

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：19K09242

研究課題名(和文) イメージング質量分析による心筋症病態進行関連バイオマーカー同定および治療応用研究

研究課題名(英文) Research for the identification of biomarkers regarding the progression of cardiomyopathy based on imaging mass spectrometry and the therapeutic approach

研究代表者

山崎 和裕 (Yamazaki, Kazuhiro)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：50464227

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)：本研究の目的は、拡張型心筋症の病態進行に関連するバイオマーカーを、疾患動物モデルおよびイメージング質量分析の手法を用いて同定することである。我々は心筋症ハムスターモデルを用いて、心臓組織に対する最先端のイメージング質量分析法であるMALDI TOF/IMS法により病態の発症に関連すると考えられる特異的な細胞集団の出現を確認することができた。さらにイメージング質量分析法により、心臓組織におけるその細胞集団の部位特異的な集積を確認することができた。またショットガン解析法によるLCMS/MSをもとにした蛋白解析により、拡張型心筋症の病態発症に関連する可能性のある複数のタンパク質を同定することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題の成果により、本研究で同定された病態進行関連バイオマーカーの発現を、外科的治療の際に採取された心臓サンプルおよび血液において調べ、臨床病期との相関を検討することで実際の臨床における妥当性について検討し(後ろ向き臨床研究)、さらに前向き臨床研究において対象患者群の血中バイオマーカー測定を経時的に行い、各患者の治療介入内容および予後を観察し、バイオマーカー発現量との関係を分析することにより、最も良い予後を得るための適切な時期に治療介入できるための判断因子としてバイオマーカーが使用しうるかどうかを検討する、といった臨床的、学術的および科学技術的な波及効果が期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the research is to identify biomarkers regarding the progression of dilated cardiomyopathy using mass spectrometry. Using a hamster model, we could identify the emergence of specific cell population regarding the disease progression using a cutting-edge imaging mass spectrometry, MALDI TOF/IMS for the heart tissue. We could confirm the accumulation of the specific cell population in specific region of the heart. Furthermore, we could identify several candidate molecules regarding the disease progression using LCMS/MS-based shotgun analysis.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：心筋症 蛋白解析 バイオマーカー

## (1) 研究開始当初の背景

拡張型心筋症は、進行性の左心室の心筋収縮不全および心筋菲薄化・左室内腔の拡張を伴う多因子性の疾患である。循環器病領域における難病の一つとされている本疾患は、慢性心不全症状を特徴とし急性増悪を繰り返す予後不良の経過を辿り、その治療抵抗性により、1985年より厚生労働省の特定疾患治療研究事業対象疾患として取り扱われている。

進行性の病態であるこの疾患における根治治療は心臓移植であり、実際本邦において心臓移植希望登録されている患者のうち約70%は拡張型心筋症あるいは拡張相肥大大型心筋症を原疾患としている。しかしながら深刻なドナー不足により、心臓移植は標準的治療法とはなり得ない現実がある。したがって、この難治性疾患患者に対する根治を考えること以上に大切なのが、心不全を来さない、あるいは心不全に至るまでの健康な期間を延伸させるような適切なマネジメント方法確立することである。

拡張型心筋症の治療マネジメントの手段としては、遮断薬等の内科的加療に加え、両心室ペーシングによる心臓再同期療法や、心拡大に伴う僧帽弁逆流に対する僧帽弁輪形成術、左室形成術あるいは植込み型人工心臓装着などの外科的治療が挙げられる。また、最近注目されている幹細胞移植やサイトカイン・遺伝子治療などの心臓再生医療も今後の治療手段の選択肢になりえる。すでにテルモ社より市販されている自己骨格筋芽細胞シート（ハートシート®）や、今後臨床研究が開始されるiPS細胞由来心臓細胞シートは、これまでの手段以上の治療効果をもたらす可能性がある。

これまで最も歴史のある治療方法としては、遮断薬の使用が挙げられる。これまでの臨床研究により、遮断薬の使用による左室駆出率の改善と、それに伴う筋小胞体カルシウム ATPase mRNA と ミオシン重鎖 mRNA の増加・ ミオシン重鎖 mRNA の減少、すなわち心筋細胞の病的変化の抑制が知られているが (Lowes, *N Engl J Med* 2002)、一部の患者群においては治療抵抗性であった。このことは、病期がある程度以上進行した状態での治療介入においては十分な効果が得られなかった可能性を示唆しており、適切な治療介入時期を知ることの重要性を示していると言える。前段で示した各種の治療法において、それぞれ適切な治療介入時期が存在していると考えられ、それぞれの治療法の治療効果のみならず合併症の可能性も踏まえ（たとえば植込み型人工心臓における血栓塞栓症・ドライブライン感染など）、治療方法ごとに適切な治療介入時期を知ることは、包括的な拡張型心筋症の治療マネジメント戦略を立てるうえで大変重要であると考えられる。そのためには日常診療レベルにおいて病態進行を適切かつ客観的に同定することが必要であるが、頻回に心臓生検を行うことは患者への負担も大きく、汎用性に欠ける。病態を鋭敏に反映するような血中あるいは PET-CT などの心臓イメージングで検出可能なバイオマーカーの同定が求められる。

## (2) 研究の目的

本研究の目的は、拡張型心筋症の病態進行に関連するバイオマーカーを、疾患動物

モデルおよびイメージング質量分析の手法を用いて同定することである。

我々はこれまで、サルコグリカン欠損ハムスターモデルが、ヒトにおける拡張型心筋症と非常に近い心臓表現型を示すことを確認してきた (Takimoto, AHA abstract 2016 #18207)。すなわち、週齢の増加に伴い、進行性に心収縮力低下および左室径の拡大を示す。一方、研究分担者の池川は、近年加速的に進歩している網羅的ペプチド解析とイメージング質量分析法を組み合わせることで、ミニプタ部分肝切除モデルを用いての肝臓再生に関わるバイオマーカーの同定に成功した (Iguchi, *PLoS One* 2017)。我々は本研究課題において、サルコグリカン欠損ハムスターモデルとイメージング質量分析の手法を組み合わせることで、拡張型心筋症の適切な治療介入時期を知るための基礎的情報として、拡張型心筋症における病態進行に関連するバイオマーカーを同定し得るか、という学術的「問い」に答え得ると考えた。

### (3) 研究の方法

#### 拡張型心筋症ハムスターモデルの病態評価

各週齢のハムスターモデルの心臓および血液を採取し、組織学的に線維化進行・アポトーシス進行を評価することにより、病理学的病期を同定する。

#### ハムスターにおけるプロテオームライブラリ構築

上記で採取されたサンプルをもとに、LC-MS/MS法によりハムスターにおける網羅的ペプチド解析を行うことで、プロテオームライブラリを構築する。

#### イメージング質量分析によるシングルピーク同定

上記で採取されたサンプルに対するMALDI-TOF/IMS法 (Bruker社; rapiflex)により、各病期に特異的な質量電荷比のシングルピークを同定する。上記の経時的変化を検討することで、病態進行に特異的なシングルピークを、バイオマーカー候補として同定する。

#### ペプチド・タンパク質としてのバイオマーカー同定

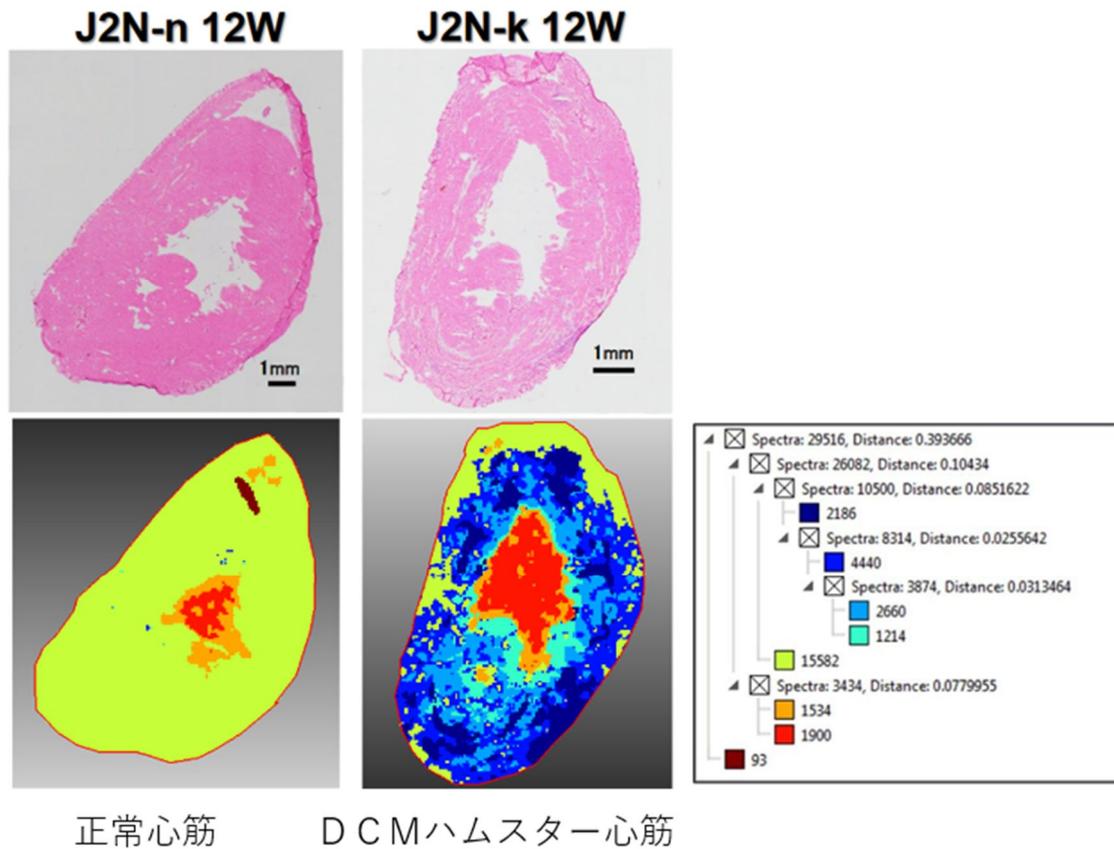
上記で同定されたシングルピークに対応するペプチドあるいはタンパク質を、上記2.で構築されたプロテオームライブラリと対応させることにより、拡張型心筋症の病態進行関連バイオマーカーを同定する。同定されたバイオマーカーに対する免疫染色法により、拡張型心筋症の病態進行部位にバイオマーカーが対応して発現していることを確認する。

### (4) 研究成果

我々はまず、若齢 (4-6週齢) のハムスターモデルおよび年齢を重ねた重症度の高いハムスターモデルを用いて、心臓組織に対して、最先端のイメージング質量分析法であるMALDI-TOF/IMS法を用いた特異的なシングルピークの検出を試みた。その結果、病態の発症に関連すると考えられる特異的な細胞集団の出現を確認することができた (図1)。さらにイメージング質量分析法により、心臓組織におけるその細胞集団の部位特異的な集積を確認することができた。さらに、ショットガン解析法によるLCMS/MSをもとにした蛋白解析手法により、拡張型心筋症の病態発症に関連する可能性のある複数のタンパク質を同定することができた。

さらに我々は、同定されたタンパク質のバイオマーカーとしての有用性について検討するため、同定されたタンパク質の重症病態ハムスターにおける高発現を組織学的に検証した。このことは同定されたタンパク質が拡張型心筋症における重症度を反映するバイオマーカーとして使用しうる基礎研究的エビデンスを示すものである。

その後我々は、低分子化合物に対する検討を同サンプルに対して実施し、複数の低分子化合物において病態の進行に伴う炎症あるいは虚血性組織障害に関連する変化を反映する発現パターン変化を呈することを示した。このことは前述の候補バイオマーカーと合わせて、病態をより反映する因子としての低分子化合物の有用性について示唆するものである。



(図1 : MALDI-TOF/IMS法によるハムスターサンプルに対するイメージング質量分析)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 6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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Minatoya Kenji	4. 巻 159
2. 論文標題 Commentary: Always do right	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 779 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2019.03.101	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 Minatoya Kenji	4. 巻 -
2. 論文標題 Commentary: Find first, seek later	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	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.jtcvs.2020.02.130	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 Minatoya Kenji	4. 巻 159
2. 論文標題 Commentary: A superb and meticulous technique, but needs cautious, lifelong follow-up	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 e101 ~ e102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2019.09.056	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 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 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 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 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 Nakamura N, Hatano E, Iguchi K, Sato M, Kawaguchi H, Ohtsu I, Sakurai T, Aizawa N, Iijima H, Nishiguchi S, Tomono T, Okuda Y, Wada S, Seo S, Taura K, Uemoto S, Ikegawa M.	4. 巻 19(1)
2. 論文標題 Elevated levels of circulating ITIH4 are associated with hepatocellular carcinoma with nonalcoholic fatty liver disease: from pig model to human study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-5825-8	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 Ikegawa M, Nirasawa T, Kakuda N, Miyasaka T, Kuzuhara Y, Murayama S, Ihara Y.	4. 巻 145
2. 論文標題 Visualization of Amyloid Deposits in the Human Brain with Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Imaging Mass Spectrometry.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Vis Exp	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) 10.3791/57645	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50件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 9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 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 湊谷 謙司
2. 発表標題 COVID-19感染拡大による胸部外科診療への影響
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 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 金光 ひでお, 境 次郎, 山崎 和裕, 武田 崇秀, 熊谷 基之, 川東 正英, 坂本 和久, 辻 崇, 木村 崇暢, 牧浦 琢朗, 井出 雄二郎, 池田 義, 湊谷 謙司
2. 発表標題 80歳以上の大動脈弁狭窄症に対する大動脈弁置換術と経カテーテル大動脈弁植え込み術との比較
3. 学会等名 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 井出 雄二郎, 池田 義, 湊谷 謙司, 馬場 志郎, 平田 拓也, 松田 浩一
2. 発表標題 Influence of bronchus on the growth of MAPCAs after unifocalization procedure
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 湊谷 謙司
2. 発表標題 Views by a reluctant user of frozen elephant trunk
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 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 EVER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 pen 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
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 山崎 和裕、湊谷 謙司、金光 ひでお、坂本 和久、川東 正英、境 次郎、工藤 雅文、中村 真、山本 涼、井出 雄二郎、池田 義
2. 発表標題 当科における人工血管感染に対する治療戦略とその成績
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 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 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、山本 涼、福嶋 崇志、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 辻 崇、新谷 祈、石田 瑞希、蕪澤 崇、植田 初江、池川 雅哉、升本 英利、湊谷 謙司
2. 発表標題 拡張型心筋症モデルJ2-kハムスターにおける病態解析：超高速イメージング質量分析を用いた心筋組織プロテオームの視点から
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 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 山崎 和裕、湊谷 謙司、山本 涼、中村 真、工藤 雅文、境 次郎、坂本 和久、川東 正英、井出 雄二郎、升本 英利、金光 ひでお、池田 義
2. 発表標題 僧帽弁置換術（MVR）後の溶血性貧血に対する再手術症例の検討
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 中村 真、井出 雄二郎、池田 義、境 次郎、坂本 和久、川東 正英、金光 ひでお、山崎 和裕、湊谷 謙司
2. 発表標題 PVOを伴う上心臓型TAPVC，MAPCA，高度房室弁逆流を合併した無脾症候群に対する段階的外科治療の経験
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 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、福島 崇志、井出 雄二郎、池田 義
2. 発表標題 当院における大動脈弁形成術の試み
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 工藤 雅文、金光 ひでお、坂本 和久、川東 正英、境 次郎、中村 真、山本 涼、井出 雄二郎、山崎 和裕、池田 義、湊谷 謙司
2. 発表標題 上行大動脈の性状不良と重度大動脈弁狭窄症を伴う不安定狭心症に対して冠動脈バイパス術を行った一例
3. 学会等名 第24回日本冠動脈外科学会学術大会
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 山崎 和裕、湊谷 謙司、金光 ひでお、坂本 和久、川東 正英、境 次郎、工藤 雅文、福嶋 崇志、井出 雄二郎、武田 崇秀、池田 義
2. 発表標題 僧帽弁置換術（MVR）後溶血性貧血に対する再手術症例の検討
3. 学会等名 第3回人工弁周囲逆流（PVL）研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shintani I, Tsuji T, Ishida M, Nirasawa T, Kajita R, Ishibashi-Ueda H, Masumoto H, Minatoya K, Ikegawa M
2. 発表標題 Dissecting pathogenesis of dilated cardiomyopathy(DCM) on J2N-k Hamster model using MALDI-Imaging Mass Spectrometry in combination with shotgun proteomics
3. 学会等名 ASMS2019 (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〕

<p>京都大学 心臓血管外科  <a href="http://kyoto-cvs.jp/">http://kyoto-cvs.jp/</a></p>
---

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	川東 正英  (Kawatou Masahide)  (00837700)	京都大学・医学研究科・助教   (14301)	
研究分担者	湊谷 謙司  (Minatoya Kenji)  (20393241)	京都大学・医学研究科・教授   (14301)	
研究分担者	池川 雅哉  (Ikegawa Masaya)  (60381943)	同志社大学・生命医科学部・教授   (34310)	

6. 研究組織（つづき）

	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	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)	

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