

徐脈性不整脈の再生医療プロジェクト

プロジェクトリーダー 遠山 周吾

【基本構想】

洞不全症候群や房室ブロック等の徐脈性不整脈では、心不全症状や脳虚血症状が生じるため、一般的に人工ペースメーカ植え込み術が行われる。本邦における件数は年間4万件以上(電池交換を除く)にのぼる。しかし、人工ペースメーカ植え込み術は根治治療法ではなく、定期的な電池交換やリードトラブル、感染、自律神経に対する不応答など、さまざまな課題が存在している(図1)。また、人工ペースメーカの市場は大きく、国内のみで2000億円規模、世界では約70億米ドルと予測されている(世界の心臓ペースメーカ市場に関する調査レポート:予測2023-2035年、SDK.jp)。本邦では、人工ペースメーカは100%海外からの輸入に依存しており、8000億円に上る医療機器の貿易赤字の多くを占めている。心臓ペースメーカオルガノイド移植治療の開発は、人工ペースメーカ植え込み術がかかえる医学的な課題を解決するとともに、海外に依存し、貿易赤字の一因となっている人工ペースメーカからの脱却につながることを期待される。

そこで本事業では、ヒトiPS細胞から作製したバイオペースメーカ細胞移植により、従来の課題を解決することを目指す。ペースメーカ細胞移植治療を実現するにあたり、①ペースメーカ細胞の大量作製、②腫瘍化の原因となる残存未分化幹細胞の除去、③徐脈性不整脈モデル大型動物の作製、④ヒト細胞を生着可能な大型動物の作製、⑤効率よい移植法の開発、⑥臨床グレード培養法の確立、⑦臨床応用のノウハウ・経験値、といった課題が存在する(図2)、当研究室ではその課題の多くを克服する技術をこれまでに開発してきた(①関連, *iScience* 2021, *STAR Protocols* 2022a, *Stem Cell Rep* 2017、②関連, *Cell Stem Cell* 2013, *Cell Metab* 2016, *iScience* 2020, *STAR Protocols* 2022b、④関連, *Nat commun* 2019、⑤関連, *Nat methods* 2010, *J Heart Lung Transplant* 2019、⑥関連, *Stem Cell Rep* 2017)。また、我々は臨床応用が目前に迫った重症心不全患者に対するヒトiPS細胞由来心室筋細胞移植療法における臨床研究の実務責任者および品質管理責任者を務めており、⑦に関しても十分なノウハウと経験値が備わっている。ヒトiPS細胞からペースメーカ細胞を含むオルガノイドという組織塊を効率よく作製し、徐脈性不整脈患者の心臓に移植することで、人工ペースメーカ植え込み治療ではなし得なかった、徐脈性不整脈に対する新たな治療法を開発することを目指す。

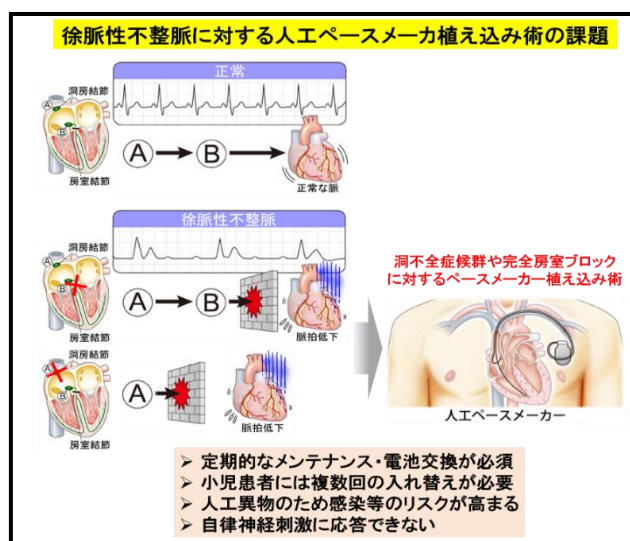


図1: 徐脈性不整脈に対する人工ペースメーカ植え込み術の課題

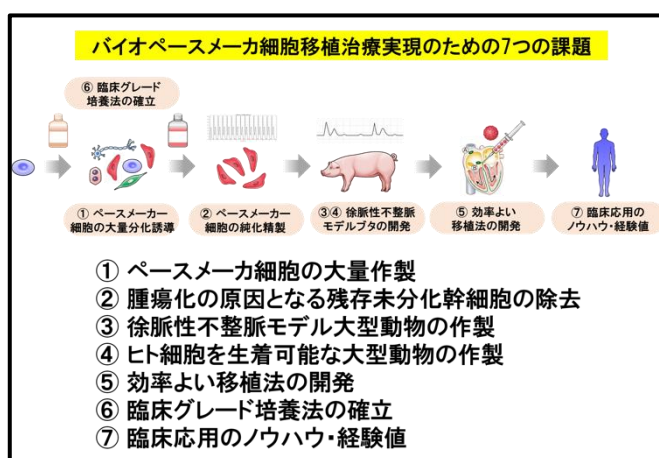


図2: ペースメーカオルガノイド移植治療実現のための課題

1. 2025 年度の研究目的

本事業の目的は、移植後に拒絶反応が起こりにくいように遺伝子改変を行った低免疫原性ヒト iPS 細胞から心臓ペースメーカーオルガノイドを作製し、それを心臓へ移植することで徐脈性不整脈の治療を可能にする新たな治療法を構築することである。上述(図 2)にあるような課題を解決するために、具体的にはトリプトファン強化培養液によるヒト iPS 細胞の増殖促進法 (①関連, *iScience* 2021, *STAR Protocols* 2022a)、心筋細胞の大量作製法 (①関連, *Stem Cell Rep* 2017)、培養上清中 miRNA を用いた品質管理法 (②関連, *Stem Cell Rep* 2023)、特殊培養液による超高純度 (99%以上) 心筋作製法 (③関連, *Cell Stem Cell* 2013, *Cell Metab* 2016)、ペースメーカー細胞の純化精製法 (③関連, *unpublished* 特許出願)、脂肪酸合成経路阻害による残存未分化幹細胞除去 (③関連, *iScience* 2020, *STAR Protocols* 2022b)、心筋組織球移植法 (④関連, *Nat methods* 2010, *Cell Reports Methods* 2023)、奇形腫イメージング法 (④関連, *iScience* 2024, 特許出願)、ヒト細胞を生着可能な中大動物への免疫抑制剤投与条件 (⑤関連, *Circulation* 2024)、臨床グレード培養液 (⑥関連, *Stem Cell Rep* 2023) 等の開発を行ってきた。

2025 年度は、本プロジェクトの臨床応用に向けて、

- ①ペースメーカー細胞の分化誘導プロトコルの確立、
- ②ペースメーカー細胞の純化精製プロトコルの確立、
- ③ペースメーカーオルガノイドの作製と特性解析、
- ④ペースメーカーオルガノイドを用いた非臨床試験 (安全性・有効性)

に関して研究遂行することを目的とした。

2. 2025 年度の研究成果

① ペースメーカー細胞の分化誘導プロトコルの確立

心不全に対する細胞移植治療においては心室筋細胞が、徐脈性不整脈に対する細胞移植治療においてはペースメーカー細胞 (および心房筋細胞) が必要である。ヒト iPS 細胞から心室筋細胞への分化誘導に関しては、発生の過程を模倣し、Wnt シグナルや BMP シグナルを調節することで可能となっている。そこで、本プロジェクトにおいて必要となるペースメーカー細胞への分化誘導についても、発生学

的な観点から試みることにした。まず、Wnt シグナルや BMP シグナルの調節に加えて、レチノイン酸を添加するプロトコールで、心房筋細胞とペースメーカー細胞を効率よく分化誘導することに成功した。この条件で分化誘導した細胞集団に対してシングルセル RNA-seq を行ったところ、SHOX2 陽性のペースメーカー細胞は 15%程度含まれていた。

誘導効率をさらに向上させるため、発生機構に基づいて TGF、FGF シグナルなどに着目した 30 以上の条件を検討し、誘導効率を大幅に上昇させることに成功した (特許出願中)。ペースメーカー細胞の含有率が高いほど安定した品質のオルガノイドを作製することが可能であり、また移植細胞数を減らすことにも直結する (*unpublished*)。

② ペースメーカー細胞の純化精製プロトコールの確立

従来のペースメーカー細胞の選別方法として、ペースメーカー細胞特有の遺伝子座に蛍光タンパクを組み込み、セルソーターを用いて選別する手法が主であるが、移植治療を目的とした本事業に用いることは難しい。我々は、心筋細胞と非心筋細胞の代謝の違いを利用し、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞のみを純化精製できることを報告した (*Cell Stem Cell* 2013, *Cell Metab* 2016)。具体的には、グルコースとグルタミンを除き乳酸を添加した培地で培養すると、非心筋細胞は生存できず、心筋細胞のみを純化精製することができる。本研究では、代謝の違いを利用して、ヒト iPS 細胞由来の心室筋細胞は生存できず、ペースメーカー細胞 (および心房筋細胞) が生存可能な培養条件を開発した。心室筋細胞およびペースメーカー細胞 (および心房筋細胞) の代謝を詳細に検討し、その結果に基づいた特殊培地で培養したところ、心室筋細胞は生存できないが、ペースメーカー細胞 (および心房筋細胞) は生存できることを明らかにした(*unpublished*, 特許出願中)。ヒト iPS 細胞からペースメーカー細胞へ分化誘導した後に、特殊培地に暴露させることで、ペースメーカー細胞 (および心房筋細胞) のみを純化精製することが可能となった。現在、心室筋のみが特異的に死滅する分子機序の解明を行っている。

③ ペースメーカーオルガノイドの作製と特性解析

我々はさまざまな手法を用いてオルガノイドを効率よく作製する手法を開発してきた (*Cell Reports Methods*

2023, *Circulation* 2024, *STAR Protocols* 2025)。

凍結の有無による拍動率への影響を調べるため、また凍結融解後のヒト iPS 細胞由来ペースメーカーオルガノイドを作製し、Cell Motion Imaging System (LPIXEL)を用いて経時的に拍動率を評価した。その結果、凍結融解はペースメーカーオルガノイドの拍動率に影響しないことが示唆された。

研究グレードペースメーカー細胞の特性解析として、KISTEC 研究開発部 次世代ライフサイエンス技術開発プロジェクトの石黒チームと連携し、シングルセル RNA-Seq 解析を現在進めている。シングルセルライブラリは調整済みであり、バイオインフォマティクス解析を予定している。

詳細に個々の細胞の遺伝子発現解析を行い細胞の性質を評価するほか、心室筋との比較解析を行うことで特異な代謝機構の解明に繋げていく。

④ ペースメーカーオルガノイドを用いた非臨床試験 (安全性・有効性)

造腫瘍および長期生着の有無を評価するため、免疫不全マウスの皮下および心臓にペースメーカーオルガノイドを移植した。半年～1年間観察し、生着および腫瘍化の評価を行う予定である。

モルモットの心臓における、房室結節を鍼灸針を用いて焼灼することで、心拍数が 50/分程度にまで低下し、完全房室ブロック（徐脈性不整脈モデル）を作製することに成功した。徐脈性不整脈モデルのモルモット心臓にヒト iPS 細胞由来ペースメーカーオルガノイドを移植し、*ex vivo* imaging により移植したペースメーカーオルガノイドがバイオペースメーカーとして機能していることを確認し、PoC を取得した。

また、サル的心臓において、房室結節をカテーテルを用いて焼灼することで、心拍数が 40/分程度にまで低下し、完全房室ブロック（徐脈性不整脈モデル）を作製することに成功し、3 か月に渡って徐脈を維持することを確認した。

今後は、サル徐脈性不整脈モデルにペースメーカーオルガノイドを移植し、心拍数の変動を評価する予定である。

【参考文献】

1. Umei TC, et al. Serine synthesis pathway regulates cardiac differentiation from human pluripotent stem cells. *iScience*. 2025 Jun 7;28(7):112843.
2. Kobayashi H, et al. Regeneration of Nonhuman Primate Hearts With Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Spheroids. *Circulation* 150(8) 611-621, 2024.
3. Sekine O, et al. Seamless and non-destructive monitoring of extracellular microRNAs during cardiac differentiation from human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*, 2023,18,1925-1939
4. Moriwaki T, et al. Scalable production of homogeneous cardiac organoids derived from human pluripotent stem cells. *Cell Reports Methods*, 2023,3,100666-100666
5. Tanosaki S, et al. Fatty acid synthesis is indispensable for survival of human pluripotent stem cells. *iScience*, 2020,23,101535-101535
6. Tohyama S, et al. Efficient large-scale 2D culture system for human induced pluripotent stem cells and differentiated cardiomyocytes. *Stem Cell Reports*, 2017,9,1406-1414
7. Tohyama S, et al. Glutamine oxidation is indispensable for survival of human pluripotent stem cells. *Cell Metabolism*, 2016,23,663-674
8. Tohyama S, et al. Distinct metabolic flow enable large-scale purification of mouse and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell Stem Cell*, 2013,12,127-137
8. Hattori F, et al. Nongenetic method for purifying stem cell-derived cardiomyocytes. *Nature methods*, 2010,7,61-66

バイオペースメーカオルガノイドの作製および特性解析

「徐脈性不整脈の再生医療」プロジェクト

森田 唯加、森脇 大順

1. はじめに

洞不全症候群や房室ブロック等の徐脈性不整脈では、心不全症状や脳虚血症状が生じるため、一般的に人工ペースメーカ植え込み術が行われる。しかしながら、定期的な電池交換手術、デバイス感染やリード断線や機器のメンテナンス等さまざまな課題が存在する。そこで本研究では、ヒト iPS 細胞から作製したバイオペースメーカ細胞移植により、従来の課題を解決することを目的として研究を行う。バイオペースメーカ細胞移植を実現するにあたり、① ペースメーカ細胞の大量作製、② 腫瘍化原因細胞の除去、③ 徐脈性不整脈モデル大型動物の作製、④ ヒト細胞を生着可能な大型動物の作製、⑤ 効率よい移植法の開発、⑥ 臨床グレード培養法の確立、⑦ 臨床応用のノウハウ・経験値、といった課題を解決する必要がある。

当研究室では課題の多くを克服しており、これまで蓄積してきた技術を駆使し、徐脈性不整脈に対する新たな治療法の開発を目指している。

(1) 背景

洞不全症候群や房室ブロック等の徐脈性不整脈では心不全症状や脳虚血症状が生じるため、一般的に人工ペースメーカ植え込み術が行われており、本邦における植え込み件数は年間 4 万件以上（電池交換を除く）に上る。人工ペースメーカの移植により、生活の質(QOL)を向上させることは可能であるが、しかしながら、人工ペースメーカ植え込み術においては、定期的な電池交換手術、デバイス感染や機器のメンテナンス等さまざまな課題が存在する。一方で、ヒト多能性幹細胞から誘導したバイオペースメーカ細胞の移植による治療法では、ペースメーカ細胞が脱落しない限り永続的にペースメーカとしての機能を維持できるため、定期的な電池交換手術やデバイス感染、リード断線など機器のメンテナンス等のさまざまな課題を克服できる可能性を秘めている。

ヒト多能性幹細胞から心筋細胞を誘導する手法はこれまでに多く報告されているが、特定の心筋タイプを誘導する手法ではないため、さまざまな心筋細胞が雑多に誘導されており、中でも心室筋細胞がほとんどである[1, 2]。近年ペースメーカ細胞に特異的に誘導する手法として、発生機序を模倣しシグナル伝達経路(BMP, WNT, RA)を緻密にコントロールすることで、心室筋細胞の誘導を抑えてペースメーカ細胞を誘導する手法が取られてい

る。これまでにペースメーカ細胞の誘導効率を向上させることに成功したことがいくつか報告されているが、それでもいまだに効率は低く改善が求められる(表 1)。ペースメーカ細胞の誘導効率を向上させる他に濃縮する手法も検討されており、表面抗原を用いたセルソーティング法が報告されているが、抗体を用いる選別法はコストがかかる上に、セルソーティングによる物理的・生理的ダメージがあるため医療応用を目指すには適さない。

したがって、本研究では効率の良いペースメーカ細胞の誘導方法の最適化、かつ長期間ペースメーカとしての機能を維持することが可能な安定した表現型を示すペースメーカ細胞の作製、さらに細胞移植を目指すためにペースメーカ細胞作製の低コスト化や、ペースメーカ細胞以外の細胞を除去するための選別法の開発が必要とされる。また、ペースメーカ細胞の移植による有効性・安全性を評価するには、徐脈性不整脈モデル動物の作製や効率のよい移植方法といった技術開発も必須であり、本プロジェクトはこれらの課題の解決に挑む。

Cell line	Year of publication	Publication	Method	Differentiation efficiency	Reference Number
hES	2017	Protze et al	3D	35±1% (Nkx2-5GFP-/cTNT+)	3
hES/hiPS	2019	Liang et al	2D	20-30% (NKX2-5-/ cTNT+)	4
hES/hiPS	2020	Liu et al	2D	55% (NKX2-5-/cTNT+)	5
hiPS	2020	Yechikov et al	2D	20-30%	6
hiPS	2022	Wiesinger et al	2D	FACS解析なし	7
hiPS/hES	2022	Hou et al	2D	45%(NKX2-5-/ cTNT+)	8
hiPS	2022	Yin et al	2D	21.3%(cTNT+/NKX2-5-) 18.7% (Nkx2-5-/SHOX2+)	9
hiPS	2022	Darche et al	2D	FACS解析なし	10
hiPS	2022	Liu et al	2D	30.9±6.5%(cTNT+/SHOX2+) 38.9±9.8% (Nkx2-5-/cTNT+)	11

表 1 ペースメーカ細胞の誘導法および分化効率[3-11]

(2) 目的

本プロジェクトは、ヒト iPS 細胞から作製したペースメーカー細胞を移植することにより、従来の人工ペースメーカー移植にまつわる全ての課題を解決することを目的として研究を行う。令和 7 年度においては、

- ① 研究グレードペースメーカーオルガノイドの作製と特性解析
- ② 研究グレードペースメーカーオルガノイドの品質規格設定
- ③ 研究グレードペースメーカーオルガノイドを用いた非臨床試験(安全性・有効性)

に関して研究遂行することを目的とした。

2. 実験と結果

(1) 実験計画

(1)-1 研究グレードペースメーカーオルガノイドの作製と特性解析

複数のシグナル調節因子を添加することでヒト iPS 細胞からペースメーカー細胞への分化誘導が可能になってきており、令和 7 年度は、まず研究グレードのヒト iPS 細胞からペースメーカー細胞を効率よく作製するための最適な誘導条件を決定する。また、心室筋細胞は死滅するがペースメーカー細胞(および心房筋細胞)は生存でき、ペースメーカー細胞の純化精製ができる培養環境をこれまでの研究により明らかにしたが、令和 7 年度は、そのメカニズムの解明を検討する。さらに、これまでに確立したオルガノイド作製法をもとに、研究グレードのペースメーカーオルガノイドを作製する。作製したペースメーカーオルガノイドの特性解析として、免疫染色による評価、シングルセル RNA-seq による遺伝子プロファイル解析、HISCL(Sysmex)を用いた培養上清タンパクの定量評価、Motion Vector Imaging System (LPIXEL)を用いた拍動率の評価などを行う。

(1)-2 研究グレードペースメーカーオルガノイドの品質規格設定

令和 7 年度は、臨床応用を念頭に、作製したペースメーカーオルガノイドの適切な品質評価法を確立する。想定している項目は、細胞の純度、生存率、残存未分化幹細胞の割合、オルガノイドの拍動率などである。培養上清中の miRNA を検出することで残存未分化幹細胞の割合を定量化する方法を開発済みであり、この技術を用いてペースメーカーオルガノイドを作製する際の残存未分化幹細胞の割合を定量的に評価できる系を確立する。また、Cell Motion Imaging System (LPIXEL)を用いて、移植にあたって適切なペースメーカーオルガノイドの拍動率の決定を行う。

(1)-3 研究グレードペースメーカーオルガノイドを用いた非臨床試験(安全性・有効性)

令和 7 年度は、免疫不全マウスの皮下および心臓に研究グレードペースメーカーオルガノイドを移植し、in vivo 発光イメージングにて、最長 1 年間、生着を評価していく。また、in vivo PoC 取得のため、徐脈性不整脈モデルのモルモットやサル的心臓に研究グレードペースメーカーオルガノイドを移植して有効性を評価する(信州大との共同研究)。移植後に、植込み型心電計や経時的なホルター心電図にて徐脈の改善の有無を評価し、血中の BNP や cTnT などを測定することで心負荷の程度を評価する。数か月間のフォローアップ後、心臓を摘出して、移植されたペースメーカーオルガノイドの働きを ex vivo のカルシウムイメージングにて評価する。令和 7 年度は、まず徐脈性不整脈を呈するモルモットあるいはサルのモデル作製を行う。具体的にはカテーテルもしくは開胸で房室結節をアブレーションして完全房室ブロックを作製し、3 か月ほど経過をみて徐脈が持続していること確認した上で、ペースメーカーオルガノイドを移植する。

(2) 結果

(2)-1 研究グレードペースメーカーオルガノイドの作製と特性解析

研究グレードのヒト iPS 細胞由来ペースメーカー細胞の高効率な誘導法の条件を決定した(図 1)。研究グレードペースメーカー細胞の特性解析として、KISTEC 研究開発部次世代ライフサイエンス技術開発プロジェクトの石黒チームと連携し、シングルセル RNA-Seq 解析を現在進めている。シングルセルライブラリは調整済みであり、パイオインフォマティクス解析を予定している。詳細に個々の細胞の遺伝子発現解析を行い細胞の性質を評価するほか、心室筋との比較解析を行うことで特異な代謝機構の解明に繋げていく。

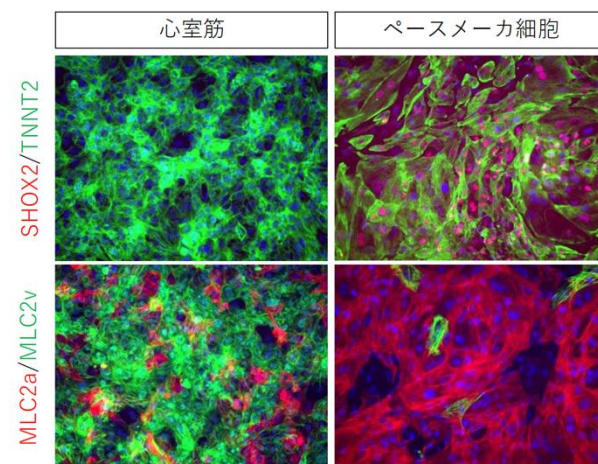


図 1 ヒト iPS 細胞由来心室筋およびペースメーカー細胞
心筋マーカーTNNT2, ペースメーカー細胞特異的マーカーSHOX2,
心室筋マーカーMLC2v, 幼若心筋および心房筋・ペースメーカー細胞マーカーMLC2a での染色結果を示す。

(2)-2 研究グレードペースメーカーオルガノイドにおける拍動プロファイル解析

ペースメーカーオルガノイドの品質規格設定に関して Cell Motion Imaging System (LPIXEL) を用いて移植前のペースメーカーオルガノイドの拍動率を評価し(図 2)、移植後に十分な心拍数を維持するオルガノイドの指標を検討した。

ペースメーカーオルガノイドを移植するにあたり、適切なペースメーカーオルガノイドの心拍数の決定が重要であり、Cell Motion Imaging System (LPIXEL)を用いて、凍結の有無による拍動率への影響を調べ、また凍結融解後のヒト iPS 細胞由来ペースメーカー細胞の拍動率を経時的に評価した。その結果、凍結によるペースメーカー細胞への影響は見受けられず、融解直後である一定数の拍動率を維持していれば長期培養での拍動率も安定していることが示唆された。

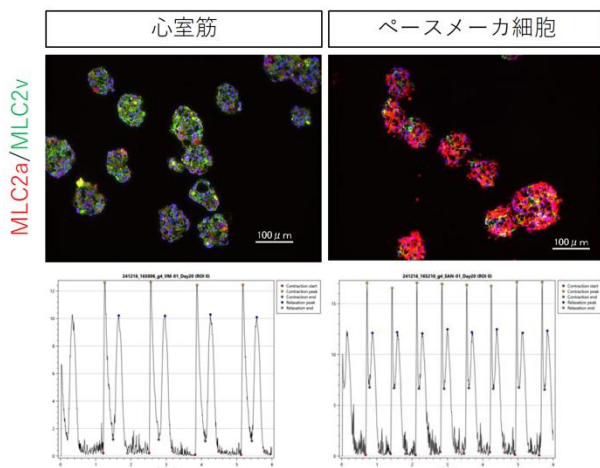


図 2 ヒト iPS 細胞由来心室筋オルガノイドとペースメーカーオルガノイドによる拍動率の比較

(2)-3 研究グレードペースメーカーオルガノイドを用いた非臨床試験(安全性・有効性)

免疫不全マウスの皮下および心臓に研究グレードのヒト iPS 細胞由来ペースメーカー細胞を移植し、in vivo 発光イメージングで最長 1 年間、生着を評価中である。心室筋スフェロイドおよびペースメーカーオルガノイドを各々別々に移植した免疫不全マウスを用いて現在移植後の細胞生着率や細胞形態、未分化細胞残存による腫瘍化の有無に関して移植サンプルを提出し評価を進めている。また、in vivo PoC 取得のため、徐脈性不整脈モデルモルモットおよびサル作製を進め、徐脈性不整脈モデルの構築に成功した。また、徐脈性不整脈モデルのモルモットにヒト iPS 細胞由来ペースメーカーオルガノイドを移植し、ex vivo imaging を行った。その結果、移植したペースメーカーオルガノイドがバイオペースメーカーとして機能していることを ex vivo imaging により明らかにした。

3. 考察と今後の展望

低免疫原性臨床グレードヒト iPS 細胞から臨床グレードの培養液を用いてペースメーカー細胞を作製し、製造法を決定する。さらに、これまでに確立したオルガノイド作製法を用いて臨床グレードペースメーカー細胞を含むオルガノイドを作製し、特性解析も進めていく。

また、作製したペースメーカーオルガノイドの適切な品質評価法を確立する。想定している項目は、細胞の純度、生存率、残存未分化幹細胞の割合、オルガノイドの拍動率などである。

研究・臨床グレードペースメーカーオルガノイドを免疫不全マウスの皮下および心臓に移植し、長期生着が可能なことを確認する。1 年間観察し、試験終了時に皮下に移植されたペースメーカーオルガノイドについては、拍動を観察し、機能維持を評価する。

【参考文献】

1. He, J.Q., et al., *Human embryonic stem cells develop into multiple types of cardiac myocytes: action potential characterization*. Circ Res, 2003. **93**(1): p. 32-9.
2. Ma, J., et al., *High purity human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: electrophysiological properties of action potentials and ionic currents*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **301**(5): p. H2006-17.
3. Protze, S.I., et al., *Sinoatrial node cardiomyocytes derived from human pluripotent cells function as a biological pacemaker*. Nat Biotechnol, 2017. **35**(1): p. 56-68.
4. Liang, W., et al., *Canonical Wnt signaling promotes pacemaker cell specification of cardiac mesodermal cells derived from mouse and human embryonic stem cells*. Stem Cells, 2020. **38**(3): p. 352-368.
5. Liu, F., et al., *Enrichment differentiation of human induced pluripotent stem cells into sinoatrial node-like cells by combined modulation of BMP, FGF, and RA signaling pathways*. Stem Cell Res Ther, 2020. **11**(1): p. 284.
6. Yechikov, S., et al., *NODAL inhibition promotes differentiation of pacemaker-like cardiomyocytes from human induced pluripotent stem cells*. Stem Cell Res, 2020. **49**: p. 102043.

7. Wiesinger, A., et al., *A single cell transcriptional roadmap of human pacemaker cell differentiation*. eLife, 2022. **11**: p. e76781.
8. Hou, X., et al., *Chemically defined and small molecules-based generation of sinoatrial node-like cells*. Stem Cell Research & Therapy, 2022. **13**(1): p. 158.
9. Yin, L., et al., *RA signaling pathway combined with Wnt signaling pathway regulates human-induced pluripotent stem cells (hiPSCs) differentiation to sinus node-like cells*. Stem Cell Res Ther, 2022. **13**(1): p. 324.
10. Darche, F.F., et al., *Improved Generation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Pacemaker Cells Using Novel Differentiation Protocols*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(13).
11. Liu, F., et al., *The Biphasic Effect of Retinoic Acid Signaling Pathway on the Biased Differentiation of Atrial-like and Sinoatrial Node-like Cells from hiPSC*. International Journal of Stem Cells, 2022. **15**(3): p. 247-257.

業績

【原著論文】 （投稿掲載）

1. Taijun Moriwaki, Hidenori Tani, Kotaro Haga and Shugo Tohyama
Protocol for production of homogeneous for iPSC spheroids and microtissues using the suction technique
STAR Protocols, 6, 103891(2025), [IF 1.3] *Cell Press*
2. Tomohiko C. Umei, Shugo Tohyama, Yuika Morita-Umei, Manami Katoh, Seitaro Nomura, Kotaro Haga, Takako Hishiki, Tomomi Matsuura, Hidenori Tani, Yusuke Soma, Otoy Sekine, Msatoshi Ohno, Masashi Nakamura, Taijun Moriwaki, Yoshikazu Kishino, Keiichi Fukuda and Masaki Ieda
Serine synthesis pathway regulates cardiac differentiation from human pluripotent stem cells
iScience, 28, 112843(2025), [IF 4.1] *Cell Press*
3. Taijun Moriwaki, Hidenori Tani and Shugo Tohyama
Human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for disease modeling and drug discovery
Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, Volume 13, 1687840(2025), [IF 4.0]
4. Shuji Chino, Hajime Ichimura, Shugo Tohyama, Hideki Kobayashi, Takashi Shiina, Hiroki Sakai, Keiichi Fukuda, Takuro Tomita, Mitsuhiko Yamada, Ayako Tateishi, Maki Ohya, Mikiko Kobayashi, Hiroyuki Kannno, Hirohito Ishigaki, Masahiro Agata, Hidekazu Takahashi, Jian Zhao, Xiao Yang, Zouhour G. Omar, Ada Caruso, Yuki Tanaka, Naoko Shiba, Yuko Wada, Tatsuichiro Seto, James J.H. Chong, Shin Kadota and Yuji Shiba
Immune regulation following allogeneic iPSC-derived cardiomyocyte transplantation in non-human primates
Cardiovascular Research (2025)00, 1-12,
doi.org/10.1093/cvr/cvaf249 [IF 10.787]
5. Tomohiko C. Umei, Shugo Tohyama
Cardiac regeneration: The present state and future direction of human pluripotent stem cell therapy
Journal of Cardiology,
doi.org/10.1016/j.jjcc.2026.01.006[IF 2.6]

【口頭発表】

1. 遠山周吾
心不全に対するヒト iPSC 細胞を用いた心筋再生治療法の開発：基礎から応用へ
第 11 回日本心筋症研究会、2025 年 5 月、山形
2. Shugo Tohyama
Human iPSC-based Cardiac Regenerative Therapy for Heart Failure: from Bench to Bedside
PROGRAM-PLURIPOTENT STEM CELL CONFERENCE 2025、2025 年 6 月、北京
3. 遠山周吾
循環器疾患に対するヒト iPSC 心筋組織移植～基礎から応用へ～
第 10 回日本心血管協会(JCVA)学術集会、2025 年 6 月、名古屋
4. Tomohiko C. Umei, Shugo Tohyama, Yuika Morita-Umei, Manami Katoh, Seitaro Nomura, Kotaro Haga, Takako Hishiki, Tomomi Matsuura, Hidenori Tani, Yusuke Soma, Masatoshi Ohno, Masashi Nakamura, Taijun Moriwaki, Yoshikazu Kishino, Keiichi Fukuda, Masaki Ieda
Serine Synthesis Pathway Controls Cardiac Differentiation from Human Pluripotent Stem Cells
第 42 回国際心臓研究学会 (ISHR2025)、2025 年 5 月、奈良
5. Tomohiko C. Umei, Shugo Tohyama, Yuika Morita-Umei, Kotaro Haga, Keiichi Fukuda, Masaki Ieda
SERINE SYNTHESIS PATHWAY CONTROLS CARDIAC INDUCTION OF HUMAN PLURIPOTENT STEM CELLS
International Society of Stem Cell Research 2025 Annual Meeting (ISSCR2025)、2025 年 6 月、香港
6. 遠山周吾
循環器疾患に対する心筋組織移植治療法の開発と疾患研究にむけた基盤技術開発
第 31 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2025 年 7 月、名古屋
7. 遠山周吾
殿町・羽田エリアにおける再生医療研究について（パネルディスカッション）
2025 年度 RINK 会員総会、2025 年 7 月、川崎

8. 遠山周吾
代謝制御による細胞炸裂と心筋再生治療への応用
Dialogue 20th Anniversary PHARMA & BIOTECH 2025,
2025 年 8 月、神奈川
9. 遠山周吾
ヒト iPS 細胞における代謝の理解に基づく心筋再生
治療法の開発：基礎から臨床へ
シスメックス再生医療セミナー2025、2025 年 9 月、
Web セミナー
10. 遠山周吾
ヒト iPS 細胞を用いた心筋再生治療法の開発と疾患
研究に向けた基盤技術開発
2025 年度日本心臓血管作動物質学会若手研究者交流シ
ンポジウム、2025 年 9 月、東京
11. 森脇大順
形態的及び機能的高均質性を有するヒト iPS 細胞由
来心臓組織球の大量作製法の開発
2025 年度日本心臓血管作動物質学会若手研究者交流シ
ンポジウム、2025 年 9 月、東京
12. 遠山周吾
ヒト iPS 細胞の代謝機構に基づく心筋細胞の作製と
臨床応用
第 66 回日本脈管学会学術総会、2025 年 10 月、東京
13. 遠山周吾
DMPK special issue：医薬品研究開発における動物代
替法・生体模倣システム開発の最前線と将来像
日本薬物動態学会 第 40 回年会、2025 年 10 月、京
都
14. Shugo Tohyama
Metabolism-based cardiomyocytes production systems
from human iPSCs for regenerative therapy and disease
modeling
Asian Alliance for Stem Cells and Regenerative
Medicine(AASCRM), 2025 年 11 月, Zoom Meeting
15. Shugo Tohyama
Production of Cardiac Microtissues from Human iPSCs
for Regenerative Therapy and Disease Modeling
The 9th JCS Council Forum on Basic Cardiovascular
Research, 2025 年 12 月, Kyoto
16. 森田唯加
徐脈性不整脈の再生治療に向けたペースメーカーオル
ガノイド作製法の開発
KISTEC Innovation Hub, 2025 年 11 月, 川崎
17. 遠山周吾
新天地殿町で新たな展望を期待して、徐脈性不整脈
の再生医療の挑戦！
RINK FESTIVAL 2026, 2026 年 2 月, 羽田空港
18. Tomohiko C. Umei, Shugo Tohyama, Yuika Morita-Umei,
Kotaro Haga, Keiichi Fukuda, Masaki Ieda
Serine Synthesis Pathway Regulates Cardiomyocyte
Differentiation from Human Pluripotent Stem Cells
The 7th Asian Cardiovascular Symposium A pre-meeting
symposium of BCVS-2025, 2025 年 7 月, USA
19. Tomohiko C. Umei, Shugo Tohyama, Yuika Morita-Umei,
Kotaro Haga, Keiichi Fukuda, Masaki Ieda
Serine Synthesis Pathway Regulates Cardiomyocyte
Differentiation from Human Pluripotent Stem Cells
(Poster Presentation)
The 7th Asian Cardiovascular Symposium A pre-meeting
symposium of BCVS-2025, 2025 年 7 月, USA
20. Tomohiko C. Umei, Shugo Tohyama, Yuika Morita-Umei,
Kotaro Haga, Keiichi Fukuda, Masaki Ieda
Serine Synthesis Pathway Regulates Cardiomyocyte
Differentiation from Human Pluripotent Stem Cells
Basic Cardiovascular Sciences 2025, 2025 年 7 月, USA
21. Tomohiko C. Umei, Shugo Tohyama
Even with efficient purification, CM yield depends on
differentiation efficiency
American Heart Association Scientific Sessions 2025,
2025 年 11 月, USA
22. Shugo Tohyama
Metabolism-Based Cardiomyocytes Production Systems
for Regenerative Therapy and Disease Modeling
CuSTOM/RIKEN-BDR Joint Symposium, 2026 年 3 月,
USA

【特許】

- (1)国内特許出願 3 件
- (2)海外特許出願 1 件