を伴う大動脈解離と周術期管理	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 胸部外科	6. 最初と最後の頁 783-788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 工藤 雅文, 山崎 和裕, 境 次郎, 川東 正英, 坂本 和久, 福嶋 崇志, 山本 涼, 井出 雄二郎, 金光 ひでお, 池田 義, 湊谷 謙司	4. 巻 73(11)
2. 論文標題 大動脈基部拡大と二尖弁を伴うStanford A型急性大動脈解離に対する自己弁温存基部再建術の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 胸部外科	6. 最初と最後の頁 936-939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takai F, Takeda T, Yamazaki K, Ikeda T, Hyon SH, Minatoya K, Masumoto H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Management of retrosternal adhesion after median sternotomy by controlling degradation speed of a dextran and -poly (L-lysine)-based biocompatible glue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg	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) 10.1007/s11748-020-01297-3	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 Itonaga T, Hirao S, Yamazaki K, Ikeda T, Minatoya K, Masumoto H.	4. 巻 -
2. 論文標題 The N-terminal lectin-like domain of thrombomodulin reduces acute lung injury without anticoagulant effects in a rat cardiopulmonary bypass model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg	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) 10.1007/s11748-020-01292-8	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 Katada Y, Nakagawa S, Nishimura A, Sato YK, Taue H, Matsumura K, Yamazaki K, Minakata K, Yano I, Omura T, Imai S, Yonezawa A, Sato Y, Nakagawa T, Minatoya K, Matsubara K.	4. 巻 75(4)
2. 論文標題 Effects of fasting on warfarin sensitivity index in patients undergoing cardiovascular surgery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Clin Pharmacol	6. 最初と最後の頁 561-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00228-018-2592-4	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 Nishio H, Masumoto H, Sakamoto K, Yamazaki K, Ikeda T, Minatoya K.	4. 巻 157(6)
2. 論文標題 MicroRNA-145-loaded poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles attenuate venous intimal hyperplasia in a rabbit model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 2242-2251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2018.08.115	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 Ueyama K, Miyahara S, Ide Y, Sakamoto K, Kanemitsu H, Yamazaki K, Ikeda T, Aoyama A, Date H, Minatoya K.	4. 巻 48(2)
2. 論文標題 On-pump beating CABG concomitant with bilateral living-donor lobar lung transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heart Lung	6. 最初と最後の頁 166-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrtlng.2018.08.008	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 Nagasawa A, Masumoto H, Yanagi S, Kanemitsu N, Ikeda T, Tabata Y, Minatoya K.	4. 巻 68(4)
2. 論文標題 Basic fibroblast growth factor attenuates left-ventricular remodeling following surgical ventricular restoration in a rat ischemic cardiomyopathy model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gen Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 311-318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-019-01187-3	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 Dwenger M, Kowalski WJ, Ye F, Yuan F, Tinney JP, Setozaki S, Nakane T, Masumoto H, Campbell P, Guido W, Keller BB.	4. 巻 10
2. 論文標題 Chronic optical pacing conditioning of h-iPSC engineered cardiac tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Tissue Eng	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) 10.1177/2041731419841748	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

〔学会発表〕 計44件（うち招待講演 4件／うち国際学会 11件）

1. 発表者名 山崎 和裕, 湊谷 謙司, 金光 ひでお, 武田 崇秀, 川東 正英, 坂本 和久, 熊谷 基之, 境 次郎, 木村 崇暢, 牧浦 琢朗, 井出 雄二郎, 池田 義, 田崎 淳一, 木下 秀之, 木村 剛
2. 発表標題 当院における高安動脈炎に対する心・大動脈外科治療、30年の成績
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 山崎 和裕
2. 発表標題 肺疾患を合併する感染症心内膜炎 Discussantの立場から
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 Masumoto H.
2. 発表標題 Heart Failure Treatment Using Engineered 3D Cardiac Sheets
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 工藤 雅文, 山崎 和裕, 金光 ひでお, 武田 崇秀, 坂本 和久, 川東 正英, 境 次郎, 山本 涼, 福嶋 崇志, 井出 雄二郎, 池田 義, 湊谷 謙司
2. 発表標題 結合織疾患における胸腹部大動脈人工血管置換術
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 和久, 湊谷 謙司, 山崎 和裕, 金光 ひでお, 武田 崇秀, 川東 正英, 境 次郎, 工藤 雅文, 井出 雄二郎, 池田 義
2. 発表標題 SIRCアプローチによる胸腹部大動脈置換術におけるcryoablationによる肋間神経ブロックの有用性
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 和裕, 湊谷 謙司, 金光 ひでお, 川東 正英, 坂本 和久, 境 次郎, 工藤 雅文, 福嶋 崇志, 武田 崇秀, 井出 雄二郎, 池田 義
2. 発表標題 当科における基部再建術10年の成績
3. 学会等名 第50回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 和久, 湊谷 謙司, 山崎 和裕, 金光 ひでお, 武田 崇秀, 川東 正英, 境 次郎, 辻 崇, 工藤 雅文, 福嶋 崇志, 田崎 淳一, 井出 雄二郎, 池田 義
2. 発表標題 大動脈リモデリング、遠隔成績から考える慢性B型解離に対するTEVARの妥当性
3. 学会等名 第50回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 金光 ひでお, 湊谷 謙司, 山崎 和裕, 川東 正英, 武田 崇秀, 境 次郎, 坂本 和久, 工藤 雅文, 福嶋 崇志, 井出 雄二郎, 池田 義
2. 発表標題 急性大動脈解離に対する中枢側吻合-Proximal Stepwise Techniqueの有用性
3. 学会等名 第50回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 境 次郎, 湊谷 謙司, 福嶋 崇志, 工藤 雅文, 川東 正英, 坂本 和久, 井出 雄二郎, 金光 ひでお, 山崎 和裕, 池田 義
2. 発表標題 順行性選択的脳灌流を併用した胸部大動脈手術における脳梗塞の発生率：前向き観察研究
3. 学会等名 第50回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 升本 英利
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体を用いた新たな重症心不全治療法
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 升本 英利
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体を用いた心不全治療法の開発
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長田 裕明, 升本 英利, 川東 正英, 山崎 和裕, 池田 義, 湊谷 謙司
2. 発表標題 臨床グレードヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体移植によるラット心筋梗塞モデル心機能回復効果の検討
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 和久, 湊谷 謙司, 山崎 和裕, 金光 ひでお, 升本 英利, 武田 崇秀, 川東 正英, 熊谷 基之, 境 次郎, 辻 崇, 木村 崇暢, 牧浦 琢朗, 井出 雄二郎, 池田 義
2. 発表標題 広範囲胸部下行、胸腹部置換術における3D CTを用いた標的肋間動脈の同定、再建
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 境 次郎, 湊谷 謙司, 山崎 和裕, 金光 ひでお, 川東 正英, 坂本 和久, 武田 崇秀, 熊谷 基之, 辻 崇, 木村 崇暢, 牧浦 琢朗, 井出 雄二郎, 池田 義
2. 発表標題 自己弁温存基部置換術後、遠隔期のバルサルバグラフトのgeometryの変化
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻 崇, 新谷 祈, 石田 瑞樹, 蕪澤 崇, 梶田 遼, Patrick Bruneval, 植田 初江, 升本 英利, 湊谷 謙司, 池川 雅哉
2. 発表標題 J2N-k/ハムスター拡張型心筋症モデルにおけるバイオマーカー探索および病態解明に向けたMALDIイメージング質量分析およびショットガンプロテオミクスの併用
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 和裕, 湊谷 謙司, 金光 ひでお, 武田 崇秀, 坂本 和久, 川東 正英, 熊谷 基之, 境 次郎, 辻 崇, 牧浦 琢朗, 木村 崇暢, 井出 雄二郎, 池田 義
2. 発表標題 高度心不全をともなう機能性僧帽弁逆流に対する両乳頭筋間縫縮術
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 境 次郎, 山崎 和裕, 金光 ひでお, 坂本 和久, 川東 正英, 工藤 雅文, 福嶋 崇志, 井出 雄二郎, 池田 義, 湊谷 謙司
2. 発表標題 TEVER後の外科手術による再治療の治療成績
3. 学会等名 第48回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 和裕, 湊谷 謙司, 金光 ひでお, 武田 崇秀, 川東 正英, 坂本 和久, 熊谷 基之, 境 次郎, 木村 崇暢, 井出 雄二郎, 池田 義
2. 発表標題 高安動脈炎に対する血管外科治療
3. 学会等名 第48回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長田 裕明, 升本 英利, 川東 正英, 湊谷 謙司
2. 発表標題 臨床グレードヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体による心不全治療効果の検討
3. 学会等名 第10回DDS再生医療研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kudo M, Yamazaki K, Kanemitsu H, Takeda T, Sakamoto K, Kawatou M, Sakai J, Yamamoto R, Fukushima T, Ide Y, Ikeda T, Minatoya K
2. 発表標題 Open Aortic Replacement for Choronic Type B Dissection after Thoracic Endovascular Aortic Repair
3. 学会等名 ASCVTS2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masumoto H.
2. 発表標題 Cardiovascular Regenerative Medicine Supported By Biomaterials And Drug Delivery System
3. 学会等名 Controlled Release Society Virtual Annual Meeting 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osada H, Masumoto H, Kawatou M, Ikeda T, Tabata Y, Minatoya K, Yamashita JK.
2. 発表標題 Transplantation of clinical-grade human induced pluripotent stem cell derived cardiac tissues contributes to functional recovery in a rat myocardial infarction model.
3. 学会等名 European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Osada H, Masumoto H, Kawatou M, Ikeda T, Tabata Y, Minatoya K.
2. 発表標題 Therapeutic Potential of Clinical Grade Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiac Tissues for a Rat Myocardial Infarction Model
3. 学会等名 AHA2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 升本 英利
2. 発表標題 疾患・再生研究における多様なモデル生物~大型動物から魚類まで~
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 村田 梢, Moshā Abulaiti, 佐藤 麻子, 佐々木 裕子, 柴 祐司, 田中 陽, 升本 英利
2. 発表標題 ヒト心臓組織機能評価のためのヒトiPS細胞を用いたハートオンチップ型マイクロデバイスの開発 第
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田 裕明, 何文晋, 山下 英樹, 山崎 和裕, 池田 義, 湊谷 謙司, 升本 英利
2. 発表標題 3Dプリントシミュレータを用いた心表面への内視鏡的細胞シート移植デバイスの開発
3. 学会等名 第20回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 升本 英利, 川東 正英, 金光 ひでお, 山崎 和裕, 池田 義, 湊谷 謙司
2. 発表標題 iPS細胞由来三次元人工心臓組織作製技術の心臓再生医療への応用の試み
3. 学会等名 第119回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川東 正英, 坂本 和久, 北方 悠太, 山本 涼, 中村 真, 工藤 雅文, 境 次郎, 金光 ひでお, 山崎 和裕, 池田 義, 湊谷 謙司
2. 発表標題 カラー付き人工血管を用いたTEVAR後再手術の工夫
3. 学会等名 第47回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 境 次郎, 湊谷 謙司, 工藤 雅文, 川東 正英, 坂本 和久, 井出 雄二郎, 金光 ひでお, 山崎 和裕, 池田 義
2. 発表標題 選択的脳灌流を併用した胸部大動脈手術における脳梗塞の発生率：前向き観察研究
3. 学会等名 第6回日本心血管脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 升本 英利
2. 発表標題 循環器の再生医療を支える組織工学 DDSからiPS細胞治療まで
3. 学会等名 第40回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 升本 英利
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来心血管系細胞多層体移植による心臓再生治療に向けた前臨床有効性試験
3. 学会等名 第72回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川東 正英、山崎 和裕、金光 ひでお、坂本 和久、境 次郎、工藤 雅文、井出 雄二郎、池田 義、湊谷 謙司
2. 発表標題 Zone 0 chimney TEVAR後の大動脈弁温存基部置換術の1例
3. 学会等名 第72回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 和久、湊谷 謙司、山崎 和裕、金光 ひでお、川東 正英、境 次郎、工藤 雅文、山本 涼、福嶋 崇志、井出 雄二郎、池田 義
2. 発表標題 慢性大動脈解離に対する超低体温循環停止法による胸部下行、胸腹部大動脈人工血管置換術の成績とその問題点
3. 学会等名 第72回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 升本 英利
2. 発表標題 iPS細胞由来心血管系細胞を用いた心臓再生医療
3. 学会等名 第33回日本冠疾患学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 升本 英利
2. 発表標題 iPS細胞から作製した人工心臓組織を用いた再生医療・疾患再現・創薬研究の試み
3. 学会等名 理研BDR-兵庫県立こども病院 第4回ジョイントシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川東 正英、山崎 和裕、金光 ひでお、坂本 和久、境 次郎、工藤 雅文、井出 雄二郎、池田 義、湊谷 謙
2. 発表標題 高安静脈炎に伴う大動脈弁上狭窄に対し、胸骨部分切開によるBentall手術を行った1例
3. 学会等名 第62回関西胸部外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂本 和、山崎 和裕、川東 正英、金光 ひでお、境 次郎、工藤 雅文、山本 涼、福嶋 崇志、井出 雄二郎、池田 義、湊谷 謙司
2. 発表標題 部分胸骨切開からの大動脈基部置換の一例
3. 学会等名 第4回日本低侵襲心臓手術学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakai J, Minatoya K, Kudo M, Kawatou M, Sakamoto K, Ide Y, Kanemitsu H, Yamazaki K, Ikeda T
2. 発表標題 Silent stroke after aortic surgery with selective cerebral perfusion: results from a prospective cohort
3. 学会等名 AATS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kudo M, Kanemitsu H, Yamazaki K, Takeda T, Sakamoto K, Kawatou M, Sakai J, Yamamoto R, Fukushima T, Ide Y, Ikeda T, Minatoya K
2. 発表標題 Open Aortic Replacement for Thoracoabdominal Aortic Aneurysm as an IgG4-related Disease
3. 学会等名 第11回日独血管外科学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sakai J, Minatoya K, Inoue Y, Yamazaki K, Kanemitsu H, Sakamoto K, Kudo M, Matsuda H
2. 発表標題 The surgical outcomes of aortic root and arch surgery through the partial sternotomy
3. 学会等名 The 9th New Horizon in Cardiac Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masumoto H, Hirao S, Takimoto S, Kawatou M, Ikeda T, Tabata Y, Yamashita JK, Minatoya K
2. 発表標題 Preclinical Efficacy Studies of Human iPS Cell-derived Cardiac Tissue Transplantation onto Animal Heart Disease Models
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kurokawa S, Masumoto H, Hashimoto Y, Funamoto S, Ikeda T, Kishida A, Minatoya K
2. 発表標題 Evaluations for patency and recellularization of decellularized vascular grafts with high hydrostatic pressure method in a xeno-implantation animal model
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Itonaga T, Masumoto H, Yamazaki K, Ikeda T, Minatoya K
2. 発表標題 The N-terminal I-lectin-like domain of thrombomodulin reduces acute lung injury without anticoagulant effects in a rat cardiopulmonary bypass model
3. 学会等名 AHA Scientific Sessions 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masumoto H
2. 発表標題 Drug Delivery System-based Cardiovascular Regenerative Medicine: From Bench to Bedside
3. 学会等名 The 15th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 升本 英利	4. 発行年 2019年
2. 出版社 寺田国際事務所/先端医療技術研究所	5. 総ページ数 512
3. 書名 先端医療シリーズ50 「循環器疾患の最新医療」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学 心臓血管外科
<http://kyoto-cvs.jp/>

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	山崎 和裕 (Yamazaki Kazuhiro) (50464227)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	金光 ひでお (Kanemitsu Hideo) (60810166)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	升本 英利 (Masumoto Hidetoshi) (70645754)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・上級研究員 (82401)	
研究分担者	砂川 玄志郎 (Sunagawa Genshiro) (70710250)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・上級研究員 (82401)	

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