

平成 29年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : 再生医療ネットワークプログラム 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究
The program for intractable diseases research utilizing disease-specific iPS cells.

研究開発課題名 : iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発
Elucidation of the pathology of hereditary myocardial diseases, and development of treatment methods, using iPS cells.

研究開発担当者 国立大学法人東京大学医学部 教授 小室一成
所属 役職 氏名 : Issei Komuro, Professor, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

実施期間 : 平成 24年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究
開発課題名 : iPS 細胞樹立・品質検定・寄託、心筋細胞分化誘導・精製・品質検定・疾患表現型解明、創薬スクリーニング
Establishment, quality inspection, deposit of iPS cells, and differentiation into cardiomyocytes followed by purification, quality inspection, phenotypic analysis, and drug screening.

研究開発分担者 国立大学法人東京大学医学部 講師 森田啓行
所属 役職 氏名 : Hiroyuki Morita, Lecturer, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

分担研究
開発課題名 : iPS 細胞樹立・品質検定・寄託、心筋細胞分化誘導・精製・品質検定・疾患表現型解明、創薬スクリーニング
Establishment, quality inspection, deposit of iPS cells, and differentiation into cardiomyocytes followed by purification, quality inspection, phenotypic analysis, and drug screening.

研究開発分担者 国立大学法人東京大学医学部 特任助教 内藤 篤

所属 役職 氏名 : Atsushi Naito, Project assistant professor, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

分担研究 iPS 細胞樹立・品質検定・寄託、心筋細胞分化誘導・精製・品質検定・疾患表現型解
開発課題名 : 明、創薬スクリーニング

Establishment, quality inspection, deposit of iPS cells, and differentiation into
cardiomyocytes followed by purification, quality inspection, phenotypic analysis,
and drug screening.

II. 成果の概要（総括研究報告）

[和文]

本研究拠点の目的は、難病である遺伝性心筋疾患の患者から iPS 細胞を樹立し、分化誘導・精製した iPS 細胞由来心筋細胞の解析を通じて病態を解明し、iPS 細胞由来心筋細胞を利用した創薬スクリーニングを通じて遺伝性心筋疾患に対する新規治療薬を開発することである。

本事業内では東京大学を拠点とし、学校法人慶應義塾大学大学院医学系研究科福田恵一教授、国立成育医療研究センター梅澤明弘副所長とともに、56 名の心筋症・遺伝性不整脈患者および健常血縁者から iPS 細胞を樹立し、35 名分を理研 BRC に寄託登録した。iPS 細胞の品質検定は成育で実施した。また東京大学では、iPS 細胞から大量に心筋細胞を分化誘導する独自の技術を開発した。

薬剤スクリーニングは以下の 3 疾患について行い、次のような結果を得た。

(1) 肥大型心筋症；東京大学では肥大型心筋症 iPS 由来心筋細胞のハイコンテツ解析を行い、疾患由来株が健常株と比較して有意に細胞面積が大きいことに着目し、大きさの是正に着目したスクリーニング系を構築した。市販化合物約 1,000 化合物のスクリーニングを行い、化合物 X が有意に疾患株を縮小させることを見出した。2015 年度からは第一三共株式会社と共同で約 20,000 化合物のスクリーニングを行い、細胞内カルシウム動態や収縮への悪影響を与えないことを確認する化合物の 2 次スクリーニングまで実施し、候補化合物の絞り込みを行った。

慶応大学では肥大型心筋症株においてサルコメア配列の乱れが健常株よりも著しいことに着目し、心筋細胞の配列をリードアウトとしたスクリーニング系を構築した。心筋細胞に肥大シグナルに関与する 10 種類の化合物を作用させ、肺高血圧治療薬であるエンドセリン受容体拮抗薬が疾患表現型を是正することを見出した。

(2) 特発性拡張型心筋症；東京大学で、拡張型心筋症 iPS 由来心筋細胞と健常者 iPS 由来心筋細胞の遺伝子発現をマイクロアレイで網羅的解析した結果から、拡張型心筋症株で遺伝子 Y の発現が有意に低下していることを見出した。遺伝子 Y の発現を免疫染色によって定量化し、これを回復させるハイコンテツ解析系を構築した。市販化合物約 1,000 化合物のスクリーニングを行った。

(3) ブルガダ症候群；特発性の心室細動により突然死を来すブルガダ症候群の患者から iPS 細胞を作製し、同 iPS 細胞由来心筋細胞を用いたパッチクランプテストによって疾患株でナトリウム電流が低下していることを確認した。複数の遺伝的背景をもつブルガダ症候群株を作成し、疾患株でナトリウム電流を上昇させるが、健常株では影響を及ぼさない化合物を探索するスクリーニング系を構築した。

慶応大学では疾患特異的 iPS 細胞由来心筋細胞を用いて、以下の病態解明に関する報告を行った。

- ・ 遺伝性 QT 延長症候群 1 型の疾患株で、活動電位時間の延長および KCNQ1 チャネルの局在異常を見出した。
- ・ 遺伝性 QT 延長症候群 7 型の疾患株で既存のナトリウムチャンネル遮断薬、およびナトリウム-カルシウム交換体 (reverse mode) 阻害剤が不整脈発症予防に有用である可能性を示した。
- ・ ブルガダ症候群の疾患株で、胎児型サブユニットである SCN3 β を過剰発現させると表現型が改善する一方で、ノックダウンすると増悪することから、継時的な SCN3 β の発現低下が疾患発症に関与することを見出した。
- ・ 心不全を来すエメリー・ドレイフス型筋ジストロフィの疾患株で、核の腫大、核膜陥入の減少を確認し、核内カルシウム動態の異常が見られることを報告した。

[英文] The purpose of the present project is to elucidate the disease mechanisms of hereditary heart diseases including idiopathic cardiomyopathy and familial arrhythmia by analyzing cardiomyocytes derived from patient specific induced pluripotent stem cells (iPSC) and to develop new drugs against these diseases.

In this research project, Prof. Komuro I. (the University of Tokyo; UT) was a project leader and Prof. Fukuda K. (Keio University; KU) and Dr. Umezawa A (the National Center for Child Health and Development; NCCD) were collaborators. In this project, iPSC lines were established from 56 patients and their relatives in UT and KU, and 35 of them were deposited to RIKEN BRC after quality control tests in NCCHD. The original method and medium kit for producing a large scale of iPSC-derived cardiomyocytes (iPSCM) were established at UT (patented). Following screening system for the heart diseases using patient-specific iPSCMs was also created.

(1) Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

[UT] We found that HCM-iPSCMs are significantly larger than control-iPSCMs and established the drug screening system to explore the compounds that reduced the area of cardiomyocytes using high-content imaging system. We screened about 1,000 commercially available compounds and found compound X could decrease the cell area by about 40%. Since 2015, we have screened other 20,000 compounds in a collaboration with Daiichi Sankyo Company Ltd. and. With the first screening, about 30 compounds were found to be possibly effective, and we have tried to refine them by analyzing their effects on calcium handling and cellular contractility.

[KU] We found that sarcomere disarray of iPSCMs were more prominent in HCM-iPSCMs than control-iPSCMs. We treated HCM-iPSCMs with 10 compounds which affect hypertrophic signaling of cardiomyocytes and elucidated that endothelin-1 receptor antagonist (which is known as a drug for pulmonary hypertension) could restore the cellular disorganization.

(2) Dilated cardiomyopathy (DCM)

[UT] We compared RNA expression levels of DCM-iPSCM and control-iPSCM by microarray system and identified that the expression level of gene Y was significantly lower in DCM clones. We quantified the protein expression level of Y by immunostaining using high-contents imaging system and established a screening system to explore compounds which restored the expression level of Y. With this screening system, screening on 1,000 commercially available compounds were performed.

(3) Brugada syndrome (BrS)

[KU] Brugada syndrome is a disease caused by mutations of cardiac sodium channel, which leads to sudden cardiac death in adults. We performed patch clamp test of BrS-iPSCM with various genetic backgrounds and found that sodium current was impaired in disease clones. We established a screening method by measuring sodium currents using multiple channel patch clamp.

[KU] We also studied disease mechanisms of following diseases using patient specific iPSCMs.

- Long QT syndrome type1 (LQT1); LQT1-iPSCM showed prolonged action potential duration and abnormal distribution of KCNQ1 channel.
- Long QT syndrome type7(LQT7); Flecainide, pilsicainide (sodium channel blocker), and reverse mode NCX channel inhibitor could reduce the arrhythmogenesis of LQT7-iPSCMs.
- BrS; Oversxpression of $\beta 3$ subunit of sodium channel (SCN3B; infantile type) improved the sodium current of BrS-iPSCM, meanwhile knockdown of SCN3B reduced the current. We proposed the gradual depression of SCN3B might contribute to the development of BrS in adults.
- Emery-Dreifuss muscular dystrophy (EDMD) is a condition that mainly affects muscles including myocardium caused by gene mutations of emerin, a transmembrane protein of the inner nuclear membrane. We identified increase of nuclear size and reduction of nuclear invaginations of EDMD-iPSCMs. EDMD-iPSCMs also showed impaired nuclear calcium transients.

Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 5 件、国際誌 3 件)

【国内誌】

1. 伊藤正道、内藤篤彦『カラー版 循環器病学アップデート』「5.iPS 細胞を用いた病態解析と創薬」西村書店 pp.48-51 2014 年 4 月
2. 伊藤正道、内藤篤彦、小室一成『日本臨牀増刊号 再生医療』「II(8)iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明と治療法開発」日本臨牀社 pp.411-415 2015 年 6 月
3. 伊藤正道、内藤篤彦、小室一成『Surgery Frontier』「II 疾患特異的 iPS の臨床 2.循環器疾患における現況」メディカルレビュー社 pp.41-145 2015 年 6 月
4. 伊藤正道、内藤篤彦、小室一成『最新医学』「特集 心筋再生の現状と展望 iPS 細胞を用いた拡張型心筋症の病態解析」最新医学社 pp.107-112 2015 年 12 月
5. 伊藤正道、内藤篤彦、小室一成 炎症と免疫』「講座 iPS 細胞を用いた難治性心臓疾患の治療戦略」先端医学社 pp.72-76 2016 年 3 月

【国際誌】

1. Yasui H, Lee JK, **Komuro I**. Excitation propagation in three-dimensional engineered hearts using decellularized extracellular matrix. *Biomaterials*. 2014; 35:7839-50
2. Hashimoto A, Naito AT, Lee JK, Kitazume-Taneike R, Ito M, Yamaguchi T, Nakata R, Sumida T, Okada K, Nakagawa A, Higo T, Kuramoto Y, Sakai T, Tominaga K, Okinaga T, Kogaki S, Ozono K,

Miyagawa S, Sawa Y, Sakata Y, Morita H, Umezawa A, **Komuro I**. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells From Patients With Duchenne Muscular Dystrophy and Their Induction to Cardiomyocytes. *Int Heart J* 2016;57:112-7.

3. Morita H, **Komuro I**. A strategy for genomic research on common cardiovascular diseases aiming at the realization of precision medicine; Personal insights and perspectives. *Circ Res* 2016;119:900-3.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 東京循環器医師の会、「幹細胞を用いた創薬研究」(口頭)、内藤篤彦、東京、2014年1月、国内
2. 日本心不全学会、「Drug Discovery Against Heart Failure using Human iPS cells.」(Oral)、内藤篤彦、大阪、2014年10月、国内
3. Safety Pharmacology Society Annual Meeting、「Non-genetic method for purification of ventricular cells from human iPS-derived cardiomyocytes.」(Poster)、Kuramoto Y, Ito M, Naito AT、Washington DC, USA、2014年10月、国外
4. Safety Pharmacology Society Annual Meeting、「Scalable, reproducible, and economical method for producing cardiomyocytes from human iPS cells.」(Poster)、Ito M, Kuramoto Y, Naito AT、Washington DC, USA、2014年10月、国外
5. 第79回日本循環器学会学術集会、「ヒト iPS 細胞の創薬への応用」(口頭)、内藤篤彦、大阪、2015/4/25、国内
6. 第5回レギュラトリーサイエンス学会学術集会、「幹細胞由来心筋細胞の医学研究への応用」(口頭)、内藤篤彦、東京、2015/9/2、国内
7. 第19回日本心不全学会学術集会、「iPS 細胞由来心筋細胞の創薬への応用」(口頭)、内藤篤彦、大阪、2015/10/24、国内
8. 第80回日本循環器学会学術集会、「Drug Discovery using hiPS-derived Cardiomyocytes.」(Oral)、Naito AT、仙台、2016/3/19、国内
9. Keystone Symposia Modern Phenotypic Drug Discovery. 「Drug Discovery against heart failure using hiPS-derived Cardiomyocytes.」(Poster)、Naito AT、Montana, USA、2016年4月、国外
10. ISSCR (International Society for Stem Cell Research) "Drug discovery against heart failure using human iPS-derived cardiomyocytes." (Poster)、Ito M, Naito AT, **Komuro I**、San Francisco, USA、2016/6/23、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「For the Better Forum 2014」iPS細胞を用いた循環器疾患に対する創薬 内藤篤彦
平成26年11月12日 虎ノ門、国内
2. 「平成28年度AMED再生医療公開シンポジウム」
iPS細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発 伊藤正道
平成29年2月2日 品川、国内

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究
The program for intractable diseases research utilizing disease-specific iPS cells

研究開発課題名：iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発
Elucidation of the pathology of hereditary myocardial diseases, and development of treatment methods, using induced pluripotent stem(iPS) cells

研究開発担当者 小室一成 国立大学法人東京大学 教授

所属 役職 氏名： Issei Komuro, Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 iPS 細胞を用いた遺伝性不整脈の病態解明

開発課題名： Deciphering the pathogenesis of hereditary arrhythmic disease by iPS cells

研究開発分担者 福田 恵一 学校法人慶應義塾 慶應義塾大学医学部 教授

所属 役職 氏名： Keiichi Fukuda, Professor, Department of Cardiology, Keio University School of Medicine

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 東京大学・循環器内科・小室一成

総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 53 件）

1. Katagiri M, Nakahara T, Murata M, Ogata Y, Matsusaka Y, Iwabuchi Y, Yamada Y, **Fukuda K**, Jinzaki M. Incidental spade-shaped FDG uptake in the left ventricular apex suggests apical hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Nucl Med*. 2017 Mar 31.
2. Yamagata K, Horie M, Aiba T, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Sakurada H, Tanaka T, Shimizu A, Hagiwara N, Kishi R, Nakano Y, Takagi M, Makiyama T, Ohno S, **Fukuda K**, Watanabe H, Morita H, Hayashi K, Kusano K, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Miyamoto Y, Kapplinger JD, Ackerman MJ, Shimizu W. Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband with Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation*. 2017 Mar 24. pii: CIRCULATIONAHA.117.027983.
3. Hayashida K, Yasuda S, Matsumoto T, Amaki M, Mizuno S, Tobaru T, Jujo K, Ootomo T, Yamaguchi J, **Fukuda K**, Saito S, Foster E, Qasim A, Yozu R, Takayama M. AVJ-514 Trial - Baseline Characteristics and 30-Day Outcomes Following MitraClip® Treatment in a Japanese Cohort. *Circ J*. 2017 Mar 17.
4. Katsumata Y, Sano F, Abe T, Tamura T, Fujisawa T, Shiraishi Y, Kohsaka S, Ueda I, Homma K, Suzuki M, Okuda S, Maekawa Y, Kobayashi E, Hori S, Sasaki J, **Fukuda K**, Sano M. The Effects of Hydrogen Gas Inhalation on Adverse Left Ventricular Remodeling After Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevated Myocardial Infarction - First Pilot Study in Humans. *Circ J*. 2017 Mar 17.
5. Kimura G, Kataoka M, Inami T, **Fukuda K**, Yoshino H, Satoh T. Sorafenib as a potential strategy for refractory pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017 Mar 14. pii: S1094-5539(17)30084-6.
6. Shimojima M, Yuasa S, Motoda C, Yozu G, Nagai T, Ito S, Lachmann M, Kashimura S, Takei M, Kusumoto D, Kunitomi A, Hayashiji N, Seki T, Tohyama S, Hashimoto H, Kodaira M, Egashira T, Hayashi K, Nakanishi C, Sakata K, Yamagishi M, **Fukuda K**. Emerin plays a crucial role in nuclear invagination and in the nuclear calcium transient. *Sci Rep*. 2017 Mar 14;7:44312.
7. Takei M, Kawakami T, Kataoka M, Kuwahira I, **Fukuda K**. Elucidating the Ventilation/Perfusion Mismatch and Reduction of Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2017 Mar;151(3):725-726.
8. Ogawa A, Satoh T, Tamura Y, **Fukuda K**, Matsubara H. Survival of Japanese Patients With Idiopathic/Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol*. 2017 Feb 9. pii: S0002-9149(17)30114-5.
9. Tohyama S, Tanosaki S, Someya S, Fujita J, **Fukuda K**. Manipulation of Pluripotent Stem Cell Metabolism for Clinical Application. *Curr Stem Cell Rep*. 2017;3(1):28-34.
10. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Nagatomo Y, Izumi Y, Goda A, Mizuno A, Sawano M, Inohara T, **Fukuda K**, Yoshikawa T; West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Current use of guideline-based medical therapy in elderly patients admitted with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on event-free survival. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 24. pii: S0167-5273(17)31098-7.
11. Matsuda R, Kohno T, Kohsaka S, Fukuoka R, Maekawa Y, Sano M, Takatsuki S, **Fukuda K**. The prevalence of poor sleep quality and its association with depression and anxiety scores in patients admitted for cardiovascular disease: A cross-sectional designed study. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:977-982.
12. Murata M, Tsugu T, Kawakami T, Kataoka M, Minakata Y, Endo J, Tsuruta H, Itabashi Y, Maekawa Y, **Fukuda K**. Right ventricular dyssynchrony predicts clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:912-918.
13. Yanagisawa R, Hayashida K, Yamada Y, Tanaka M, Yashima F, Inohara T, Arai T, Kawakami T, Maekawa Y, Tsuruta H, Itabashi Y, Murata M, Sano M, Okamoto K, Yoshitake A, Shimizu H, Jinzaki M, **Fukuda K**. Incidence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Possible Leaflet Thrombosis After TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec 8. pii: S1936-878X(16)30897-X.
14. Kimura M, Kohno T, Aizawa Y, Inohara T, Shiraishi Y, Katsumata Y, Egashira T, Fukushima H, Kosaki K, **Fukuda K**. A Novel SCN5A Mutation Found in a Familial Case of Long QT Syndrome Complicated by Severe Left Ventricular Dysfunction. *Can J Cardiol*. 2016 Oct 20. pii: S0828-282X(16)31018-2.

15. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, Ishiguro H, Shimura N, **Fukuda K**, Yoshino H, Satoh T. Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2016 Dec 13;134(24):2030-2032.
16. Murata M, Tsugu T, Kawakami T, Kataoka M, Minakata Y, Endo J, Tsuruta H, Itabashi Y, Maekawa Y, Murata M, **Fukuda K**. Prognostic value of three-dimensional echocardiographic right ventricular ejection fraction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Oncotarget*. 2016 Dec 27;7(52):86781-86790.
17. Arai T, Yashima F, Yanagisawa R, Tanaka M, Shimizu H, **Fukuda K**, Watanabe Y, Naganuma T, Araki M, Tada N, Yamanaka F, Shirai S, Yamamoto M, Hayashida K; OCEAN-TAVI investigators. Prognostic value of liver dysfunction assessed by MELD-XI scoring system in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2017 Feb 1;228:648-653.
18. Moriyama H, Kohno T, Nishiyama T, Hattori O, Maekawa Y, Yoshida K, Murata M, Okamoto K, Sano M, Shimizu H, **Fukuda K**. Constrictive Pericarditis and Protein-Losing Enteropathy: Is Extremely Severe Hypoalbuminemia Reversible by Pericardiectomy? *Circ Heart Fail*. 2016 Dec;9(12).
19. Nishiyama T, Tanosaki S, Tanaka M, Yanagisawa R, Yashima F, Kimura T, Arai T, Tsuruta H, Murata M, Aizawa Y, Kohno T, Maekawa Y, Hayashida K, Takatsuki S, **Fukuda K**. Predictive factor and clinical consequence of left bundle-branch block after a transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 9;227:25-29.
20. Kimura M, Fujisawa T, Aizawa Y, Matsushashi N, Ito S, Nakajima K, Kashimura S, Kunitomi A, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Yuasa S, Takatsuki S, Kosaki K, **Fukuda K**. An RyR2 mutation found in a family with a short-coupled variant of torsade de pointes. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 8. pii: S0167-5273(16)33495-7.
21. Ikemura N, Sawano M, Miyata H, Ueda I, Numasawa Y, Noma S, Suzuki M, Momiyama Y, Maekawa Y, **Fukuda K**, Kohsaka S. Use of renin-angiotensin system inhibitors after coronary interventions in patients with the guideline-based indications: A report from a Japanese multicenter registry. *Int J Cardiol*. 2016 Dec 15;225:362-364.
22. Yamashita K, Ichihara A, Ito K, Yoshida N, Mitani F, Endo J, Sano M, **Fukuda K**, Morimoto S. OS 15-03 A NOVEL MECHANISM FOR ALDOSTERONE PRODUCTION THROUGH BETA 3 ADRENERGIC RECEPTOR (β -AR) IN HEART FAILURE. *J Hypertens*. 2016 Sep;34 Suppl 1 - ISH 2016 Abstract Book:e215.
23. Kataoka M, Satoh T, **Fukuda K**. Letter by Kataoka et al Regarding Article, "Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort". *Circulation*. 2016 Oct 4;134(14):e299-e300.
24. Tian Z, Miyata K, Kadomatsu T, Horiguchi H, Fukushima H, Tohyama S, Ujihara Y, Okumura T, Yamaguchi S, Zhao J, Endo M, Morinaga J, Sato M, Sugizaki T, Zhu S, Terada K, Sakaguchi H, Komohara Y, Takeya M, Takeda N, Araki K, Manabe I, **Fukuda K**, Otsu K, Wada J, Murohara T, Mohri S, Yamashita JK, Sano M, Oike Y. ANGPLT2 activity in cardiac pathologies accelerates heart failure by perturbing cardiac function and energy metabolism. *Nat Commun*. 2016 Sep 28;7:13016.
25. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, **Fukuda K**. Embryonic type Na⁺ channel β -subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome. *Sci Rep*. 2016 Sep 28;6:34198.
26. Yamamoto T, Kanazawa H, Tanosaki S, Goto S, Kimura M, Tsuruta H, Itabashi Y, Murata M, Kunitomi A, Aizawa Y, Nishiyama T, Kohno T, Maekawa Y, Takatsuki S, Sano M, Igawa O, **Fukuda K**. A Novel Mechanism of Atrioventricular Block Following Transcatheter Closure of an Atrial Septal Defect. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 Oct 10;9(19):2067-2069.
27. Kataoka M, Momose Y, Aimi Y, **Fukuda K**, Gamou S, Satoh T. Familial Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in a Pair of Japanese Brothers. *Chest*. 2016 Sep;150(3):748-9.
28. Sugiura Y, Katsumata Y, Sano M, Honda K, Kajimura M, **Fukuda K**, Suematsu M. Visualization of in vivo metabolic flows reveals accelerated utilization of glucose and lactate in penumbra of ischemic heart. *Sci Rep*. 2016 Sep 1;6:32361.
29. Kataoka M, Satoh T, **Fukuda K**. Letter by Kataoka et al Regarding Article, "Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 2 Mutation in Pulmonary Arterial Hypertension: A View on the Right Ventricle". *Circulation*. 2016 Aug 30;134(9):e115-6.
30. Matsumoto S, Yamada Y, Hashimoto M, Okamura T, Yamada M, Yashima F, Hayashida K, **Fukuda K**, Jinzaki M. CT imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using variable helical pitch scanning and its diagnostic performance for coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2016 Aug 25.
31. Tsugu T, Murata M, Kawakami T, Minakata Y, Kanazawa H, Kataoka M, Endoh J, Tsuruta H, Itabashi Y, Maekawa Y, Abe T, **Fukuda K**. Changes in Right Ventricular Dysfunction After Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol*. 2016 Oct 1;118(7):1081-7.

32. Kanazawa H, Kashima I, Mochizuki Y, Kawakami T, Numasawa Y, Shimizu K, **Fukuda K**. A "bowing" pedunculated large thrombus in the left ventricle and its formation. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:841-3.
33. Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Aizawa Y, **Fukuda K**, Takatsuki S. Successful catheter ablation of an anteroseptal accessory pathway without impairing the atrioventricular conduction. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:782-4.
34. Yashima F, Yamamoto M, Watanabe Y, Takagi K, Yamada Y, Inohara T, Yanagisawa R, Tanaka M, Arai T, Shimizu H, Jinzaki M, Kozuma K, **Fukuda K**, Suzuki T, Hayashida K. Impact of underfilling and overfilling in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation assessed by multidetector computed tomography: Insights from the Optimized CathEter vAlvular iNtervention (OCEAN-TAVI) registry. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:738-44.
35. Tsugu T, Murata M, Kawakami T, Kataoka M, Nagatomo Y, Tsuruta H, Itabashi Y, Maekawa Y, **Fukuda K**. Amelioration of right ventricular function after hybrid therapy with riociguat and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2016 Oct 15;221:227-9.
36. Kimura T, Aizawa Y, Kurata N, Nakajima K, Kashimura S, Kunitomi A, Nishiyama T, Katsumata Y, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, **Fukuda K**, Takatsuki S. Assessment of atrial fibrillation ablation outcomes with clinic ECG, monthly 24-h Holter ECG, and twice-daily telemonitoring ECG. *Heart Vessels*. 2016 Jul 6.
37. Maekawa Y, Akita K, Tsuruta H, Yamada Y, Hayashida K, Yuasa S, Murata M, Jinzaki M, **Fukuda K**. Significant reduction of left atrial volume concomitant with clinical improvement after percutaneous transluminal septal myocardial ablation for drug-refractory hypertrophic obstructive cardiomyopathy, and its precise detection with multidetector CT. *Open Heart*. 2016 Jun 3;3(1):e000359.
38. Numasawa Y, Kohsaka S, Ueda I, Miyata H, Sawano M, Kawamura A, Noma S, Suzuki M, Nakagawa S, Momiyama Y, **Fukuda K**. Incidence and predictors of bleeding complications after percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2016 Jun 3. pii: S0914-5087(16)30084-3.
39. Kunitomi A, Yuasa S, Sugiyama F, Saito Y, Seki T, Kusumoto D, Kashimura S, Takei M, Tohyama S, Hashimoto H, Egashira T, Tanimoto Y, Mizuno S, Tanaka S, Okuno H, Yamazawa K, Watanabe H, Oda M, Kaneda R, Matsuzaki Y, Nagai T, Okano H, Yagami K, Tanaka M, **Fukuda K**. H1foo Has a Pivotal Role in Qualifying Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2016 Jun 14;6(6):825-33.
40. Sano M, Kamitsuji S, Kamatani N, Tabara Y, Kawaguchi T, Matsuda F, Yamagishi H, **Fukuda K**; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium (JPDSC). Genome-Wide Association Study of Absolute QRS Voltage Identifies Common Variants of TBX3 as Genetic Determinants of Left Ventricular Mass in a Healthy Japanese Population. *PLoS One*. 2016 May 19;11(5):e0155550.
41. Takei M, Kataoka M, Yanagisawa R, Tsuruta H, **Fukuda K**. Parallel Running Two-way Right Ventricles as a Cause of Refractory Right Heart Failure. *Heart Lung Circ*. 2016 Oct;25(10):e143-4.
42. Kitahara H, Yoshitake A, Okamoto K, Hayashida K, **Fukuda K**, Shimizu H. Modified transiliac artery approach for transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovasc Interv Ther*. 2016 Apr 22.
43. Sukegawa H, Maekawa Y, Yuasa S, Anzai A, Kodaira M, Takei M, Sano F, Ueda I, Kawakami T, Hayashida K, Kohno T, Kohsaka S, Abe T, **Fukuda K**. Intensive statin therapy stabilizes C-reactive protein, but not chemokine in stable coronary artery disease treated with an everolimus-eluting stent. *Coron Artery Dis*. 2016 Aug;27(5):405-11.
44. Tokuda H, Murata M, Yashima F, Kudo M, Tsuruta H, Okamoto K, Maekawa Y, Sano M, Fukushima H, Shimizu H, **Fukuda K**. Periodic Protrusion of Right Coronary Cusp into Left Ventricular Outflow Tract Due to Detachment from the Aortic Annulus Complicated with Infective Endocarditis. *Echocardiography*. 2016 Apr;33(4):655-8.
45. Habecker BA, Anderson ME, Birren SJ, **Fukuda K**, Herring N, Hoover DB, Kanazawa H, Paterson DJ, Ripplinger CM. Molecular and cellular neurocardiology: development, and cellular and molecular adaptations to heart disease. *J Physiol*. 2016 Jul 15;594(14):3853-75.
46. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, Ueda I, Maekawa Y, **Fukuda K**, Cohen DJ, Kennedy KF, Rumsfeld JS, Spertus JA. Performance and Validation of the U.S. NCDR Acute Kidney Injury Prediction Model in Japan. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Apr 12;67(14):1715-22.
47. Tohyama S, Fujita J, Hishiki T, Matsuura T, Hattori F, Ohno R, Kanazawa H, Seki T, Nakajima K, Kishino Y, Okada M, Hirano A, Kuroda T, Yasuda S, Sato Y, Yuasa S, Sano M, Suematsu M, **Fukuda K**. Glutamine Oxidation Is Indispensable for Survival of Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Metab*. 2016 Apr 12;23(4):663-74.
48. Takei M, Kataoka M, Kawakami T, Kuwahira I, **Fukuda K**. Respiratory function and oxygenation after balloon pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2016 Jun 1;212:190-1.
49. Kimura M, Kohno T, Murata M, Nakahara T, Sugihara K, Nishiyama T, Tsuruta H, Egashira T, Maekawa Y, Kudo M, Sano M, Shimizu H, **Fukuda K**. Oral Nitrate Administration Ameliorates Cardiogenic Shock due to Eclipsed Mitral Regurgitation. *Cardiology*. 2016;134(3):327-30.

50. Kondo M, Kohno T, Kohsaka S, Fukuoka R, Shiraishi Y, Sawano M, Inohara T, Sano M, Yoshikawa T, **Fukuda K**. Enhanced oxidative stress is associated with sleep-disordered breathing and obesity in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2016 Apr 15;209:133-5.
51. Yamamoto T, Tamaki K, Shirakawa K, Ito K, Yan X, Katsumata Y, Anzai A, Matsuhashi T, Endo J, Inaba T, Tsubota K, Sano M, **Fukuda K**, Shinmura K. Cardiac Sirt1 mediates the cardioprotective effect of caloric restriction by suppressing local complement system activation after ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016 Apr 15;310(8):H1003-14.
52. Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, **Fukuda K**, Yoshino H, Satoh T. Intravascular imaging-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for peripheral pulmonary stenosis and pulmonary Takayasu arteritis. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Apr;35(4):537-40.
53. Shiraishi Y, Kohno T, Fujii-Nishimura Y, Shimoda M, Ikeda Y, Nakajima K, Nishiyama T, Nishiyama N, Murata M, Maekawa Y, Sano M, **Fukuda K**. Endomyocardial fibrosis: missing tricuspid valve and Fontan-like circulation. *Heart Vessels*. 2016 Sep;31(9):1579-82.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

特になし。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

特になし。

(4) 特許出願

特になし。

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：再生医療実現拠点ネットワークプログラム 疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究
The program for intractable diseases research utilizing disease-specific iPS cells

研究開発課題名：iPS 細胞を用いた遺伝性心筋疾患の病態解明および治療法開発
Elucidation of the pathology of hereditary myocardial diseases, and development of treatment methods, using induced pluripotent stem (iPS) cells

研究開発担当者 小室一成 国立大学法人東京大学

所属 役職 氏名： Issei Komuro, Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

実施期間：平成27年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 iPS 細胞の品質検定

開発課題名： Pluripotency validation of disease-specific iPS cells

研究開発分担者 梅澤 明弘

所属 役職 氏名： 国立成育医療研究センター 研究所再生医療センター センター長/副所長
Akihiro Umezawa, Deputy Director, National Research Institute for Child Health and Development

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立大学法人東京大学・医学系研究科・小室一成
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし