

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02915

研究課題名（和文）ディープフェノタイピング・iPS細胞技術の融合による希少難治性心筋症診療体系構築

研究課題名（英文）Development of clinical practice for rare intractable cardiomyopathy using deep phenotyping combined with iPS cell technology

研究代表者

坂田 泰史（Yasushi, Sakata）

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00397671

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究開発では、難病である難治性心筋症を対象に、臨床データを用いたディープフェノタイピング（詳細な表現型の解析）とiPS細胞技術を組み合わせた双方向のアプローチにより、希少難治性心筋症に対する新たな診療体系を構築することを目的としました。2021～2023年度の3年間の研究開発期間において、心筋病理組織を含む臨床データやゲノムデータ解析と疾患iPS細胞の樹立、疾患モデルの構築、希少難治性心筋症に対する治療介入点の探索を実施しました。更に、ゲノム解析研究結果を臨床に還元することを目的としたゲノム診断委員会を設置し、ゲノム医療を行う体制を構築しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拡張型心筋症を含む難治性心筋症は、重症心不全の原因となる重篤な疾患です。本研究開発では、臨床データやiPS細胞技術を組み合わせることで、これら希少難治性心筋症に対する新たな診療体系を構築することを目的としました。3年間の研究開発期間において、心筋病理組織を含む臨床データやゲノムデータ解析を行うとともに、心筋症疾患iPS細胞を樹立し、分化心筋を用いた疾患モデルを構築し、希少難治性心筋症に対する治療介入点の探索を実施しました。更に、ゲノム解析研究結果を臨床に還元することを目的としたゲノム診断委員会を設置し、ゲノム医療を行う体制を構築しました。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we sought to develop a novel medical system focusing on intractable cardiomyopathies, by using a two-way approach that combines deep phenotyping (detailed phenotypic analysis) using clinical data and iPS cell technology. During the three-year research and development period from 2021 to 2023, we analyzed clinical and genomic data including myocardial pathological specimens, established disease-specific iPS cells, construct disease models, and search for therapeutic interventions for rare and intractable cardiomyopathies. Furthermore, we have established a genome diagnosis committee with the aim of applying genome analysis research results to clinical practice for genome medicine.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心筋症 疾患iPS細胞 ディープフェノタイピング

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

拡張型心筋症 (Dilated Cardiomyopathy (DCM)) は、「左室のびまん性収縮障害と左室拡大を特徴とする症候群」として定義される。DCM は極めて多様な予後をもつ疾患であり、標準治療が奏功する軽症例から、心臓移植でしか救えない重症例まで幅広く含まれ、画一的な診断・治療方針は限界を迎えている。一方、遺伝子解析技術の急速な進歩により、DCM 病態にゲノム遺伝子変異が大きく寄与することが多くの報告から明らかとなり、最新の心筋症診療ガイドライン (日本循環器学会 2018 年改訂版) では、従来の形態・機能評価、二次性心筋症鑑別のステップに加え、遺伝子解析をより強く推奨する内容となった。心筋症の発症には多くの社会・環境因子が関与する一方で、特定の遺伝子変異が高い浸透率で病態に関与し、心不全標準治療に抵抗性を示し、早期に心臓移植適応に至る希少難治性心筋症が存在する。新たな心筋症診療体系の構築のためには、このように単一遺伝子変異により発症すると予想される症例群をゲノム診断にて早期に同定した上で、画像所見・心筋病理など個々の臨床データを用いたディープフェノタイピングを行うと同時に、iPS 細胞を用いた病態解析、薬効薬理解析と融合させ、得られた知見をベッドサイドに還元することで、集学的な診療体系構築を推進していくことが必要である。

2. 研究の目的

本研究開発は、臨床データを用いたディープフェノタイピングと iPS 細胞技術を組み合わせた双方向アプローチにより、多様な拡張型心筋症疾患群に潜む、希少難治性心筋症に対する新たな診療体系を構築することを目的とする。特に特徴的な臨床フェノタイプを呈する希少心筋症をターゲットとし、2021~2023 年度の 3 年間の研究開発期間において、下記に掲げる 3 つの課題の解決を目指す。

- (1) 臨床データによるディープフェノタイピングと疾患 iPS 細胞の樹立
- (2) 希少難治性心筋症に対する治療介入点の探索
- (3) 薬効薬理評価と臨床へのフィードバック

3. 研究の方法

2021 年度 (1)臨床データによるディープフェノタイピングと疾患 iPS 細胞の樹立
大阪大学医学部附属病院にて診療を行う難治性心筋症症例を対象に、詳細な臨床情報、画像データ、心筋生検病理標本に加え、余剰心筋組織、血液サンプルの収拾、さらに全エクソン解析によるゲノム情報を集約している。希少心筋症を対象に、複数の症例における臨床経過、画像検査・病理標本による心筋可塑性評価・予後予測を行い、各種心筋症における共通の特徴と多様性を明らかにする。同時に一部の症例からは iPS 細胞を用いた疾患モデルを構築する。

2022 年度 (2)希少難治性心筋症に対する治療介入点の探索
2021 年度に引き続き、難治性心筋症症例を対象としたスクリーニング、データ収集を継続する。2021 年度に研究対象とした心筋症それぞれにおいて、ゲノム編集を用いたアイソジェニック iPS 細胞の樹立と分化心筋を用いた機能解析を推進する。これらの情報を、臨床経過、心筋病理解析、イメージング解析を含む臨床データと統合し、各心筋症それぞれに共通の特徴 (心機能・心形態変化や予後など) に関する解析を継続する。これらの知見から、希少難治性心筋症に対する治療介入点の探索を行う。

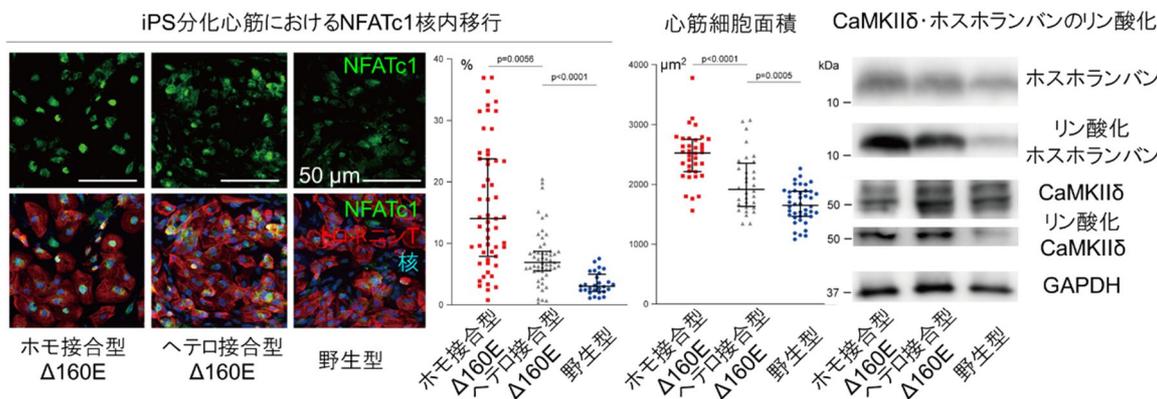
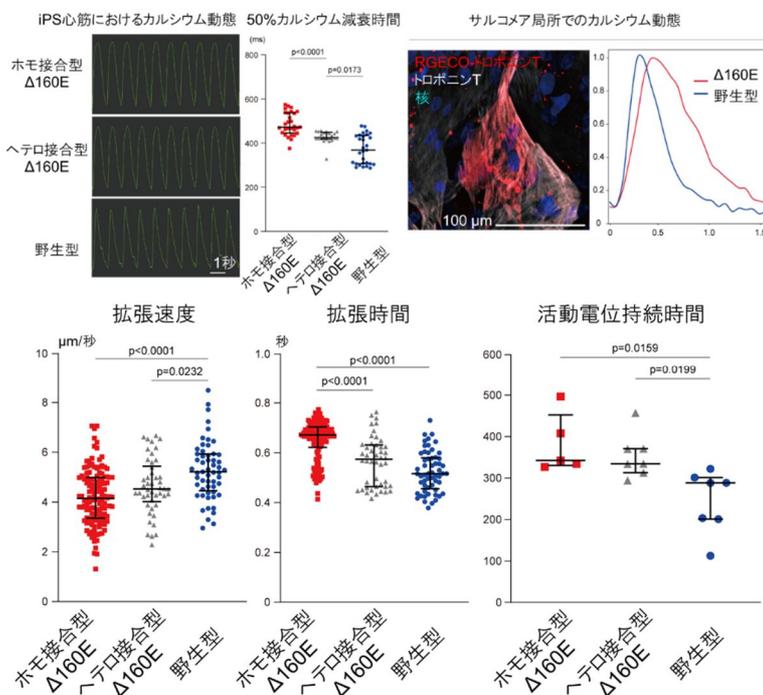
2023 年度 (3)薬効薬理評価と臨床へのフィードバック
最終年度は、2022 年度までに確立した実験系をリードアウトとし、それぞれのモデル iPS 分化心筋細胞を用いて、薬理評価を行う。さらに、これらベンチサイドの研究成果をベッドサイドに還元するため、ゲノム診断委員会を設置し、診断や治療方針について、得られた基礎研究からの知見を臨床に還元するシステムを構築する。ベッドサイドの臨床医、ベンチサイドの研究医による合同カンファレンスを開催し、情報の共有を行う。

4. 研究成果

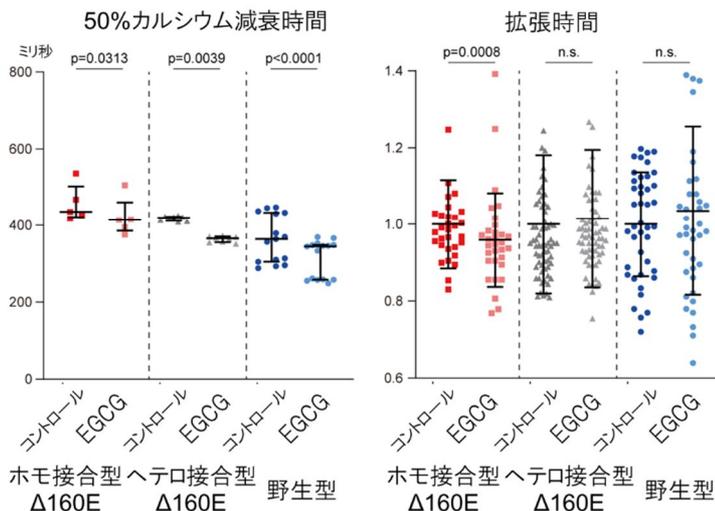
肥大型心筋症は、主に遺伝子の変異により心臓の筋肉が肥大し、拡張する力が低下する疾患と定義され、およそ 500 人に 1 人の有病率とされる。肥大型心筋症の原因遺伝子の多くは、心筋収縮を担うサルコメアを構成し、なかでもトロポニン T を含む細いフィラメントの遺伝子変異は、拘束性障害や収縮力低下のリスク因子として知られているが、トロポニン T 遺伝子変異がヒト心筋細胞においてどのように病態形成に関わるのかは明らかでない。我々は、重症心不全を呈した拡張相肥大型心筋症症例において、トロポニン T 遺伝子のヘテロ接合型 160E 変異を同定した。本症例より iPS 細胞を樹立し (ヘテロ接合型 160E-iPS 細胞) ゲノム編集を用いて 160E 変異を正常に修復した iPS 細胞 (野生型 iPS 細胞) 及びホモ接合型に 160E 変異を導入した

iPS 細胞(ホモ接合型 160E-iPS 細胞) を作製した。これら遺伝子背景が同一のアイソジェニック iPS 細胞を心筋に分化させ解析したところ、トロポニン T 160E 変異はカルシウム動態の異常を起こし、特にサルコメア局所でのカルシウム濃度の減衰時間を延長させることが明らかとなった(右図上)。モーションベクトル解析を用いて収縮、拡張動態を解析したところ、160E 変異は拡張速度を低下させ、弛緩時間を延長させることが明らかとなり、多電極アレイを用いて電位を速成したところ、160E-iPS 心筋では不規則な電氣的興奮が観察され、活動電位持続時間が延長することが明らかとなった(右図下)。更に、160E 変異は心

筋肥大の制御因子である NFATc1 の核内移行を促進し、心筋肥大を促進すること、CaMKII およびホスホランパンのリン酸化の亢進を来すことが明らかとなった(下図)。

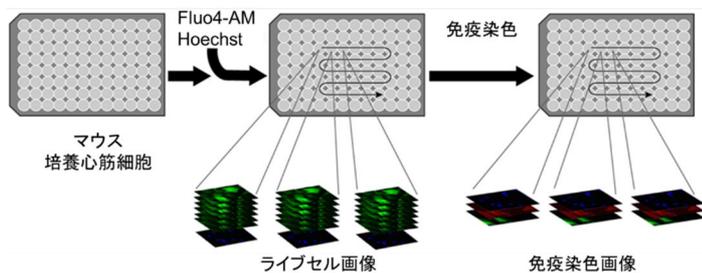


エピガロカテキンガレート(EGCG)は、緑茶に含まれるカテキンの一種で、トロポニンCに作用することで心筋のカルシウム感受性を低下させることが知られている。EGCG を Δ160E-iPS 心筋に添加したところ、カルシウム濃度減衰時間を短縮させ、拡張機能を改善させることが明らかとなった(右図)。以上の成果を論文報告した(*Circ Genom Precis Med*. 2022;15:e003522)。

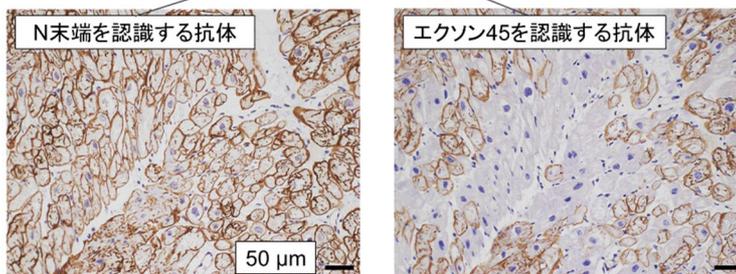
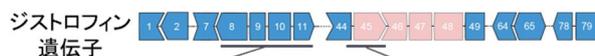


心筋細胞内のカルシウム動態は、遺伝性心筋症で同定された遺伝子変異の病理性評価に広く用いられている。通常カルシウム動態評価方法は、培養ウェル全体の心筋細胞を対象とするため、個々の心筋細胞の変化を一度に検出することが困難だった。我々は、ハイコンテンツイメージングを用いることにより、一度に数千個のマウス培養心筋細胞において、カルシウム動態と免疫染色画像をリンクさせ取得する解析アルゴリズムを構築した。Cas9 ノックインマウス培養心筋細胞へガイド RNA を導入し、本解析を行うことにより、Serca2a をノックダウンした心室筋細

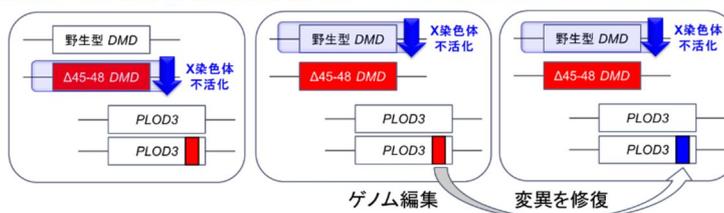
胞における活動電位持続時間の延長を検出した。拡張型心筋症症例において同定された *PKD1* (Polycystin-1) 遺伝子フレームシフト変異の病態への影響を評価するため本手法を用いて解析したところ、Polycystin-1 は Serca2a や L タイプカルシウムチャンネルと共局在し、Polycystin-1 が低下した心室筋細胞においてカルシウム電位が低下することが明らかとなり、以上の成果を論文報告した (右図) (*Biochem Biophys Res Commun.* 2022 Dec 31;637:40-49)。



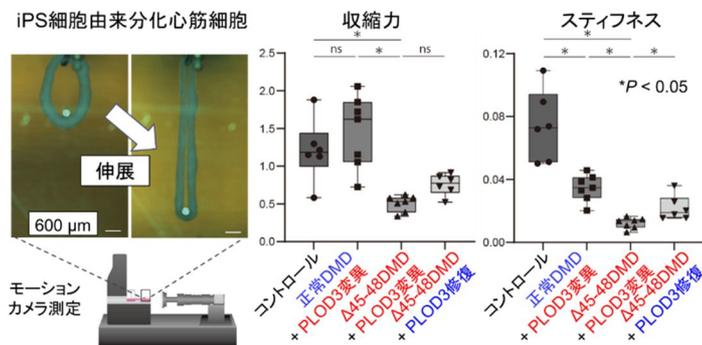
ベッカー型筋ジストロフィーは、ジストロフィン遺伝子の変異により発症する遺伝性の病気で、心不全の原因となる拡張型心筋症の原因となる。ベッカー型筋ジストロフィー女性キャリアが、若くして重症心不全に至ることは極めてまれであり、その原因やメカニズムは明らかではなかった。我々は、若年で補助人工心臓が必要な重症心不全に至ったベッカー型筋ジストロフィー女性キャリア症例を見出し、心筋組織病理解析、遺伝子解析、iPS細胞由来分化心筋細胞を用いた機能解析を行った。本症例では、ジストロフィン遺伝子の45番目から48番目のエクソンが欠損しており、補助人工心臓手術時に得られた心筋組織を対象に、エクソン45を認識する抗体で免疫染色を行ったところ、正常ジストロフィンと45-48ジストロフィンがおよそ6:4の比率で作られていることが明らかとなった (右図上)。更に、本症例の重症化メカニズムを明らかにするため、詳しく遺伝子解析を行ったところ、ジストロフィン遺伝子変異に加え、*PLOD3* 遺伝子にストップゲイン変異が生じていることが明らかとなった。



ベッカー型筋ジストロフィー女性キャリアでは、全身の細胞において、2本のX染色体がランダムにX染色体不活化を受けており、このX染色体不活化のしくみを利用することで、血液の細胞から作製したiPS細胞から、正常なジストロフィンまたは45-48ジストロフィンを主に作り出しているiPS細胞を選別することに成功した。更に、ゲノム編集技術を用いて、同定された*PLOD3* 遺伝子変異を正常に修復した、遺伝背景が同一のアイソジェニックiPS細胞を作製した (右図下)。



作製したiPS細胞を心筋細胞に分化させ、更にリング状に組織化し、進展刺激を加えることで、心筋組織が収縮する力やスティフネス (硬さ) 測定した。45-48ジストロフィンを作り出す心筋細胞では、正常ジストロフィンを作り出す心筋細胞に比べて収縮力、スティフネスが低下し、*PLOD3* 変異を修復することで、スティフネスが改善することが明らかとなった (下図)。更に、組織の維持に必要なコラーゲンの産生量が*PLOD3* の欠損により低下し、ゲノム編集で変異を修復することで改善することが明らかとなり、以上の成果を論文報告した (*JACC Basic Transl Sci.* 2023 Feb 8;8(6):599-613)。



肥大型心筋症は、心臓の壁が厚くなり、不整脈や心不全を起こす心筋の病気で、様々な遺伝子のバリエーションで発症することが知られている。心筋細胞のミオシンをつくりだす *MYH7* 遺伝子のバリエーションは、予後が不良であることと関連があるとされているが、心臓の機能が低下し、重症心不全に至る詳しい臨床経過は明らかではなかった。我々は、循環のサポートが必要な重症心不全に移行し、*MYH7* バリエーションが同定された肥大型心筋症症例をについて、その詳細な臨床経過を報告した(*Intern Med.* 2023 Nov 1;62(21):3167-3173)。

大阪大学心筋症センターにおいて、心筋症の個別化医療を実現するために、ゲノム解析研究結果を臨床に還元することでゲノム医療を行う体制を構築した。ゲノム解析については、公知の心筋症原因遺伝子を網羅した心筋症遺伝子バーチャルパネルを作製することで、診療につながるバリエーションの有無を全エクソン解析から迅速に判断できるようにした。次いで、バリエーション同定可否と結果通知の有益性を判断するために診療科内で診断委員会を立ち上げ、研究レベルでのバリエーション同定基準、結果通知要件及び未発症診断の方針を策定した。発症者/未発症保因者の診療方針については原因遺伝子・バリエーション別に順次策定し、患者説明資料に反映させている。また、結果通知で中心的役割を担う遺伝子診療部や、未発症血縁者の診療を依頼する可能性がある小児科との連携体制を構築した。以上の成果について、第 9 回日本心筋症研究会にて報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Okuno Shota, Higo Shuichiro, Kondo Takumi, Shiba Mikio, Kameda Satoshi, Inoue Hiroyuki, Tabata Tomoka, Ogawa Shou, Morishita Yu, Sun Congcong, Ishino Saki, Honda Tomoyuki, Miyagawa Shigeru, Sakata Yasushi	4. 巻 13
2. 論文標題 SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain is internalized and promotes protein ISGylation in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21397
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-48084-7	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 Nishikawa Tatsuya, Shiba Mikio, Ikeda Yoshihiko, Ohta-Ogo Keiko, Kondo Takumi, Tabata Tomoka, Oka Toru, Shioyama Wataru, Yamamoto Hironori, Yasui Taku, Higuchi Yoshiharu, Ishibashi-Ueda Hatsue, Honma Keiichiro, Izumi Chisato, Higo Shuichiro, Hatakeyama Kinta, Sakata Yasushi, Fujita Masashi	4. 巻 3
2. 論文標題 Tenascin-C as a potential marker for immunohistopathology of doxorubicin-induced cardiomyopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Heart Journal Open	6. 最初と最後の頁 (5):oead104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjopen/oead104	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 Kondo Takumi, Higo Shuichiro, Shiba Mikio, Kohama Yasuaki, Kameda Satoshi, Tabata Tomoka, Inoue Hiroyuki, Okuno Shota, Ogawa Shou, Nakamura Satoki, Takeda Maki, Ito Emiko, Li Junjun, Liu Li, Kuramoto Yuki, Lee Jong-Kook, Takashima Seiji, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Hikoso Shungo, Sakata Yasushi	4. 巻 15
2. 論文標題 Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Model for TNNT2 160E-Induced Cardiomyopathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	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） 10.1161/CIRCGEN.121.003522	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 Tabata Tomoka, Masumura Yuki, Higo Shuichiro, Kunimatsu Suzuka, Kameda Satoshi, Inoue Hiroyuki, Okuno Shota, Ogawa Shou, Takashima Seiji, Watanabe Mikio, Miyagawa Shigeru, Hikoso Shungo, Sakata Yasushi	4. 巻 637
2. 論文標題 Multiplexed measurement of cell type-specific calcium kinetics using high-content image analysis combined with targeted gene disruption	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 40 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.10.088	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 Kameda Satoshi, Higo Shuichiro, Shiba Mikio, Kondo Takumi, Li Junjun, Liu Li, Tabata Tomoka, Inoue Hiroyuki, Okuno Shota, Ogawa Shou, Kuramoto Yuki, Yasutake Hideki, Lee Jong-Kook, Takashima Seiji, Ikeda Yoshihiko, Hikoso Shungo, Miyagawa Shigeru, Sakata Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Modeling Reduced Contractility and Stiffness Using iPSC-Derived Cardiomyocytes Generated From Female Becker Muscular Dystrophy Carrier	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	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.jacbts.2022.11.007	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 Naito Susumu, Higo Shuichiro, Kameda Satoshi, Ogawa Shou, Tabata Tomoka, Akazawa Yasuhiro, Nakamura Daisuke, Nakamoto Kei, Sera Fusako, Kuramoto Yuki, Aasano Yoshihiro, Hikoso Shungo, Miyagawa Shigeru, Sakata Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 End-stage Hypertrophic Cardiomyopathy with Advanced Heart Failure in Patients Carrying MYH7 R453 Variants: A Case Series	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.1497-22	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 Higo Shuichiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Disease modeling of desmosome-related cardiomyopathy using induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 World Journal of Stem Cells	6. 最初と最後の頁 71 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4252/wjsc.v15.i3.71	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 Higo Shuichiro, Hikoso Shungo, Miyagawa Shigeru, Sakata Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome Editing in Human Induced Pluripotent Stem Cells (hiPSCs)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 235 ~ 245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1484-6_21	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 Shiba Mikio, Higo Shuichiro, Kondo Takumi, Li Junjun, Liu Li, Ikeda Yoshihiko, Kohama Yasuaki, Kameda Satoshi, Tabata Tomoka, Inoue Hiroyuki, Nakamura Satoki, Takeda Maki, Ito Emiko, Takashima Seiji, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Hikoso Shungo, Sakata Yasushi	4. 巻 30
2. 論文標題 Phenotypic recapitulation and correction of desmoglein-2-deficient cardiomyopathy using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Molecular Genetics	6. 最初と最後の頁 1384 ~ 1397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab127	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 Tabata Tomoka, Kuramoto Yuki, Ohtani Tomohito, Miyawaki Hiroshi, Miyashita Yohei, Sera Fusako, Kioka Hidetaka, Higo Shuichiro, Asano Yoshihiro, Hikoso Shungo, Sakata Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Phospholamban p.Arg14del Cardiomyopathy: A Japanese Case Series	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	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) 10.2169/internalmedicine.8594-21	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 Inoue Hiroyuki, Nakamura Satoki, Higo Shuichiro, Shiba Mikio, Kohama Yasuaki, Kondo Takumi, Kameda Satoshi, Tabata Tomoka, Okuno Shota, Ikeda Yoshihiko, Li Junjun, Liu Li, Yamazaki Satoru, Takeda Maki, Ito Emiko, Takashima Seiji, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Hikoso Shungo, Sakata Yasushi	4. 巻 17
2. 論文標題 Modeling reduced contractility and impaired desmosome assembly due to plakophilin-2 deficiency using isogenic iPS cell-derived cardiomyocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 337 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2021.12.016	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23件（うち招待講演 12件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 内藤 進, 肥後 修一朗, 亀田 聡士, 小川 翔, 田端 智香, 赤澤 康裕, 中村 大輔, 中本 敬, 世良 英子, 藏本 勇希, 朝野 仁裕, 彦惣 俊吾, 宮川 繁, 坂田 泰史
2. 発表標題 左室収縮能低下を伴う重症心不全に移行しMYH7 R453バリエントが同定された肥大型心筋症の3症例
3. 学会等名 第9回日本心筋症研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shota Okuno, Shuichiro Higo, Satoshi Kameda, Tomoka Tabata, Shou Ogawa, Shigeru Miyagawa, Yasushi Sakata
2. 発表標題 SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain is internalized and promotes protein ISGylation in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes
3. 学会等名 第27回日本心不全学会YIA基礎部門優秀賞
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 肥後修一朗
2. 発表標題 個別化医療を目的とした難治性心筋症ヒト疾患モデル細胞の構築
3. 学会等名 第27回日本心不全学会シンポジウム 再生医療の進歩（疾患iPSを含む）（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuichiro Higo
2. 発表標題 Elucidation of the pathological basis and therapeutic development for advanced heart failure using disease-specific iPS cell-derived cardiomyocytes
3. 学会等名 Symposium, Genomic analysis and Genome editing, CVMW2023, The 7th JCS Council Forum on Basic Cardiovascular Research（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuichiro Higo
2. 発表標題 Elucidation of the pathological basis and therapeutic development for advanced heart failure using disease-specific iPS cell-derived cardiomyocytes
3. 学会等名 第97回 日本薬理学会年会 国際心臓研究学会 日本部会 (ISHR) 共催シンポジウム 「心不全研究の最前線から拓く治療戦略」 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 肥後 修一郎, 木岡 秀隆, 李 鍾國, 彦惣 俊吾, 朝野 仁裕, 宮川 繁, 坂田 泰史
2. 発表標題 分子機能による層別化を目的とした心筋症疾患iPS細胞ライブラリーの構築
3. 学会等名 第26回日本心不全学会学術集会 シンポジウム ゲノム情報を活かした心筋症医療 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 肥後修一郎
2. 発表標題 分子機能による難治性心筋症の層別化と病態解明
3. 学会等名 第70回日本心臓病学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西川達哉, 志波幹夫, 池田善彦, 近藤匠巳, 肥後修一郎, 安井琢, 岡亨, 泉知里, 植田初江, 畠山金太, 坂田泰史, 藤田雅史
2. 発表標題 ドキシソルピシン心筋症の病理学的診断におけるテネイシンC とマクロファージの有用性
3. 学会等名 第5 回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 肥後修一朗
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来分化心筋細胞を用いた不整脈原性心筋症の病態解明
3. 学会等名 第8回日本心筋症研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤 進, 井上 裕之, 肥後 修一朗, 小川 翔, 奥野 翔太, 田端 智香, 亀田 聡士, 近藤 匠巳, 坂田 泰史
2. 発表標題 不整脈原性心筋症iPS細胞由来分化心筋細胞を用いたプラコフィリン2欠損が細胞骨格に与える影響の検討
3. 学会等名 第8回日本心筋症研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 羽白 亮, 田端 智香, 肥後 修一朗, 近藤 匠巳, 亀田 聡士, 井上 裕之, 奥野 翔太, 小川 翔, 坂田 泰史
2. 発表標題 ハイコンテンツイメージングを用いた単一細胞カルシウム動態解析とゲノム編集への応用
3. 学会等名 第8回日本心筋症研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 亀田 聡士, 肥後 修一朗, 志波 幹夫, 近藤 匠巳, 李 俊君, 劉 莉, 田端 智香, 井上 裕之, 奥野 翔太, 高島 成二, 池田 善彦, 彦惣 俊吾, 宮川 繁, 坂田 泰史
2. 発表標題 iPS細胞由来分化心筋細胞を用いたBecker型筋ジストロフィー(BMD)心筋収縮力・剛性低下の再現と病態解明
3. 学会等名 第8回日本心筋症研究会 YIA最優秀賞
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	田端 智香, 藏本 勇希, 大谷 朋仁, 宮脇 大, 宮下 洋平, 世良 英子, 木岡 秀隆, 肥後 修一郎, 朝野 仁裕, 彦惣 俊吾, 坂田 泰史
2. 発表標題	悪性心室性頻拍と重症心不全を特徴とする 日本におけるホスホランパン p.Arg14del心筋症の臨床像
3. 学会等名	第25回日本心不全学会学術集会
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Takumi Kondo, Shuichiro Higo, Mikio Shiba, Yasuaki Kohama, Satoshi Kameda, Tomoka Tabata, Hiroyuki Inoue, Shota Okuno, Maki Takeda, Yuki Kuramoto, Jong-Kook Lee, Seiji Takashima, Shigeru Miyagawa, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata
2. 発表標題	Modeling Augmented Sarcomeric Calcium Retention and Altered Calcium Handling Pathway by TNNT2 160E Mutation using Isogenic Human iPS Cell-derived Cardiomyocytes
3. 学会等名	第25回日本心不全学会学術集会YIA基礎部門優秀賞
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	Shuichiro Higo, Yasushi Sakata
2. 発表標題	Strategies to Promote Homology-directed Repair in Post-mitotic Cardiomyocytes
3. 学会等名	ESC CONGRESS 2021 symposium CRISPR/Cas9 gene editing for heart disease: ready for prime time? (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名	肥後修一郎
2. 発表標題	難治性心筋症に対する個別化医療
3. 学会等名	第7回日本心筋症研究会 シンポジウム4「心筋症のゲノム研究最前線」(招待講演)
4. 発表年	2021年

1. 発表者名 近藤匠巳, 肥後修一郎, 志波幹夫, 小濱康明, 亀田聡士, 田端智香, 井上裕之, 奥野翔太, 武田真季, 藏本勇希, 李鍾國, 高島成二, 宮川繁, 彦惣俊吾, 坂田泰史
2. 発表標題 トロボニンT 160E変異を有するアイソジェニックiPS心筋を用いた拡張相肥大型心筋症の病態解明
3. 学会等名 第7回日本心筋症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Inoue, Satoki Nakamura, Shuichiro Higo, Mikio Shiba, Yasuaki Kohama, Takumi Kondo, Satoshi Kameda, Tomoka Tabata, Shota Okuno, Yoshihiko Ikeda, Junjun Li, Li Liu, Satoru Yamazaki, Maki Takeda, Emiko Ito, Seiji Takashima, Shigeru Miyagawa, Sawa Yoshiki, Shungo Hikoso, Yasushi Sakata
2. 発表標題 Modeling Reduced Contractility and Impaired Desmosome Assembly due to Plakophilin-2 Deficiency using Isogenic iPS Cell-Derived Cardiomyocytes
3. 学会等名 第86回 日本循環器学会学術集会 YIA (Basic Research部門) 優秀賞
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shuichiro Higo
2. 発表標題 Development of Personalized Medicine Targeting Arrhythmogenic Cardiomyopathy Concealed in Advanced Heart Failure
3. 学会等名 第 86 回日本循環器学会学術集会 幹細胞・遺伝子治療・心臓再生の最前線 Cutting-edge Science in Stem Cell, Gene Therapy, and Regeneration for Cardiovascular Disease
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大谷朋仁, 坂田泰史
2. 発表標題 重症心不全患者の診療デザイン ライフデザインを決めるのに必要な循環器学は何か
3. 学会等名 第25回日本心不全学会学術集会シンポジウム(市民公開講座)(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田泰史
2. 発表標題 心不全発症動向と新しい治療オプション
3. 学会等名 第8回日本心血管脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田泰史
2. 発表標題 心不全の非薬物治療
3. 学会等名 第3回日本在宅医療連合学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasushi Sakata
2. 発表標題 Nonpharmacological Approach
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会 ヨーロッパ心臓病学会日本循環器学会合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 肥後修一朗	4. 発行年 2023年
2. 出版社 技術情報協会 ゲノム編集の最新技術と医薬品・遺伝子治療・農業・水畜産物・有用物質生産への活用	5. 総ページ数 605
3. 書名 非分裂心筋細胞のゲノム編集と難治性心筋症への治療介入	

1. 著者名 肥後 修一郎	4. 発行年 2022年
2. 出版社 MEDICAL VIEW	5. 総ページ数 -
3. 書名 Heart View 疾患iPS細胞を用いた心筋症個別化医療へのアプローチ	

〔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	肥後 修一郎 (Higo Shuichiro) (00604034)	大阪大学・大学院医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	大谷 朋仁 (Ohtani Tomohito) (30623897)	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	朝野 仁裕 (Asano Yoshihiro) (60527670)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任准教授(常勤) (14401)	

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