

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03764

研究課題名（和文）iPS細胞心臓再生治療に伴う腫瘍性合併症の高感度検出・腫瘍除去システムの開発

研究課題名（英文）Development of a highly sensitive detection and tumor removal system for tumor complications associated with iPS cell cardiac regenerative therapy

研究代表者

湊谷 謙司（Minatoya, Kenji）

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：20393241

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、ヒトiPS細胞を用いた心臓再生治療において生じる腫瘍に対する網羅的蛋白質分析法により腫瘍に特異的な表面抗原を同定し、その表面抗原を検出する新規MRI用造影剤を開発することで、早期に腫瘍を検出することにある。本研究ではヒトiPS細胞由来腫瘍組織の免疫不全ラット体内での作製に成功し、網羅的ペプチド解析により特異的蛋白発現パターンを同定した。さらに未分化iPS細胞に特異的な細胞表面マーカーであるCD30、TRA-1-60およびTRA-1-81抗体を導入したGd-MRI用造影剤を作製し、in vitroでの造影能の検討により未分化細胞の分布に従い造影されることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

iPS細胞から作製した細胞医薬品の安全性に関して特に懸念されるのは、移植後の腫瘍形成である。iPS細胞は無限の自己複製能と多彩な分化能のため、わずかに混入する可能性のある未分化状態のiPS細胞により、移植後に目的と異なる組織を腫瘍性に生じる可能性が否定できない。この腫瘍形成に対しては早期に診断し、適切な治療を行うことで対処しうると考えられるが、現状では画像診断的にiPS細胞から生じた腫瘍を検出する手段は確立されておらず、早期診断のための鋭敏な方法の開発が求められている。本研究成果は、iPS細胞由来心血管細胞移植による再生医療における腫瘍性合併症低減に向けた基礎研究的基盤になるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to identify tumor-specific surface antigens by comprehensive protein analysis of tumors that may arise in cardiac regenerative therapy using human iPS cells, and to develop a novel MRI contrast agent that can detect these surface antigens for early tumor detection. In this study, we succeeded in generating human iPS cell-derived tumor tissue in immunodeficient rats, and identified specific protein expression patterns by comprehensive peptide analysis. Furthermore, we prepared a Gd-MRI contrast agent containing CD30, TRA-1-60, and TRA-1-81 antibodies, which are cell surface markers specific for undifferentiated iPS cells, and confirmed that the contrast is obtained according to the distribution of undifferentiated cells by examining the contrast ability in vitro.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：iPS細胞 心臓再生医療 MRI 腫瘍形成

1. 研究開始当初の背景

末期心不全患者に対する細胞移植などの再生医療が近年注目を集めている。なかでも iPS 細胞は、生体を構成するあらゆる細胞群を分化誘導しうる特性から、再生医療において大きな期待を集めている。本邦では加齢黄斑変性症・パーキンソン病に対する臨床研究あるいは治験が実施され、既存の治療法では治療困難な多様な難治性疾患への iPS 細胞を用いた再生医療に対する国民的期待は一層高まっている。

iPS 細胞から作製した細胞医薬品の安全性に関して特に懸念されるのは、移植後の腫瘍形成である。iPS 細胞は無限の自己複製能と多彩な分化能のため、わずかに混入する可能性のある未分化状態の iPS 細胞により、移植後に目的と異なる組織を腫瘍性に生じる可能性が否定できない。この腫瘍形成に対しては早期に診断し、適切な治療を行うことで対処しうると考えられるが、現状では画像診断的に iPS 細胞から生じた腫瘍を検出する手段は確立されておらず、早期診断のための鋭敏な方法の開発が求められる。

研究分担者の近藤および木村はこれまで、酸化ガドリニウムあるいはリン酸ガドリニウムナノ粒子を母体とし、生体適合性被覆を行うことで、高感度陽性 MRI 造影剤として腫瘍組織の造影に有効であることを明らかにしている。このナノ粒子型 MRI 造影剤は、被覆剤の末端官能基を利用して種々の修飾が可能であり、各種抗体の結合により、細胞表面抗原特異的な標的指向化 (ターゲティング) が可能なことも併せて明らかにした。このナノ粒子型 MRI 造影剤を利用すれば、iPS 細胞移植後に生じうる表面抗原特異的な腫瘍細胞を非侵襲的に造影することが可能になると考えられ、早期診断の有用なツールになると考えられる。またこのシステムでは複数の抗体をナノ粒子に結合しうるため、複数の候補抗原を認識する抗体を結合させることで、より腫瘍の検出感度を高めることが可能となる。さらに、動物実験を行う前に原子吸光度計を用いた *in vitro* での細胞表面へのガドリニウム結合能評価実験が可能であるため、候補となる抗体の組み合わせの同定を迅速に行うことができる。

この際に重要となるのは、どのような細胞表面抗原が心臓への iPS 細胞治療後に生じた腫瘍に特異的に発現しているかを知ることである。研究分担者の池川は、近年加速的に進歩している網羅的蛋白質解析とイメージング質量分析法を組み合わせることで、腫瘍組織および血中に特異的に発現している蛋白質・ペプチドを同定し、かつその蛋白質特異的な抗体を作製する技術を有している。本技術と上述のナノ粒子型 MRI 造影剤を作製する技術を融合することにより、ヒト iPS 細胞を用いた心臓再生治療において生じうる腫瘍に特異的な MRI 造影剤の作製が可能と考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、①残存ヒト iPS 細胞から生じる腫瘍を実験的に作製し、②作製された腫瘍に特異的に発現する表面抗原蛋白質を同定し、③その表面抗原を検出しうる新規 MRI 造影剤を開発することで、ヒト iPS 細胞由来心臓組織グラフトの移植医療における安全性を高めることである。

3. 研究の方法

① ヒト iPS 細胞由来腫瘍組織の作製

(ア) ヒト iPS 細胞から我々の既報に沿って心臓構成細胞への分化誘導を行い、心臓組織シートを作製する (Masumoto, Scientific Reports 2014)。この心臓組織シート内に未分化 iPS 細胞を 1:1 の割合になるように混合し、腫瘍形成用シートを作製する。ゼラチンハイドロゲル微粒子を用いてこの細胞シートを 5 層に積層化する (Matsuo, Scientific Reports 2015)。

(イ) Sprague-Dawley ラットへのタクロリムス持続投与 (浸透圧ポンプ使用) により免疫抑制ラットモデルを作製する。血中濃度 10ng/mL を目安に投与量を調整する。

(ウ) この免疫抑制ラットに上記の積層化腫瘍形成用シートを左開胸により移植する。

(エ) 4 週間後に犠牲死させ、形成された腫瘍を摘出する。組織学的・生化学的および以下の蛋白質解析用にサンプルを調整する。

② 蛋白質解析による腫瘍特異的な表面抗原の同定

(ア) 上記で調整された蛋白質解析用サンプルに、LC-MS/MS 法により iPS 細胞由来腫瘍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) 同サンプルに対する MALDI-TOF/IMS 法 (Bruker 社; rapifleX) などによるイメージング質量分析により、iPS 細胞由来腫瘍に特異的な質量電荷比のシングルピークを同定する。

(ウ) 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蛋白質を、上記で構築された

プロテオームライブラリと対応させることにより、またショットガン解析を組み合わせることにより、iPS 細胞由来腫瘍において発現量が上位となる蛋白・ペプチドのリストを作成する。

(エ) 同定された表面抗原に対する免疫染色法により、iPS 細胞由来腫瘍に同定抗原が発現していることを確認する。

③ iPS 細胞由来腫瘍を検出する MRI 用造影剤の作製

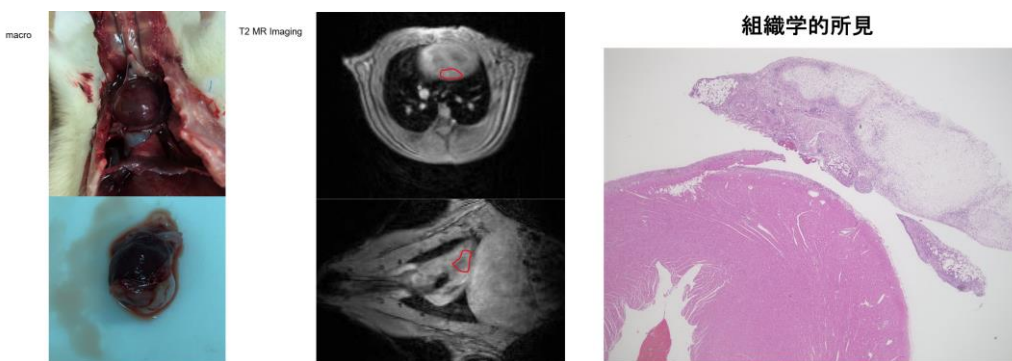
(ア) 抗体結合ナノ粒子型ガドリニウム (Gd)-MRI 造影剤の合成と物性評価：上記により同定された iPS 細胞由来腫瘍へのターゲティングが可能な抗体数種類について、ナノ粒子型 Gd-MRI 造影剤への結合反応を試み、物性や安定性などの評価を行う。必要に応じて、粒径の最適化を実施する。

(イ) 抗体結合ナノ粒子型 Gd-MRI 造影剤の MRI を用いた機能評価：抗体を導入したナノ粒子型 Gd-MRI 造影剤について、MRI における造影能の検討および標的となる iPS 細胞由来腫瘍細胞を用いた結合能評価を *in vitro* にて実施する。

(ウ) 抗体結合ナノ粒子型 Gd-MRI 造影剤の大量合成と最適化：造影剤表面物性の最適化により高感度かつ低投与量で造影可能なナノ粒子型 Gd-MRI 造影剤を合成する。

4. 研究成果

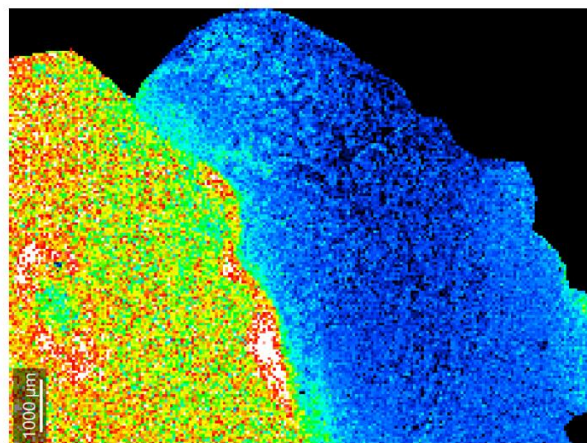
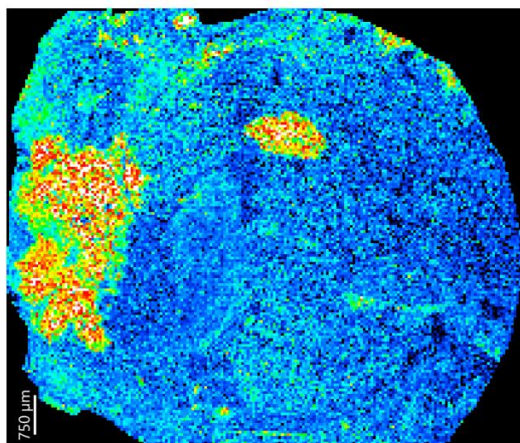
まず我々はヒト iPS 細胞由来心臓組織シートに未分化 iPS 細胞を混入し、さらにゼラチンハイドロゲル微粒子を用いて多層化し、その多層体をタクロリムス投与ラットに対して移植することにより、ラット体内においてヒト iPS 細胞由来腫瘍を形成することを、直視下及び MRI 撮影により確認した。さらに組織学的検討により腫瘍が多様かつ不均一な細胞群により形成されていることを確認し、iPS 細胞由来の奇形種であることを確認した。(下図)。



次に我々はこの iPS 細胞由来腫瘍を用いた網羅的蛋白解析を実施した。腫瘍組織を用いて蛋白質解析用にサンプルを調整し、イメージング質量分析を主とした網羅的ペプチド解析を行うことで、特に低分子化合物において腫瘍に対する特異的な発現パターンおよびシングルピークを得ることができた (下図)。

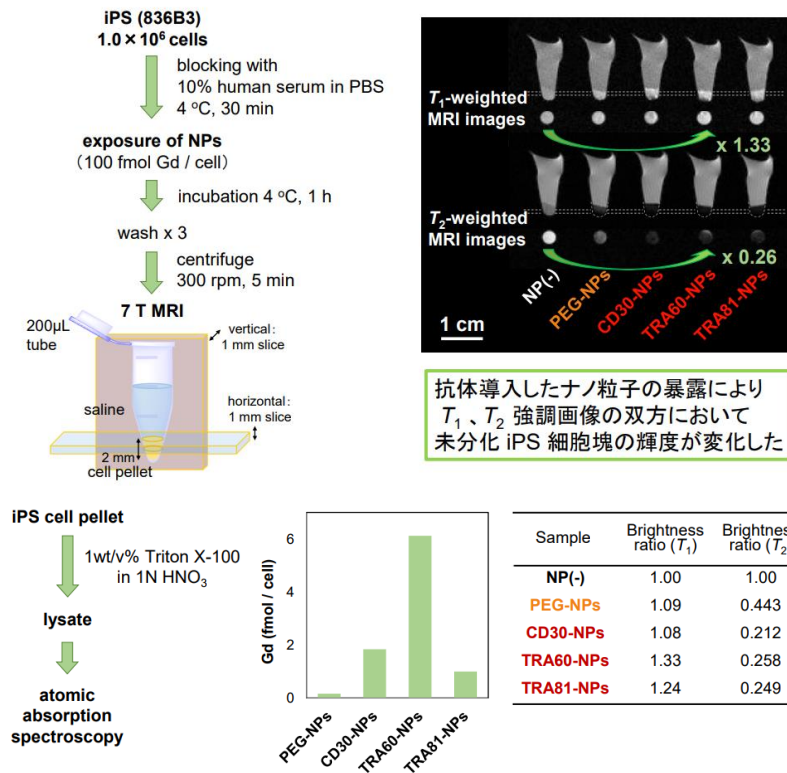
m/z 264.93

m/z = 264.95
2,3-BPGIに相当するスペクトラム

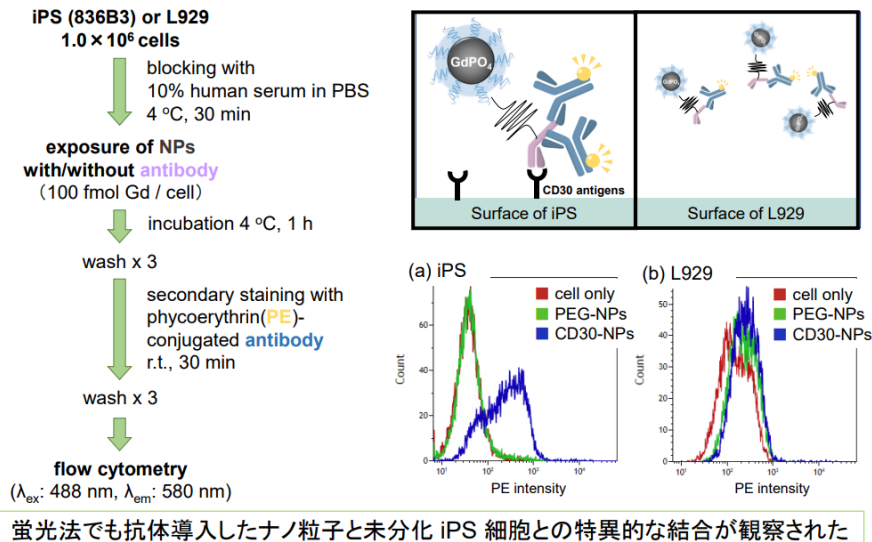


ファイル名:21.12.15_tumor_vs.control_腫瘍測定用 AREA01.imdx
化合物名/コメント:264.93257
m/z±許容幅:264.93257±0.0316
タイプ:生データ

次に我々は、上記の網羅的蛋白解析の結果を受けて、未分化 iPS 細胞に特異的な細胞表面抗原である CD30、TRA-1-60 および TRA-1-81 に対する抗体を導入したナノ粒子型 Gd-MRI 造影剤を作製し、in vitro での MRI における造影能の検討を行った結果、未分化細胞の分布に従い造影されることが確認できた (下図)。



- 抗体導入したナノ粒子は未分化 iPS 細胞に対して強い相互作用を示した
 - TRA60-NPs では抗体未修飾粒子と比べて 10 倍以上の高い Gd 結合量であった



これらの研究成果は、今後予定されている腫瘍形成ラットを用いた in vivo の MRI 撮影による評価を経て、iPS 細胞由来心血管細胞移植による再生医療における腫瘍性合併症低減に向けた基礎研究的基盤になるものとする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kurokawa Shunji, Hashimoto Yoshihide, Funamoto Seiichi, Murata Kozue, Yamashita Akitatsu, Yamazaki Kazuhiro, Ikeda Tadashi, Minatoya Kenji, Kishida Akio, Masumoto Hidetoshi	4. 巻 16
2. 論文標題 In vivo recellularization of xenogeneic vascular grafts decellularized with high hydrostatic pressure method in a porcine carotid arterial interpose model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254160	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 Fujiwara Yasue, Hirao Shingo, Yamazaki Kazuhiro, Ikeda Tadashi, Minatoya Kenji, Masumoto Hidetoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Evaluations for surrounding tissue incorporation after implantation of synthetic vascular prostheses in animal models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 24 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-021-01283-3	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 Murata Kozue, Masumoto Hidetoshi	4. 巻 In press
2. 論文標題 Systems for the Functional Evaluation of Human Heart Tissues Derived from Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cells	6. 最初と最後の頁 In press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/stmcls/sxac022	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 Osada Hiroaki, Kawatou Masahide, Fujita Daiki, Tabata Yasuhiko, Minatoya Kenji, Yamashita Jun K., Masumoto Hidetoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Therapeutic potential of clinical-grade human induced pluripotent stem cell-derived cardiac tissues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JTCVS Open	6. 最初と最後の頁 359 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xjon.2021.09.038	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 61
2. 論文標題 Impact of renal dysfunction on arch replacement in a database study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	6. 最初と最後の頁 170 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ejcts/ezab329	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 36
2. 論文標題 Aggressive strategy to save the brain in a case of acute aortic dissection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiac Surgery	6. 最初と最後の頁 3981 ~ 3982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jocs.15874	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 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 36
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 Moshā, 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 159	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 金光 ひでお, 湊谷 謙司	4. 巻 73
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, 福島 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
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 Hisatsugu Yamada, Natsuki Matsumoto, Takanori Komaki, Hiroaki Konishi, Yu Kimura, Aoi Son, Hirohiko Imai, Tetsuya Matsuda, Yasuhiro Aoyama, Teruyuki Kondo	4. 巻 10
2. 論文標題 Photoacoustic in vivo 3D imaging of tumor using a highly tumor-targeting probe under high-threshold conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19363
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 湊谷 謙司
2. 発表標題 ステントグラフト留置術の人工血管置換術
3. 学会等名 第116回・第118回日本循環器学会中国・四国合同地方会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湊谷 謙司, 山崎 和裕, 金光 ひでお, 川東 正英, 武田 崇秀, 熊谷 基之, 長田 裕明, 境 次郎, 友塚 真栄, 井出 雄二郎, 池田 義
2. 発表標題 上行大動脈から胸腹部大動脈までの一期的全置換
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湊谷 謙司
2. 発表標題 Reimplantation法における大動脈弁輪縫縮術
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湊谷 謙司
2. 発表標題 Journey through the Aorta Episode1-Root-Celebrating 20 years of Gelweave Valsalva
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 湊谷 謙司
2. 発表標題 再手術を念頭に置いた大動脈初回手術の注意点
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木伸二, 木村祐, 升本英利, 今井宏彦, 村田梢, 湊谷謙司, 近藤輝幸
2. 発表標題 未分化 iPS 細胞検出に向けた抗体複合化 GdP04 ナノ粒子の合成と機能評価
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木伸二, 木村祐, 升本英利, 今井宏彦, 村田梢, 湊谷謙司, 近藤輝幸
2. 発表標題 抗体複合化Gdナノ粒子造影剤による未分化 iPS 細胞の in vitro MRI 検出
3. 学会等名 日本化学会第102回春季年会
4. 発表年 2022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（招待講演）
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（招待講演）
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（招待講演）
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 辻 崇, 新谷 祈, 石田 瑞樹, 菰澤 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 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 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 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
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 梢, Moshu 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

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Masumoto Hidetoshi	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Humana	5. 総ページ数 304
3. 書名 Pluripotent Stem-Cell Derived Cardiomyocytes: Generation of Cylindrical Engineered Cardiac Tissues from Human iPS Cell-Derived Cardiovascular Cell Lineages	

〔産業財産権〕

〔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	川東 正英 (Kawatou Masahide) (00837700)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	

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	近藤 輝幸 (Kondo Teruyuki) (20211914)	京都大学・工学研究科・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)	
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	木村 祐 (Kimura Yu) (90566027)	京都大学・工学研究科・准教授 (14301)	

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