

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K08539

研究課題名(和文) 心筋選別とiPSテクノロジーによる先天性QT延長症候群タイプ6の病態・病因解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology and etiology of congenital long QT syndrome type 6 by myocardial cell screening and iPS technology

研究代表者

白吉 安昭 (SHIRAYOSHI, Yasuaki)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：90249946

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、先天性QT延長症候群タイプ6(LQTS6)の病因・病態解明を目指した。患者由来の疾患iPS細胞を用いて、患者と同一のMiRP1遺伝子変異を持つ洞結節ペースメーカー細胞および心室筋細胞を個別に、蛍光タンパク質によって可視化できる細胞株の樹立に成功した。分取した心筋細胞は、洞結節ペースメーカーあるいは心室筋細胞特有のマーカーの発現および電気生理学的特性を示した。病因・病態の詳細な解析には到達しなかったが、患者由来の心筋の調整できるので、今後、病態の解明を進めていきたいと考えている。同時に、心筋分化誘導法の改良、新たな洞結節ペースメーカー細胞の可視化・選別採取法の開発などにも成功している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性QT延長症候群タイプ6(LQTS6)の病因・病態解明のために必要な洞結節ペースメーカー細胞と心室筋細胞を、選択的に可視化・選別採取できるLQTS6疾患iPS細胞株の作製に成功している。この細胞株を使い電気生理学的解析等を詳細に進めることができれば、LQTS6に特有な徐脈とQT延長という2つの異なった症状を生み出す分子メカニズムの詳細に迫ることができると考えている。また、原因遺伝子MiRP1について、患者と同等の変異を持つこれらの細胞は、LQTS6患者の診断、薬剤スクリーニングを通じて、病気の治療のみならず、心臓の拍動制御システムの解明にも貢献すると期待している。

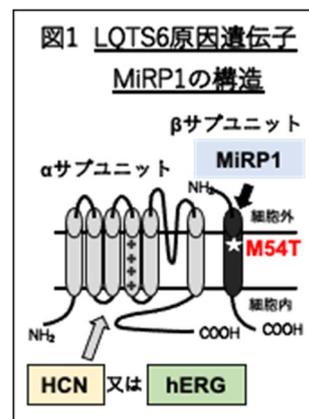
研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to elucidate the etiology and pathophysiology of congenital long QT syndrome type 6 (LQTS6). Using patient-derived disease iPS cells, we succeeded in establishing a cell line in which sinus node pacemaker cells and ventricular cells having the same MiRP1 gene mutation as the patient can be individually visualized by fluorescent proteins. The fractionated cardiomyocytes showed the specific marker expression and electrophysiological characteristics of sinus node pacemakers or ventricular muscle cells. Although we have not reached a detailed analysis of the etiology and pathophysiology, we would like to proceed with the elucidation of the pathophysiology because cardiomyocyte with the same property of patient can be prepared by using the established LQTS6 iPS cell. At the same time, we have succeeded in improving the method for inducing myocardial differentiation and developing a new visualization-selective collection method for sinus node pacemaker cells.

研究分野：発生生物学

キーワード：疾患iPS細胞 QT延長症候群 蛍光タンパク質 ペースメーカー細胞 心室筋

1. 研究開始当初の背景

LQTS は、心室筋の活動電位持続時間(APD) (心電図上の QT 時間に相当)の延長が引き金となって、不整脈、ひいては失神や突然死をきたす重篤な疾患である。原因遺伝子によって十数種類に分類されるが、その中で LQTS6 は、QT 延長に加えて、徐脈を呈する点が特徴的である。LQTS6 の原因遺伝子は、カリウム (K⁺) チャンルのサブユニット、MiRP1 (Mink-related peptide 1、KCNE2) のミスセンス変異 (M54T) である (Splawski et al, *Nat. Genet.*, 1997)。



MiRP1 (図1) は、心室筋の再分極に重要である I_{kr} 電流を構成する hERG (human Ether-a-go-go Related Gene、KCNE2) チャンルのサブユニットとして同定され (Abbott et al, *Cell*, 1999) ペースメーカ細胞において HCN チャンル (HCN1/2/4) のサブユニットとしても機能することが分かっている (Nawathe et al, *J Cardiovas Electrophysiol* 2013)。つまり、「QT 時間の延長

は心室筋の hERG チャンルの、徐脈はペースメーカ細胞の HCN チャンルの機能障害に病因がある」という仮説が成り立つ (表1)。しかし、MiRP1 は、多くの K⁺ チャンルのサブユニットであること、さらに L 型 Ca²⁺ チャンル (Cav1.2) のサブユニットであるという最新の報告もある (Liu et al, *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2014)。このため、MiRP1 がどの心筋において、どのイオンチャンネルの機能障害と関連し、QT 延長や徐脈といった LQTS6 の病態に関わっているのかを解明する必要がある。

表1 LQTS6病態・病因の仮説

チャンネル	HCN	hERG
電流	I_f	I_{kr}
発現細胞	ペースメーカ細胞	心室筋細胞
症状	徐脈	QT時間延長

我々は、ヒト ES 細胞から分化誘導した心筋の中から、洞結節ペースメーカ細胞や心室筋を個別に純化する方法を開発した (Morikawa et al. 2010、特許第 5674046 号)。具体的には、イオンチャンネル HCN4 遺伝子座にノックインした蛍光タンパク質を用いて、HCN4 発現細胞を可視化することによって、ペースメーカ細胞の選別分取に成功している。同様に、MLC2v (ミオシン軽鎖) を指標として、心室筋細胞も分取できている (図2)。また、HEK 細胞などを用いて、LQTS1 での hERG の変異が、細胞内局在、活動電位など、hERG イオンチャンネルの分子動態にどのような影響を与えるかを明らかにしている (Sogo et al.2016、Li et al. 2011 など)。共同研究先のコロンビア大学矢澤研究室では、LQTS6 の疾患 iPS 細胞 (LQTS6-iPS 細胞) の樹立に成功し、分化誘導心筋の成熟化の研究も行われている。

そこで、LQTS6-iPS 細胞から分化誘導心筋を作製し、申請者の選別分取法によって、ペースメーカ細胞と心室筋とに分け解析することができれば、LQTS6 の病態が、どの細胞の、どのような機能障害であるかを特定でき、LQTS6 の発症メカニズムの解明につながる。これにより、LQTS6 の徐脈のメカニズムを明らかにできれば、ペースメーカ細胞における拍動制御機構の理解も進むと期待できる。

2. 研究の目的

先天性 QT 延長症候群タイプ 6 (LQTS6) は、QT 延長に加えて、徐脈を呈するという特徴を持つ。原因遺伝子は特定されているが、心臓のどの細胞で、どのような機能が傷害されることによって、QT 延長と徐脈という 2 つの症状が現れるのか、それらに相関関係はあるのか、発症の分子メカニズムなどは、未だ明らかになっていない。米国コロンビア大学の矢澤研究室では、LQTS6 患者由来 iPS 細胞が樹立されている。

そこで、まず、この疾患 iPS 細胞を用いた心筋分化誘導系に、我々が開発した蛍光タンパク質レポーターを用いたサブタイプ心筋の選別分取法を適用し、LQTS6 患者由来のペースメーカ細胞と心室筋細胞を選択的に分取する。続いて、LQTS6 由来の洞結節ペースメーカ細胞および心室筋細胞を個別に純化し、「QT 時間の延長は心室筋の hERG チャンルの、徐脈はペースメーカ細胞の HCN チャンルの機能障害に病因がある」という仮説の検証を試みる。これにより、疾患の病態・病因がどの細胞にあるのか、その発症メカニズムとペースメーカ機能との関連などを解析する。このように、本研究では、iPS テクノロジーと選別分取法、そして分子動態の解析手法とを組み合わせることによって、LQTS6 の病態・病因、さらに、MiRP1 の分子機能とペースメーカ細胞における拍動リズムの調節機構の解明を目的とする。

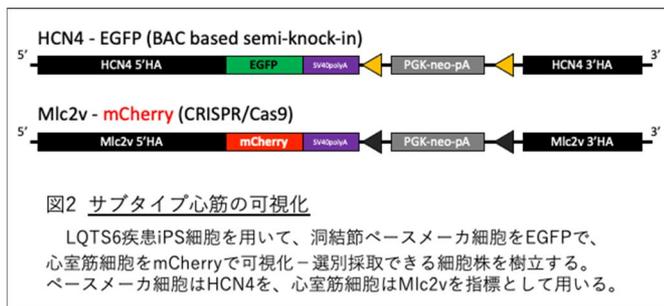
3. 研究の方法

(1) LQTS6 由来洞結節ペースメーカ細胞と心室筋細胞の選択的分取

ペースメーカ細胞および心室筋細胞の可視化 - 選別採取

LQTS6-iPS 細胞を用いて、ペースメーカ細胞 (HCN4 陽性) を EGFP (青色蛍光タンパク

質)で、心室筋細胞(Mlc2v 陽性)を mCherry(赤色蛍光タンパク質)で個別に可視化できる細胞株を樹立する(図2)。樹立した細胞株を心筋へ分化誘導後、CFP と mCherry の蛍光を指標にペースメーカ細胞、心室筋細胞を分取視、特性を解析する。



(2) LQTS6 由来洞結節ペースメーカ細胞と心室筋細胞の解析と病因・病態解析

活動電位の障害とチャネル機能への影響

標的細胞を特定できれば、その細胞の活動電位、各種チャネル電流などの電気生理学的特性を調べ、MiRP1 の M54T 変異が、各チャネル機能にどのような影響を与えているか、どのイオンチャネルの機能障害と関連しているのか明らかにする。これにより、前述した仮説(表1参照)を検証する。

変異の修復による病態の改善と仮説の証明

MiRP1 の M54T 変異を CRISPR/Cas9 法によるゲノム編集によって、正常型へ修復したコントロール細胞(C-iPS細胞)を作製する。この修復によって、QT延長や、徐脈などの病態が改善されるかどうか調べ、M54T変異が、発症の原因であることの裏づけを取り、前述した仮説(表1参照)を検証する。

4. 研究成果

(1) 2重改変疾患 iPS 細胞株の樹立

LQTS6 疾患 iPS 細胞を用いて、ペースメーカ細胞と心室筋細胞を可視化するための遺伝子改変を行った。具体的には、HCN4-EGFP-BAC (Bacterial Artificial Chromosome) ベクターを作製し、BAC 上の HCN4 遺伝子座に EGFP 緑色蛍光タンパク質をセミノックインした細胞株の樹立を試みた。当初、HCN4-EGFP-BAC ベクターの導入はうまくいかず、エレクトロポレーション機器の変更、使用する細胞数と DNA 量などの導入条件の最適化によって、セミノックイン株(Q13株)の樹立に成功した。しかし、このステップで、予想外に時間がかかり、その後の研究の進捗に大きな影響が出てしまった。続いて、Q13株に対して、CRISPR/Cas9 システムによるゲノム編集法によって、内在の MLC2v 遺伝子座に mCherry 赤色蛍光タンパク質遺伝子をノックインし、HCN4 の発現を EGFP で、Mlc2v の発現を mCherry で可視化できる 2重改変 LQTS6 細胞株(Q13-9 #24株)の樹立に成功した(図3)。

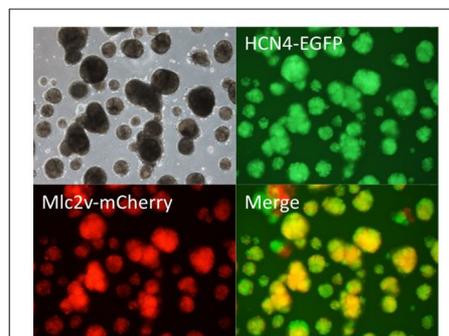
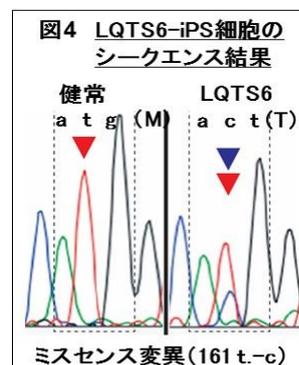


図3 LQTS6疾患iPS細胞株における蛍光タンパク質の発現

HCN4とMlc2vを指標とすることで、洞結節ペースメーカ細胞をEGFPで心室筋細胞をmCherryで、それぞれ可視化できる細胞株の樹立に成功した。EGFP (HCN4)とmCherry (Mlc2v)のそれぞれ単独陽性細胞と、共陽性細胞、陰性細胞の4種類の細胞が存在している。

Q13-9 #24 株を心筋へ分化誘導すると、誘導後 1~2 週間で拍動する領域でのみ EGFP が発現し、その後 3~4 週間で拍動領域の一部に mCherry が発現することが分かった。これらの発現パターンは、これまでに我々が樹立してきた HCN4/Mlc2v 遺伝子座への蛍光タンパク質のノックイン株とほぼ同等の発現パターンであった。また、EGFP と mCherry の単独陽性細胞、共陽性細胞、陰性細胞の 4 種類の細胞が存在することが分かった。また、誘導した細胞からゲノムを調整し、MiRP1 の変異について調べたところ、M54T 変異を持つヘテロ疾患 iPS 細胞であることを確認した(図4)。

心筋分化誘導後の Q13-9 #24 細胞株から、EGFP と mCherry を指標にセルソートすると、HCN4 発現細胞を EGFP 陽性細胞として、Mlc2v 発現細胞を mCherry 陽性細胞として選択的に分取でき、それぞれ洞結節ペースメーカ細胞および心室筋細胞が高純度で分取されていることが分かった(図5)。また、EGFP と mCherry の共陽性細胞の存在が確認できた。この細胞は、刺激伝導系細胞の可能性が示唆されていたので、マーカー遺伝子の発現を調べたが、発現しているマーカーとしないマーカーがあり、特定には至らなかった。



(2) 選択的に分取したペースメーカ細胞と心室筋細胞の特性解析

心筋分化誘導後の Q13-9 #24 細胞株から、EGFP と mCherry を指標としたセルソートによって、各種陽性細胞を選択的に分取した。分取した細胞の電気生理学的特性をパッチクランプ法で解析した。その結果、EGFP 陽性細胞として HCN4 陽性の洞結節ペースメーカ様細胞、mCherry

陽性細胞として Mlc2v 陽性の心室筋細胞が選択的に分取できていることが分かった (図 5)。

しかし、HCN4-EGFP - BACによる改変LQTS6疾患iPS細胞株の樹立に手間取ったこと、コロナ禍で研究時間が制約され、また、研究協力者が自宅待機になったことなどから、選択的に分取したペースメーカー細胞・心室筋細胞などの解析を十分には行うことができなかった。このため、当初計画していた「QT時間の延長は心室筋のhERGチャンネルの、徐脈はペースメーカー細胞のHCNチャンネルの機能障害に病因がある」という仮説の検証には至らなかった。また、各心筋細胞の解析に、コントロールとして必要な正常化したLQTS6-iPS細胞株 (isogenic control) の樹立にも成功できなかった。

(3) 当初の予定にない新たな知見

新しいサブタイプ心筋分取法の開発

本研究の過程で、洞結節ペースメーカー細胞や心室筋細胞を選択的に分取してみると、それぞれの細胞の純度がそれほど高くないことが判明した。例えば、単純にHCN4陽性細胞を分取し、パッチクランプ法で解析すると、約19%の細胞しか、ペースメーカー様細胞の活動電位を示さず、その他に心房筋・心室筋細胞様の活動電位を示す細胞が多数観察された。

そこで、ペースメーカー細胞の純度の向上を目的とした研究を行った。その結果、Shox2を第2の指標として用いることによって、洞結節ペースメーカー様細胞は、HCN4/Shox2 2重陽性細胞として高純度に調整できることが分かった (図6、論文Revise中)。

また、心房筋細胞の新たな調整法についても新たな知見が得られている。MLc2aとMLc2vの2重陽性細胞は、活動電位およびマーカー遺伝子の発現から、心房筋細胞と同等の細胞であることが判明した (論文準備中)。

心筋分化誘導法の改良

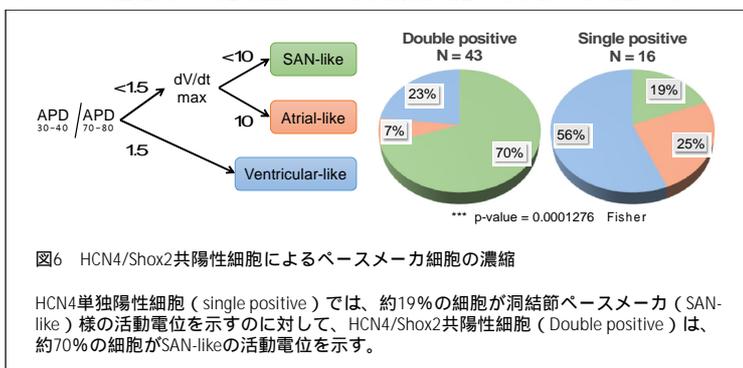
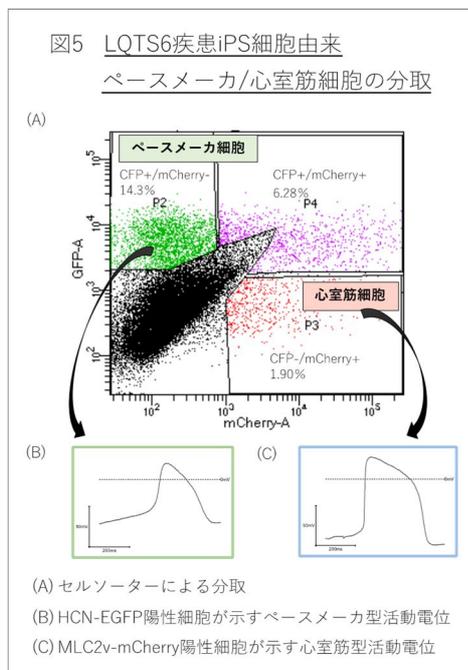
これまで、心筋の分化誘導は、2ステップ法を用いてきた (Yamauchi et al., *BBRC* 2012)。この方法では、まず、CHIR99026とNogginで4日間処理することによって、中胚葉細胞へと分化誘導し、続いて、bFGFとBMP4によって心筋へと誘導する。この最初のステップで、3~4日目に、CHIR99026の代わりにIWP2を添加することによって、HCN4陽性細胞の誘導効率を顕著に向上させることができ、最終的にできる心筋の割合も上昇することが分かった。このように、IWP2を用いることによって、心筋分化誘導法のを改良することができた。

薬剤選択カセットの蛍光タンパク質の発現に対する影響

本研究では、ゲノム編集法などを用いて、蛍光タンパク質を指標遺伝子にノックインするときに、遺伝子導入された細胞株を選択するため、薬剤選択遺伝子を用いている。そこで、薬剤選択カセットを除去したところ、HCN4-EGFPに関しては、発現が増強され、Mlc2v-mCherryに関しては発現が著しく減弱することが判明した。ただ、どちらの場合も、発現の様式 (細胞種や時期) についてはほとんど影響が見られず、発現量が変化していると考えられた。そこで、Mlc2v-mCherryに関して、転写レベルで制御されているのか否か (応答するシスエレメントの有無) を調べたが、はっきりとした結論は得られなかった。

各種心筋細胞を可視化-選別採取できるトランスジェニック動物の開発

生体から心筋細胞などを可視化 - 選別採取できるシステムの構築を目指して、ラットとマウスにおいて、EGFP とルシフェラーゼ (E-luc) によって、同時に可視化できるトランスジェニック動物の作製に成功した (Morikawa et al., *Biochem Biophys Rep.*2019)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Morikawa K, Nakamura K, Suyama Y, Yamamoto K, Fukuoka K, Yagi S, Shirayoshi Y, Ohbayashi T, Hisatome I.	4. 巻 18
2. 論文標題 Novel dual-reporter transgenic rodents enable cell tracking in animal models of stem cell transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Rep.	6. 最初と最後の頁 100645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2019.100645.	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 Yonemizu S, Masuda K, Kurata Y, Notsu T, Higashi Y, Fukumura K, Li P, Ninomiya H, Miake J, Tsuneto M, Shirayoshi Y, Hisatome I.	4. 巻 10
2. 論文標題 Inhibitory effects of class I antiarrhythmic agents on Na ⁺ and Ca ²⁺ currents of human iPS cell-derived cardiomyocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Regen Ther.	6. 最初と最後の頁 104 - 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2018.12.002.	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 Onohara Takeshi, Hisatome Ichiro, Kurata Yasutaka, Li Peili, Notsu Tomomi, Morikawa Kumi, Otani Naoyuki, Yoshida Akio, Iitsuka Kazuhiko, Kato Masaru, Miake Junichiro, Ninomiya Haruaki, Higaki Katsumi, Shirayoshi Yasuaki, Nishihara Takashi, Itoh Toshiyuki, Nakamura Yoshinobu, Nishimura Motonobu	4. 巻 33
2. 論文標題 Molecular mechanisms underlying the pilsicainide-induced stabilization of hERG proteins in transfected mammalian cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Arrhythm.	6. 最初と最後の頁 226 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joa.2016.09.003	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 IKEDA Nobuhito, NAKAZAWA Natsumi, KURATA Yasutaka, YAURA Hisako, TAUFIQ Fikri, MINATO Hiroyuki, YOSHIDA Akio, NINOMIYA Haruaki, NAKAYAMA Yuji, KUWABARA Masanari, SHIRAYOSHI Yasuaki, HISATOME Ichiro	4. 巻 38
2. 論文標題 Tbx18-positive cells differentiated from murine ES cells serve as proepicardial progenitors to give rise to vascular smooth muscle cells and fibroblasts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 229 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.38.229	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 Yamauchi Kaori, Li Junjun, Morikawa Kumi, Liu Li, Shirayoshi Yasuaki, Nakatsuji Norio, Elliott David A., Hisatome Ichiro, Suemori Hirofumi	4. 巻 495
2. 論文標題 Isolation and characterization of ventricular-like cells derived from NKX2-5 eGFP/w and MLC2v mCherry/w double knock-in human pluripotent stem cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1278 ~ 1284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.11.133	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 Li Peili, Kurata Yasutaka, Endang Mahati, Ninomiya Haruaki, Higaki Katsumi, Taufiq Fikri, Morikawa Kumi, Shirayoshi Yasuaki, Horie Minoru, Hisatome Ichiro	4. 巻 115
2. 論文標題 Restoration of mutant hERG stability by inhibition of HDAC6	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J mol Cell cardiol	6. 最初と最後の頁 158 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yjmcc.2018.01.009	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15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 脇水孝之、経遠智一、白吉安昭、久留一郎
2. 発表標題 HCN4/Shox2遺伝子標識によるヒトiPS細胞からの心臓洞結節ペースメーカー細胞の分取システムの構築
3. 学会等名 心電学関連春期大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 重永雅人、今川明梨、経遠智一、久留一郎、白吉安昭
2. 発表標題 予定心臓領域特異的マーカー遺伝子の発現を可視化したIPS細胞株の樹立
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷本久実、足立隆、経遠智一、久留一郎、白吉安昭
2. 発表標題 ヒトiPS細胞に由来するHCN4陽性心筋細胞のはっせい・分化能とその特性解析
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 幸哲夫、経遠智一、三明淳一郎、久留一郎、白吉安昭
2. 発表標題 心房細動関連遺伝子PRRX1のヒト心房筋様細胞における機能解析
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 脇水孝之、足立隆、林裕也、経遠智一、久留一郎、白吉安昭
2. 発表標題 ヒトiPS細胞から心臓ペースメーカー細胞への全分化過程の検討
3. 学会等名 第43回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 脇水孝之、足立隆、林裕也、経遠智一、白吉安昭、久留一郎
2. 発表標題 心臓洞結節ペースメーカー細胞の分取、解析のためのヒトiPS細胞株の作製
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 脇水孝之、経遠智一、白吉安昭、久留一郎
2. 発表標題 HCN4/Sox2遺伝子標識によるヒトiPS細胞からの心臓洞結節ペースメーカー細胞の分取システムの構築
3. 学会等名 心電学関連春期大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 足立隆、林裕也、脇水孝之、経遠智一、久留一郎、白吉安昭
2. 発表標題 サブタイプ心筋の分取、解析のためのヒト多能性幹細胞の作製
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuaki Shirayoshi, kenta Fukumura, Yuhei Higashi, Kumi Morikawa, Motokazu Tsuneto, Ichiro Hisatome
2. 発表標題 Selective isolation of cardiac progenitor cells derived from human iPS cells
3. 学会等名 Weinstein Cardiovascular Development and Regeneration Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白吉安昭、増田啓一郎、米水彩香、野津智美、久留一郎
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来HCN4陽性心筋の電気生理学的特性解析と薬剤応答性
3. 学会等名 第45回 日本毒性学会学術年会 大阪国際会議場
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Konomi Miyagi, Yuhei Higashi, Keiichiro Masuda, Sayaka Yonemizu, Ichiro Hisatome, Yasuaki Shirayosh
2. 発表標題 Establishment of novel human iPS cell lines aiming for sustained purification of iPS cell-derived cardiomyocytes
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuhei Higashi, Kenta Fukumura, Keiichiro Masuda, Sayaka Yonemizu, Ichiro Hisatome, Yasuaki Shirayoshi
2. 発表標題 Selective isolation and analysis of cardiac progenitor cells derived from human iPS cells
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田啓一郎、米水彩香、東祐平、野津智美、経遠智一、久留一郎、白吉安昭
2. 発表標題 心臓発生メカニズムの解明を目的とする新規hiPS細胞株の樹立と解析
3. 学会等名 第18回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shirayoshi Yasuaki, Fukumura Kenta, Morikawa Kumi, Hisatome Ichiro
2. 発表標題 Fluorescent human reporter lines offer useful platforms to study cardiac subtype specification and cell-based therapies of cardiac disease
3. 学会等名 ISSCR 2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Higashi Yuhei, Fukumura Kenta, Masuda Keiichiro, Yonenizu Sayaka, Hisatome Ichiro, Shirayoshi Yasuaki
2. 発表標題 Selective isolation and analysis of cardiac progenitor cells derived from human iPS cells
3. 学会等名 第40回 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 新規刺激伝導系様細胞	発明者 白吉安昭、森川久未、久留一郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-062705	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
研究分担者	李 佩俐 (LI Peiri) (40464292)	鳥取大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (15101)	
研究分担者	池田 信人 (IKEDA Nobuto) (50620316)	鳥取大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (15101)	

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