

201024043B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

プロスタグランジン- $I_2$ 合成酵素遺伝子を用いた  
肺動脈性肺高血圧症に対する  
新規治療法の開発に関する研究

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 福田 恵 一

平成23(2011)年5月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

プロスタグランジン-I2 合成酵素遺伝子を用いた  
肺動脈性肺高血圧症に対する  
新規治療法の開発に関する研究

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 福田 恵一

平成23（2011）年5月

## 目 次

I. 総合研究報告書 プロスタグランジン-12 合成酵素遺伝子を用いた 肺動脈性肺高血圧症に対する 新規治療法の開発に関する研究	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	19
III. 研究成果の刊行物・別刷	36

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

プロスタグランジン-I<sub>2</sub>合成酵素遺伝子を用いた  
肺動脈性肺高血圧症に対する新規治療法の開発に関する研究

研究代表者	福田 恵一	慶應義塾大学	医学部	循環器内科	教授
研究分担者	佐藤 徹	杏林大学	医学部	循環器内科	教授
研究協力者	川上 崇史	慶應義塾大学	医学部	循環器内科	助教
	片岡 雅晴	慶應義塾大学	医学部	循環器内科	助教
	山本美智子	慶應義塾大学	医学部	循環器内科	助教
	田邊 忠	慶應義塾大学	医学部	再生医学教室	講師

研究要旨

アデノ随伴ウイルス(AAV)を用いたプロスタグランジン I<sub>2</sub> 合成酵素 (PGIS)の遺伝子治療ベクター(AAV-PGIS)を GMP レベルで大量生産する製造工程確立を目的として、共同研究企業ディナベック社を通じて、中国の本元正阻基因技術有限公司 (Vector Gene Technology 社)に GMP レベルの AAV-PGIS を作製した。AAV ベクターは 1 型と 2 型を用意し、マウスを用いてベクターの作成効率、安全性・有効性を比較検討した。その結果、最終的に 2 型ベクターを用いて GMP レベルの AAV-PGIS の生産を開始した。また、前臨床試験として使用するコモンマーモセットサルの肺動脈性肺高血圧症モデルを作出した。また、AAV-PGIS ベクターの安全性試験および品質検査試験を施行し、臨床応用へ向けてのベクターの安全性を確認した。さらに、マーモセットサルにおいて AAV-PGIS 投与後の血中 PGIS 代謝産物の濃度を経時的に測定することにより、臨床応用へ向けてヒトでの AAV-PGIS 必要量の検討を行うことを目標とした。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（以下、肺高血圧症）は若年女性を中心に発症する予後不良の疾患である。近年、プロスタグランジン I<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ V 阻害薬等の薬剤が開発され、病気の

進行を遷延させ予後が改善されつつあるが、後二剤の効果はさほど強いものではない。一方、肺高血圧症に対して予後改善が実証されており現在最も強力な治療薬とされているのが PGI<sub>2</sub>（エポプロステノール）であるが、投与が鎖骨下静脈からの持続静注療法によるた

め、患者の QOL は著しく制限されている。PGI2 合成酵素 (PGIS) は本申請者の一人田邊忠がクローニングした遺伝子であり、PGI2 を合成できる唯一の酵素である。本研究の目的は申請者らが特許を有する PGIS を既にヒトに臨床応用され安全性が確立されているアデノ随伴ウイルスベクターに組み込み、これを用いて肺高血圧症を治療しようというものである。すでに申請者らは低酸素 (10%酸素) 負荷による肺高血圧を惹起したマウスに対して PGIS を搭載した本ウイルスベクター (AAV-PGIS) を用いた遺伝子治療を行った。この方法は AAV-PGIS をマウス大腿部骨格筋に投与し、骨格筋細胞から産生される PGI2 により肺高血圧症を治療しようというもので、AAV-PGIS は投与部の骨格筋に限局して強力に発現し、その発現は長期間維持されることが示された。さらに肺微小血管の肥厚を抑制することが可能であり、肺動脈圧上昇の抑制、右室肥大の抑制が可能であること、長期予後を改善することが可能であることが示された。

本研究では、第一に前臨床試験に用いるための GMP レベルの AAV-PGIS ベクターを工業レベルで生産する仕組みを確立することを目的とした。そして、この AAV ベクターとしては、我々が使用してきた生産効率がよいタイプ 1 型と、生産効率は落ちるが既に臨床使用されているタイプ 2 型を使用し、ベクターの作成効率、安全性・有効性を検討することを目的とした。

また、前臨床試験として使用するコモンマーモセットサル原発性肺高血圧モデルを作出する方法を確立することを目的とした。

さらに、中国の Joinn との共同研究により、臨床応用を目指して AAV-PGIS ベクターの安全性を確立することを目的とした。

さらに、マーモセットサルにおいて AAV-PGIS 投与後の血中 PGIS 代謝産物の濃度を経時的に測定することにより、臨床応用へ向けてヒトでの AAV-PGIS 必要量の検討を行うことを目標とした。

## B. 研究方法

### (1) GMP レベルでの AAV-PGIS の作成

AAV-PGIS の作製は既にこれまでの実験で安定的に作製できるが、これを GMP レベルで作製するための条件整備を行った。GMP レベルの大量のベクター作製はディナバック株式会社 (茨城県つくば市) との共同開発を行い、中国において生産するため、中国国内で安定して GMP レベルのベクターを作製する会社を調査し、中国北京の本元正阻基因技術有限公司に作製を依頼した。また、依頼した会社と生産量-コストの関係を明らかにし、作成価格の交渉を行った。

### (2) タイプ 1 型と 2 型のウイルスベクターの肺高血圧症に対する治療効果の検討

低酸素条件にて作成する肺高血圧症モデルマウスに対して、前述の本元にて作製した GMP レベルのタイプ 1 型 AAV-PGIS とタイプ 2 型 AAV-PGIS の治療効果の検討を行った。肺高血圧症が完成する期間後に、右心カテーター検査や組織学的解析等により、治療効果を検討した。

### (3) コモンマーモセットサルを用いた肺動脈性肺高血圧症モデルの作成

エステル型モノクロタリン (MCT-E) を用いて肺高血圧モデルを作成する。モノクロタリンは肺高血圧症を惹起することが知られている植物アルカロイドであるが、こ

れ自身は前駆物質であり、体内にはいるとエステル型に変化し、活性型になることが知られている。マーモセットでは予備実験によりモノクロタリンによる肺高血圧の出来方に大きな個体差があり、より安定した作成を目指すためエステル型を使用することとした。

マーモセットを開胸して右室に MCT-E を静注した後に、テレメトリーシステムの圧測定カテーテルを右室内に挿入して閉胸し、その後数週間にわたり飼育することにより、肺高血圧症の出現による右室圧の上昇を認めるか否かを検討した。テレメトリーシステムは圧を常時モニタリングすることの可能な機器である。

#### (4) AAV ウイルスベクターの安全性試験

中国北京市昭衍 (JOINN Laboratories) に依頼し、第3者機関において AAV-PGIS の安全性試験を開始した。マウス・ラット・犬等を用いて AAV-PGIS を投与し、採血検査・病理組織学的検査等を施行して、急性毒性試験、長期毒性試験を施行した。また、AAV-PGIS の品質検査試験を施行した。

#### (5) コモンマーモセットサルを用いた AAV-PGIS 投与後の血中 PGIS 代謝産物の経時変化の検討

臨床応用を目指すにあたり、ヒトにおいて必要となる AAV-PGIS 量を検討することは重要である。また、AAV-PGIS 投与をどれだけの期間毎に繰り返すかを検討することも重要となってくる。そこで、我々は、AAV-PGIS をヒトと同じ霊長類であるマーモセットに投与した際の PGIS 代謝産物である 6-keto-PGF $1\alpha$  の血中濃度を ELISA 法または

RIA 法にて測定することを検討した。この結果から、ヒトへの臨床応用の際の AAV-PGIS 必要量の検討や投与間隔の検討を行っていく。

#### (倫理面の考慮)

遺伝子組み換え実験・遺伝子導入実験はすべて大学の遺伝子組み換え実験に関する監査委員会に申請書を提出し、認可を得ている。動物実験は大学の動物実験委員会に申請し、認可を得ている。AAV-PGIS は P2 レベルの実験室で研究が出来るため、研究上の支障となることはない。本研究 (治療実験) はヒト臨床試験の前段階までであるため、大学の倫理委員会に審査請求する必要はない。健常例、肺動脈性肺高血圧症症例における採血は通常の臨床検査の余剰血液を使用するため、新たな負担を加えることはなく、特に問題となることはない。

### C. 研究結果

#### (1) GMP レベルでの AAV-PGIS の作成

AAV-PGIS の作製は既にこれまでの実験で安定的に作製できるが、これを GMP レベルで作製を行った。具体的には GMP レベルの大量のベクター作製はディナベック株式会社 (茨城県つくば市) との共同開発を行い、中国において生産するため、中国国内で安定して GMP レベルのベクター作製する会社を調査した。実際には、中国北京にある本元正阻基因技術有限公司 (Vector Gene Technology 社) に依頼し、工業レベルで遺伝子治療ベクターを作成した。タイプ 1 型とタイプ 2 型の組織での発現効率を見るため、GFP 発現ベクターを作成した。これまで作成していたタイプ 1 型の AAV と生産効率は落ちるが既に臨床使用されているタ

タイプ2型の AAV の生産効率、治療効果を比較した。その結果、タイプ2型の AAV はタイプ1型と比して、生産効率、臨床効果も同等であったため、タイプ2型のベクターを作成することとし、実際に安全性試験に充分量のベクターを GMP レベルで作成した。

#### (2) タイプ1型と2型のウイルスベクターの肺高血圧症に対する治療効果の検討

右室収縮期圧・右室重量体重量比・免疫染色による肺動脈中膜肥厚率等の解析で、タイプ1型 AAV-PGIS またはタイプ2型 AAV-PGIS による治療により、有意に肺高血圧症の改善を認めた。なお、その治療効果にはタイプ1型 AAV-PGIS とタイプ2型 AAV-PGIS の両群間では有意差は認めなかった。以上の結果より、タイプ1型 AAV-PGIS とタイプ2型 AAV-PGIS の両ベクターの肺高血圧症に対する治療効果は同等であると考えられた。タイプ2型 AAV は既に他疾患に対して臨床応用されており、ヒトに対する安全性が確立している。そのため、今後はタイプ2型 AAV-PGIS を用いて臨床応用の実現を目指していくことを検討している。

#### (3) サルを用いた肺動脈性肺高血圧症モデルの作成

2.5mg/kg の MCT-E を投与した際には長期間観察しても有意な肺高血圧症が作成できなかった。5.0mg/kg の MCT-E を投与した際には、投与翌日に急性肺水腫によりマーモセットは死亡した。4.0mg/kg の MCT-E を投与した際には、投与1週間後に肺水腫により死亡した。3.0mg/kg の MCT-E を投与した際には、当初は25-30mmHg であった右室収縮期圧が、その後

徐々に増加し、8週間後には75-80mmHg まで増加した。肺高血圧症の作成に成功したといえる。

ただし、3.0mg/kg の MCT-E を投与してさらに追加実験を行ったところ、2匹で軽度の肺高血圧（右室収縮期圧）40mmHg が観察されたのみであり、他の数匹では MCT-E 投与後数日後に急性肺水腫により死亡した個体もあり、また、MCT-E 投与して2カ月以上観察しても肺高血圧を認めない個体もいて、個体差があり肺高血圧症作成の効果にばらつきがある。

今後は、MCT-E 投与濃度のより詳細な検討と作成効率の検討を行っていく。

#### (4) AAV ウイルスベクターの安全性試験および品質検査試験

タイプ2型 AAV-PGIS を用いた安全性試験を施行した。その結果、マウスを用いた筋注及び静注 ( $5 \times 10^{10}$  vg/mouse) による急性毒性試験において、全ての動物で特記すべき異常は無かった。また、筋注 ( $1 \times 10^9$  vg/mouse,  $3 \times 10^9$  vg/mouse) による中枢神経系への作用を検査する試験において（投与後72時間までの検査）、薬剤に起因する異常は見られなかった。さらに、犬を用いた筋注 ( $1 \times 10^{10}$  vg/dog,  $3 \times 10^{10}$  vg/dog) による一般薬理試験／循環呼吸器への作用を検査する試験において、薬剤に起因する異常は見られなかった。

さらには、AAV-PGIS の品質検査試験を施行した。無菌試験にて製剤の無菌性を確認した。エンドトキシン試験において基準に適合することを確認した。BSA 含有量を測定し、問題が無いことを確認した。

#### (5) コモンマーモセットサルを用いた AAV-PGIS 投与後の血中 PGIS 代謝産物の経時

## 変化の検討

正常マーマーモセット個体に対して、 $1 \times 10^9$  vg/body,  $1 \times 10^{10}$  vg/body,  $1 \times 10^{11}$  vg/body の AAV-PGIS を大腿筋へ筋注し、1週間後・2週間後・以後2週間ごとに採血検査を施行し、血中 6-keto-PGF $1\alpha$  の濃度を測定していく。今研究は現在進行中であり、今年度中の結果報告を予定している。

## D. 考察

GMP レベルの AAV ベクターを中国北京の本元正阻基因技術有限公司において作出した。タイプ 1 型の AAV とタイプ 2 型の AAV の生産効率、治療効果を比較し、最終的にタイプ 2 型のベクターを作成することとし、安全性試験に充分量のベクターを GMP レベルで作成した。

エステル型モノクロタリンによるコモンマーマーモセットを用いた肺高血圧モデルでは、投与濃度の調整により肺高血圧が作成できることが明らかとなった。霊長類における肺高血圧症モデル作成は従来において報告がなく、世界初のモデル作成の実現として本研究のみでなく、今後の世界中の肺高血圧研究領域においても非常に意義のある結果が得られたと思われる。今後は投与量のより詳細な検討とモデル作成効率の向上を図る。また、PGIS-AAV 治療の臨床応用へ向けた前臨床試験としてマーマーモセット肺高血圧症モデルを用いた検討を行っていく。

また、臨床応用に向けて、安全性試験および品質検査試験を実施して、AAV-PGIS に安全性上および品質上臨床応用へ向けて問題がないことを確認することができ、臨床応用へ向けて大きく前進することができたと思われる。

今年度は、臨床応用へ向けて、ヒトに対する AAV-PGIS 必要量の検討などを詳細に行っていく予定である。

## E. 結論

プロスタグランジン I2 合成酵素のアデノ随伴ウイルスの GMP 生産拠点を確保した。タイプ 1 型と 2 型の両者のベクターでの治療効果を検討し、肺高血圧症モデルマウスを用いた検討において、両群間では治療効果に有意差が無いことを確認した。GMP レベルの AAV ベクターをタイプ 2 型 AAV にて作出した。

前臨床試験として使用するコモンマーマーモセットの肺高血圧モデルを作出する方法を確立することに成功した。

タイプ 2 型 AAV ウイルスベクターの安全性試験および品質検査試験を実施し、安全性と品質性を確認することができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文研究

【20年度】

1. Shimazaki M, Nakamura K, Kii I, Kashima T, Amizuka N, Li M, Saito M, Fukuda K, Nishiyama T, Kitajima S, Saga Y, Fukayama M, Sata M, Kudo A. Periostin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction. *J Exp Med.* 205: 295-303, 2008. (Corresponding author, IF = 15.219)
2. Naritaka Kimura, Chisa Shukunami, Daihiko Hakuno, Masatoyo Yoshioka, Shigenori Miura, Denitsa Docheva, Tokuhiro Kimura, Yasunori Okada, Goki Matsumura, Toshiharu Shin'oka, Ryohei Yozu, Junjiro Kobayashi, Hatsue Ishibashi-Ueda, Yuji Hiraki, Keiichi Fukuda. Local absence of tenomodulin results in rupturing of the chordae tendineae cordis. *Circulation* 118: 1737-1747, 2008. (Corresponding author, IF = 14.595)
3. Hao Chen, Fumiyuki Hattori, Mitsushige Murata, Weizhen Li, Shinsuke Yuasa, Takeshi Onitsuka, Kenichiro Shimoji, Yohei Ohno, Erika Sasaki, Daihiko Hakuno, Motoaki Sano, Shinji Makino, Satoshi Oga

- wa, Keiichi Fukuda. Common marmoset embryonic stem cell can differentiate into Cardiomyocytes. **Biophys Biochem Res Comm.** 369: 801-806, 2008. (Corresponding author, IF = 2.855)
4. Shinsuke Yuasa, Keiichi Fukuda. Recent advances in cardiovascular regenerative medicine: the induced pluripotent stem cell era. **Expert Rev Cardiovasc Ther.** 6: 803-810, 2008. (Corresponding author, review article)
  5. Narihito Nagoshi, Shinsuke Shibata, Yoshiaki Kubota, Masaya Nakamura, Yasuyo Nagai, Etsuko Satoh, Satoru Morikawa, Yohei Okada, Yo Mabuchi, Hisayuki Katoh, Seiji Okada, Keiichi Fukuda, Toshio Suda, Yumi Matsuzaki, Yoshiaki Toyama, Hideaki Okano. Ontogeny and multipotency of neural crest-derived stem cells in mouse bone marrow, dorsal root ganglia, and whisker pad. **Cell Stem Cell.** 2: 1-12, 2008. (IF = 23.563)
  6. Shinsuke Yuasa, Keiichi Fukuda. Cardiac Regenerative Medicine. **Circulation J.** 72: A49-55, 2008 (Corresponding author, IF = 2.387)
  7. Yoshikawa N, Shimizu N, Sano M, Ohnuma K, Iwata S, Hosono O, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H. Role of the hinge region of glucocorticoid receptor for HEXIM1-mediated transcriptional repression. **Biochem Biophys Res Commun.** 371: 44-9, 2008. (IF = 2.855)
  8. Takashi Yagi, Keiichi Fukuda, Jun Fujita, Yasuyo Hisaka, Yoshiyuki Suzuki, Masahiko Tamura, Satoshi Ogawa. G-CSF augments small vessel and cell density in canine myocardial infarction. **Keio J Med.** 57: 139-149, 2008. (Corresponding author)
  9. Ieda M, Fukuda K. The regulatory mechanisms of cardiac innervation and their critical roles in cardiac performance. **J Pharmacol Sci.** 109: 348-353, 2009. (Corresponding author, IF = 2.942)
  10. Kentaro Hayashida, Motoaki Sano, Ikuro Ohsawa, Ken Shinmura, Kayoko Tamaki, Kensuke Kimura, Jin Endo, Takaharu Katayama, Akio Kawamura, Shun Kohsaka, Shinji Makino, Shigeo Ohta, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. **Biochem Biophys Res Commun.** 373: 30-35, 2008. (Corresponding author, IF = 2.855)
  11. Kensuke Kimura, Kunihiro Suzuki, Shigetaka Noma, Keiichi Fukuda. Is Mitral Regurgitant Jet Offensive rather than Protective for Left Atrial Thrombus? **Int J Cardiol.** 2008. Aug 14. [Epub ahead of print]. (Corresponding author, IF = 2.234)
  12. Masaki Ieda, Kensuke Kimura, Hideaki Kanazawa, Keiichi Fukuda. Regulation of Cardiac Nerves: A New Paradigm in the Management of Sudden Cardiac Death? **Curr Med Chem.** 15: 1731-1736, 2008. (Corresponding author, IF = 5.207)
  13. Noriaki Shimizu, Noritada Yoshikawa, Tadashi Wada, Hiroshi Handa, Motoaki Sano, Keiichi Fukuda, Makoto Suematsu, Takashi Sawai, Chikao Morimoto, Hiroshi Tanaka. Tissue- and context-dependent modulation of hormonal sensitivity of glucocorticoid-responsive genes by HEXIM1. **Molecular Endocrinology.** 22: 2609-2623, 2008. (IF = 5.337)
  14. Motoaki Sano, Keiichi Fukuda. Activation of mitochondrial biogenesis by hormones. **Circ Res.** 103: 1191-3, 2008 (Corresponding author, IF = 9.989)
  15. Daihiko Hakuno, Naritaka Kimura, Masatoyo Yoshioka, Keiichi Fukuda. Molecular mechanisms underlying the onset of degenerative aortic valve disease. **J Mol Med.** 87: 17-24, 2009. (Corresponding author, IF = 4.820)
  16. 湯浅慎介, 福田恵一 『ES細胞からの心筋細胞分化』 実験医学増刊 『再生医療へ進む最先端の幹細胞研究』 2008年3月; 179-184. 羊土社
  17. 田中智文, 福田恵一 『再生医療の素材と凍結保存』 産婦人科の実際 2008年; 57巻10号; 1557-1562.
  18. 福田恵一 『心血管病における再生医療の展望—臨床研究の観点から』 **The Circulation Frontier** 2008年6月; 12巻2号; 24-30.
  19. 田村雄一, 福田恵一 『心臓の再生』 幹細胞の実用化を目指して 日本臨床 2008年; 66巻5号; 908-914.
  20. 田村雄一, 福田恵一 『間葉系幹細胞とRAS』 **Angiotensin Research** 2008年; 10巻5号; 223-227.
- [21年度]  
 <福田恵一>
1. Masaki Ieda, Keiichi Fukuda. Cardiac innervation and sudden cardiac death. **Curr Cardiol Rev.** 5: 289-295, 2009.
  2. Daihiko Hakuno, Naritaka Kimura, Masatoyo Yoshioka, Keiichi Fukuda. Molecular mechanisms underlying the onset of degenerative aortic valve disease. **J**

- Mol Med.** 87: 17-24, 2009.
3. Satori Tokudome, Motoaki Sano, Ken Shinmura, Tomohiro Matsuhashi, Shintaro Morizane, Hidenori Moriyama, Koichiro Asano, Yasunori Utsunomiya, Takeshi Suzuki, Ryo Taguchi, Hirotohi Tanaka, Keiichi Fukuda, et al. Glucocorticoid protects heart from ischemia-reperfusion injury through activation of lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD<sub>2</sub> biosynthesis. **J Clin Invest** 119: 1477-88, 2009.
  4. Motoaki Sano, Keiichi Fukuda. PTK787/ZK 222584, a selective VEGFR inhibitor, represses the activities of VEGFR-negative MSCs. **Cancer Biology and Therapy**. 8: 1249-51, 2009.
  5. Tomofumi Tanaka, Shugo Tohyama, Mitsushige Murata, Fumimasa Nomura, Tomoyuki Kaneko, Hao Chen, Fumiyuki Hattori, Toru Egashira, Tomohisa Seki, Yohei Ohno, Uichi Koshimizu, Shinsuke Yuasa, Satoshi Ogawa, Shinya Yamana, Kenji Yasuda, Keiichi Fukuda. *In vitro* pharmacologic testing using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. **Biochem Biophys Res Commun**. 385: 497-502, 2009.
  6. Yoshihiko Suzuki, Motoaki Sano, Kentaro Hayashida, Ikuroh Ohsawa, Shigeo Ohta, Keiichi Fukuda. Are the effects of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors on cardiovascular events related to elevated levels of hydrogen gas in the gastrointestinal tract? **FEBS Letters** 583, 2157-2159, 2009.
  7. Ryo Suzuki, Fumiyuki Hattori, Yuji Itabashi, Masatoyo Yoshioka, Shinsuke Yuasa, Haruko Manabe-Kawaguchi, Shinji Makino, Kiyokazu Kokaji, Ryohei Yozu, Keiichi Fukuda. Omentopexy accelerates graft function in myocardial cell sheet transplantation. **Biochem Biophys Res Commun**. 387: 353-359, 2009.
  8. Ruri Kaneda, Keiichi Fukuda. MicroRNA is a new diagnostic and therapeutic target for cardiovascular disease and regenerative medicine. **Circ J**. 73: 1387-1398, 2009.
  9. Jin Endo, Takaharu Katayama, Motoaki Sano, Ikuroh Ohsawa, Takako Hishiki, Takeshi Adachi, Makoto Suematsu, Shigeo Ohta, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda, et al. ATF4 regulating metabolic shift toward the Phgdh-mediated serine synthesis enhances cardioprotection to oxidative stress as hormesis-like response to aldehydes. **Circ Res** 105: 1118-1127, 2009.
  10. Fumiyuki Hattori, Hao Chen, Hiromi Yamashita, Shugo Tohyama, Yu-suke Satoh, Shinsuke Yuasa, Weizhen Li, Motoaki Sano, Shinji Makino, Shinzo Oikawa, Keiichi Fukuda, et al. Novel methods for purifying and transplanting ES cell-derived cardiomyocytes with high cell survival rates and without inducing teratoma formation. **Nature Methods** 7: 61-6, 2010.
  11. Hyodo M, Makino S, Awaji Y, Sakurada Y, Ohkubo T, Murata M, Fukuda K, Tsuda M. A novel in vitro system for cardiomyocyte differentiation with medaka embryonic cells. **Int J Dev Biol**. 53: 615-622, 2009.
  12. Yoshikawa N, Nagasaki M, Sano M, Tokudome S, Ueno K, Shimizu N, Imoto S, Miyano S, Suematsu M, Fukuda K, Morimoto C, Tanaka H. Ligand-based gene expression profiling reveals novel roles of glucocorticoid receptor in cardiac metabolism. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 296: E1363-73, 2009.
  13. Uchida Y, Miyajima A, Kikuchi E, Kozakai N, Kosaka T, Ieda M, Fukuda K, Ohgashi T, Oya M. Renal damage inhibited in mice lacking angiotensinogen gene subjected to unilateral ureteral obstruction. **Urology**. 74:938-43, 2009.
  14. Ieda M, Fukuda K. The regulatory mechanisms of cardiac innervation and their critical roles in cardiac performance. **J Pharmacol Sci**. 109: 348-353, 2009.
  15. Hideaki Kanazawa, Masaki Ieda, Kensuke Kimura, Takahide Arai, Haruko Kawaguchi-Manabe, Jin Endo, Takashi Kawakami, Tokuhiko Kimura, Toshiaki Monkawa, Matsuhiko Hayashi, Akio Iwanami, Hideyuki Okano, Yasunori Okada, Hatsue Ishibashi-Ueda, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130-mediated cytokines. **J Clin Invest**. 120:408-421, 2010.
  16. Kenichiro Shimoji, Shinsuke Yuasa, Takeshi Onizuka, Fumiyuki Hattori, Tomofumi Tanaka, Mie Hara, Yohei Ohno, Hao Chen, Uichi Koshimizu, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. G-CSF promotes the proliferation of developing cardiomyocytes in vivo and in derivation from

- m ES and iPS cells. *Cell Stem Cell* 6:227-237, 2010.
17. Shinsuke Yuasa, Takeshi Onizuka, Kenichiro Shimoji, Yohei Ohno, Toshimi Kageyama, Sung Han Yoon, Toru Egashira, Tomohisa Seki, Hisayuki Hashimoto, Takahiko Nishiyama, Ruri Kaneda, Mitsushige Murata, Fumiyuki Hattori, Shinji Makino, Motoaki Sano, Satoshi Ogasawa, Richard P Harvey, Keiichi Fukuda. Zc1 is an essential transcription factor for cardiac morphogenesis. *Circ Res.* 106:1083-1091, 2010.
  18. Mitsushige Murata, Shugo Tohyama, Keiichi Fukuda. Impacts of recent advances in cardiovascular regenerative medicine on clinical therapeutics and drug discovery. *Pharmacology & Therapeutics.* 126:109-118, 2010.
  19. Gregory G. Neely, Keiji Kuba, Anthony Cammarato, Kazuya Isobe, Sabine Amann, Liyong Zhang, Mitsushige Murata, Lisa Elmén, Rinku Sarangi, Keiichi Fukuda, Andrew A Hicks, Peter P. Pramstaller, Sai Subramaniam, Karen Ocorr, Rolf Bodmer, and Josef M. Penninger. A global *in vivo* *Drosophila* RNAi screen identifies NOT3 as a conserved regulator of heart function. *Cell.* 141:142-153, 2010
  20. Yusuke Taneda, Sayaka Konno, Shinji Makino, Keiichi Fukuda, Yoshiyuki Imai, Akira Kudo, Atsushi Kawakami. Epigenetic control of cardiomyocyte production in response to a stress during the medaka heart development. *Development Biol.* 340:30-40, 2010.
  21. Fumiyuki Hattori, Keiichi Fukuda. Strategies for making regenerative cardiomyocytes work properly and cooperatively with host myocardium. *Exp Mol Med.* 42:155-165, 2010.
  22. Masayoshi Kinoshita, Takashi Ariizumi, Shinsuke Yuasa, Shunichiro Miyoshi, Shinji Komazaki, Keiichi Fukuda, Makoto Asashima. Creating frog heart as an organ: *in vitro*-induced heart functions as circulatory organ *in vivo*. *Int. J. Dev. Biol.* 2010 (in press).
- <佐藤徹>
1. 吉川勉, 岩永史郎, 佐藤徹, 安斉俊久, 高月誠司, 河村朗夫, 佐藤俊明, 村田光繁, 長友祐司, 松下健一, 片岡雅晴, 中溝ひかる, 谷本耕司郎, 林田健太郎, 福本浩太郎, 湯浅慎介, 小川聡. 肺高血圧症. 慶應義塾大学薬学部継続学習通信第1講座 外来で診る循環器疾患:55-60.2009
  2. 植村健, 鄭忠和, 塩島一朗, 福田信夫, 南順一, 松岡博昭, 加藤貴雄, 平田直己, 三田村秀雄, 林田晃寛, 吉田清, 山科章, 西村恒彦, 奥田茂男, 栗林幸夫, 水野杏一, 佐藤徹, 平山篤志, 井上博, 山本剛, 堀進悟, 筒井裕之, 栗田隆志, 児玉逸雄, 中谷晴昭, 熊谷浩一郎, 小林洋一, 奥村謙, 北徹, 土橋和文, 島本和明, 掃本誠治, 小川久雄, 大村寛敏, 代田浩之, 浅野竜太, 住吉徹哉, 高山守正, 長山雅俊, 濱本紘, 中澤誠, 山岸敬幸, 山岸千尋, 門間和夫, 里見元義, 村田和也, 松崎益徳, 森田啓行, 永井良三, 田邊信宏, 根岸一明, 倉林正彦, 大鈴文孝, 飯田俊徳, 青山尚文, 吉村道博, 志水秀行, 廣田彰男, 是恒之宏, 伊藤貞嘉, 島田和幸, 荻尾七臣, 今井正, 金井好克, 下澤達雄, 今井圓裕, 市丸直嗣, 高原史郎, 木村健二郎, 飯野靖彦, 柴垣有吾, 高市憲明, 内田俊也, 福本誠二, 細谷龍男, 福田晶子, 関常司, 山田秀臣, 内田信一, 野入英世, 花房規男, 井関邦敏, 南学正臣, 西慎一, 山本祐康, 長谷弘記, 鶴屋和彦, 平方秀樹, 椿原美治, 濱田康弘, 深川雅史, 下条文武, 長瀬美樹, 平田純生, 藤禿嗣泰, 山縣邦弘, 横山仁, 富野康日己, 畠村信介, 村田智博, 吉田雅治, 洞和彦, 奥田誠也, 河野啓介, 柏原直樹, 伊藤貞嘉, 木村玄次郎, 成田一衛, 下条文武, 中西健, 野々口博史, 要伸也, 加藤哲夫, 石川晃, 駒場大峰, 門口啓, 深川雅史, 田部井薫, 小川聡, 藤田敏郎. 今後の展

- 望・静脈圧、循環血液量、循環時間. 内科学書 改訂第7版 [循環器疾患、腎・尿路疾患]. Vol. 3:68-69. 2009.
3. 佐藤徹. 肺高血圧. *medicina*. 46-1:136-139. 2009
  4. 佐藤徹. 呼吸困難. *Vascular Lab*. 6増:13-19. 2009.
  5. 佐藤徹. ポセタン内服加療が長期にわたって有効な肺高血圧症の1症例. モダンフィジシャン. 29臨増:13-19. 2009.
  6. 佐藤徹. NTPproBNP-肺高血圧症の診療における測定の意義について. *リウマチ科*. 41(5):497-501. 2009.
  7. 佐藤徹. 急変時対応教育における教材とシミュレーション教育のシナジー効果の検討. *医学教育*. 40:47. 2009.
  8. 佐藤徹. 臨床試薬のサロゲートマーカー-肺高血圧症のサロゲートマーカー. *臨床薬理*. 40-4:175-176. 2009.
  9. 佐藤徹. 慢性心不全の治療ガイドラインを検証する慢性心不全患者におけるβ遮断有効性の個体差βアドレナリン受容体抗体を指標とした解析. *日本心臓病学会誌*. 4:122. 2009.
  10. 佐藤徹. [肺高血圧症 基礎と臨床の最前線] 肺高血圧症の診断基準・疫学. *総合臨床*. 58-11:2205-2208. 2009.
  11. 佐藤徹. 肺高血圧症診療の最前線]肺高血圧症の臨床症状検査所見. *日本胸部臨床*. 12-68:1122-1129. 2009.
  12. 佐藤徹. 肺高血圧症の診察法と診断. *呼吸器科*. 16-3:172-183. 2009.
  13. 佐藤徹: 膠原病性肺高血圧症に対するエポプロステノールの使用経験. *Progress in Medicine*. 30-2:285-289 2010  
【22年度】  
〈福田恵一〉
  1. Shinsuke Yuasa, Takeshi Onizuka, Kenichiro Shimoji, Yohei Ohno, Toshimi Kageyama, Sung Han Yoon, Toru Egashira, Tomohisa Seki, Hisayuki Hashimoto, Takahiko Nishiyama, Ruri Kaneda, Mitsushige Murata, Fumiyuki Hattori, Shinji Makino, Motoaki Sano, Satoshi Ogawa, Richard P Harvey, Keiichi Fukuda. Zacl is an essential transcription factor for cardiac morphogenesis. *Circ Res*. 106:1083-91, 2010. (Corresponding author, IF = 9.989)
  2. Mitsushige Murata, Shugo Tohyama, Keiichi Fukuda. The impact of recent advances in cardiovascular regenerative medicine on clinical therapeutics and drug discovery. *Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 126:109-18. (Corresponding author, IF = 9.443)
  3. Gregory G. Neely, Keiji Kuba, Anthony C ammarato, Kazuya Isobe, Sabine Amann, Liyong Zhang, Mitsushige Murata, Lisa El mén, Rinku Sarangi, Keiichi Fukuda, Andrew A Hicks, Peter P. Pramstaller, Sai Subramaniam, Karen Ocorr, Rolf Bodmer, and Josef M, et al. Penninger. A global *in vivo Drosophila* RNAi screen identifies NO T3 as a conserved regulator of heart function. *Cell*. 2010; 141:142-53. (IF = 31.253)
  4. Yusuke Takada, Sayaka Konno, Shinji Makino, Keiichi Fukuda, Yoshiyuki Imai, Akira Kudo, Atsushi Kawakami. Epigenetic control of cardiomyocyte production in response to a stress during the medaka heart development. *Develop Biology*. 2010;340:30-40 (IF=4.416)
  5. Fumiyuki Hattori, Keiichi Fukuda. Strategies for making regenerative cardiomyocytes work properly and cooperatively with host myocardium. *Experimental and Molecular Medicine*. 2010;42:155-65. (IF=2.376)
  6. Masayoshi Kinoshita, Takashi Ariizumi, Shinsuke Yuasa, Shunichirou Miyoshi, Shinji Komazaki, Keiichi Fukuda, Makoto Asahima. Creating frog heart as an organ: *in vitro*-induced heart functions as circulatory organ *in vivo*. *Int. J. Dev. Biol*. 2010;54(5):851-6.. (IF=2.830)
  7. Kensuke Kimura, Miho Sakai-Kimura, Ryuchi Takahashi, Atsushi Watanabe, Shigeta ka Noma, Keiichi Fukuda. Too friable to treat? *Lancet* 2010;375: 1578. (IF=28.409)
  8. Kensuke Kimura, Hideaki Kanazawa, Masaki Ieda, Haruko Kawaguchi-Manabe, Yoshiko Miyake, Takashi Yagi, Takahide Arai, Motoaki Sano, Keiichi Fukuda. Norepinephrine-induced nerve growth factor depletion causes cardiac sympathetic denervation in severe heart failure. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2010 (in press) (IF=2.130)
  9. Hisayo Fujita, Mariko Hida, Katsuyoshi Kanemoto, Michio Nakada, Keiichi Fukuda. Cyclic stretch induces proliferation and TGF-β1-mediated apoptosis via p38 and ERK in ureteric bud cells. *Am J Physiol (Renal Physiology)*. 2010 299:F648-55.
  10. Kenichiro Kinouchi, Atsuhiko Ichihara, Motoaki Sano, Ge-Hong Sun-Wada, Yoh Wada, Yoichi Oshima, Mariyo Sakoda, Asako

- Kurauchi-Mito, Kanako Bokuda, Tatsuya Narita, Yoshitaka Tamai, Hiromu Sato, Minoru Takemoto, Susan E. Quaggin, Keiichi Fukuda, and Hiroshi Itoh. The (pro)renin receptor/ATP6AP2 is essential for vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase assembly in murine cardiomyocytes. *Circ Res* 2010; 107: 30-4. (IF = 9.989)
11. Tomohisa Seki, Shinsuke Yuasa, Mayumi Oda, Toru Egashira, Kojiro Yae, Dai Kusumoto, Hikari Nakata, Shugo Tohyama, Hisayuki Hashimoto, Masaki Kodaira, Yohei Okada, Hiroyuki Seimiya, Noemi Fusaki, Mamoru Hasegawa, Keiichi Fukuda. Generation of induced pluripotent stem cells from human terminally differentiated circulating T cells. *Cell Stem Cell*. 2010; 7:11-4. (Corresponding author, IF = 23.563)
  12. Hakuno D, Kimura N, Yoshioka M, Muki M, Kimura T, Okada Y, Yozu R, Shukunami C, Hiraki Y, Kudo A, Ogawa S, Fukuda K. Periostin advances atherosclerotic and rheumatic cardiac valve degeneration by inducing angiogenesis and MMP production in humans and rodents. *J Clin Invest*. 2010;120: 2292-306. (Corresponding author, IF = 17.089)
  13. Uchida K, Aramaki M, Nakazawa M, Yamagishi C, Makino S, Fukuda K, Nakamura T, Takahashi T, Mikoshiba K, Yamagishi H. Gene knock-outs of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors types 1 and 2 result in perturbation of cardiogenesis. *PLoS One*. 2010;5: e12500. (IF = 4.351)
  14. Zhang Y, Sano M, Shinmura K, Tamaki K, Katsumata Y, Matsuhashi T, Morizane S, Ito H, Hishiki T, Endo J, Zhou H, Yuasa S, Kaneda R, Suematsu M, Fukuda K. 4-hydroxy-2-nonenal protects against cardiac ischemia-reperfusion injury via the Nrf2-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 ;49:576-86. (IF = 5.054)
  15. Takahashi T, Anzai T, Kaneko H, Mano Y, Anzai A, Nagai T, Kohno T, Maekawa Y, Yoshikawa T, Fukuda K, Ogawa S. Increased C-reactive Protein Expression Exacerbates Left Ventricular Dysfunction and Remodeling after Myocardial Infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299: H1795-804. (IF = 3.712)
  16. Shinmura K, Tamaki K, Sano M, Murata M, Yamakawa H, Ishida H, Fukuda K. Impact of long-term caloric restriction on cardiac senescence: Caloric restriction ameliorates cardiac diastolic dysfunction associated with aging. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50: 117-27. (IF = 5.054)
  17. Tamura Y, Matsumura K, Sano M, Tabata H, Kimura K, Ieda M, Arai T, Ohno Y, Kanazawa H, Yuasa S, Kaneda R, Makino S, Nakajima K, Okano H, Fukuda K. Neural Crest-Derived Stem Cells Migrate and Differentiate Into Cardiomyocytes After Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:582-9. (IF = 7.235)
  18. Kimura T, Miyoshi S, Takatsuki S, Tanimoto K, Fukumoto K, Soejima K, Fukuda K. Safety and efficacy of pericardial endoscopy by percutaneous subxyphoid approach in swine heart in vivo. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Nov 10. (IF = 3.063)
  19. Li W, Yamashita H, Hattori F, Chen H, Tohyama S, Satoh Y, Sasaki E, Yuasa S, Makino S, Sano M, Fukuda K. Simple autogeneic feeder cell preparation for pluripotent stem cells. *Stem Cell Res*. 2011;6:83-9. (IF = 3.368)
  20. Nagai T, Anzai T, Kaneko H, Mano Y, Anzai A, Maekawa Y, Takahashi T, Meguro T, Yoshikawa T, Fukuda K. C-reactive protein overexpression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling through enhanced inflammatory response. *Hypertension*. 2011;57:208-15. (IF = 6.614)
  21. Morikawa T, Murata M, Okuda S, Tsuruta H, Iwanaga S, Murata M, Satoh T, Ogawa S, Fukuda K. Quantitative analysis of right ventricular function in patients with pulmonary hypertension using three-dimensional echocardiography and a two-dimensional summation method compared to magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2011;107:484-9. (IF = 3.575)
  22. Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, Maruyama T, Suzuki Y, Takeda S, Nakae J, Tagata Y, Nishitani S, Takehana K, Sano M, Fukuda K, Suematsu M, Morimoto C, Tanaka H. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metab*. 2011; 13: 170-82. (IF = 17.350)
  23. Kaneko H, Anzai T, Nagai T, Anzai A, Takahashi T, Mano Y, Morimoto K, Maekawa Y, Itoh H, Yoshikawa T, Ogawa S, Fukuda K. Human C-reactive protein exacerbates metabolic disorders in association with adipose tissue remodeling. *Cardiovasc Res*. 2011 Mar 29. [Epub ahead of print] (IF = 5.947) e-pub online
  24. Kaneko H, Anzai T, Takahashi T, Kohno T, Shimoda M, Sasaki A, Shimizu H, Nagai T, Maekawa Y, Yoshimura K, Aoki H, Yoshikawa T, Okada Y, Yozu R, Ogawa S, Fukuda K. Role of vascular endotheli

- al growth factor-A in development of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res.* 2011 Mar 24. (IF = 5.947) e-pub online
25. Hara M, Yuasa S, Shimoji K, Onizuka T, Hayashiji N, Ohno Y, Arai T, Hattori F, Kaneda R, Kimura K, Makino S, Sano M, Fukuda K. G-CSF influences mouse skeletal muscle development and regeneration by stimulating myoblast proliferation. *J Exp Med.* 2011 208:715-27. (Corresponding author, IF = 15.219)
- <佐藤徹>
1. 佐藤徹 浮腫を主訴に来院した慢性肺疾患をもつ70歳男性. むくみの診かた「例で読み解く浮腫診療」. 32-38.2010
  2. 佐藤徹 急性肺血栓塞栓症肺高血圧症. 循環器専門医研修テキスト. 359-364.2010
  3. 佐藤徹 最良のcombination治療とは. 医学のあゆみ. 233(7). 545-549.2010
  4. 佐藤徹 肺動脈性肺高血圧症の診断方法. 循環器内科. 67(5). 475-481.2010
  5. 佐藤徹 肺塞栓症. *Medicina.*47(8). 1409-1414.2010
  6. 佐藤徹 序説:肺高血圧症の概念、分類、治療戦略、予後. *治療学.*44(8).5-10.2010.
  7. 佐藤徹、京谷晋吾、松原広巳、国枝武義 肺高血圧症治療の進歩. *治療学.*44(8). 85-93.2010
  8. 片岡雅晴、佐藤徹 Churg-Strauss 症候群に肺高血圧を合併した症例. *治療学* 44(8). 99-100.2010
  9. 佐藤徹 肺高血圧症の最新診療早わかり序論. *最新医学.*65(8).5.2010
  10. 佐藤徹 肺高血圧症の最新診療早わかり. *最新医学.* 65(8).6-11.2010
  11. 片岡雅晴、佐藤徹 エポプロステノールの使用法、効果、副作用. *最新医学.* 65(8). 48-53.2010
  12. 佐藤徹 プロスタサイクリン誘導体. *Heart View別冊.*15(1). 52-58.2010
  13. 伊波巧、池田隆徳、谷合誠一、坂田好美、佐藤徹、藤岡保範、吉野秀朗 Brugada 症候群に類似する臨床所見を示した小児の不整脈原性右室心筋症の1例. *心臓.*42(4). 169-175.2010
  14. 佐藤徹 軽症肺動脈性肺高血圧症の臨床経過. *Therapeutic Research.*31(10). 1421-1422.2010
  15. 佐藤徹 肺高血圧症の治療を振り返って. *心臓.*42(11). 1403-1404.2010.
  16. 佐藤徹 肺高血圧症の概念と定義. *医薬ジャーナル.*46(12). 73-76.2010
  17. 坂田好美、佐藤徹 肺高血圧における心機能. *心エコー.*12(2). 132-145.2011
  18. Tohru Satoh, Tsutomu Saji, Hiroshi Watanabe, Satoshi Ogawa, Kazuhiko Takehara, Nobuhiro Tanabe, Norikazu Yamada, Atsushi Yao, Katsumasa Miyaji, Norifumi Nakanishi, Yumiko Suzuki, Tadami Fujiwara, Takayuki Kuriyama. A Phase III, Multicenter, Collaborative, Open-Label Clinical Trial of Sildenafil in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Journal.*75(3).
- 2.学会発表  
【平成20年度】
1. Keiichi Fukuda. Strategy and current status of regeneration of the heart for the treatment of severe heart failure in Japan. **The 23<sup>rd</sup> NAITO CONFERENCE on Molecular Basis for Maintenance and Differentiation of Stem Cells [III]**. November 14<sup>th</sup> 2008, Shonan Village Center, Kanagawa, Japan.
  2. Keiichi Fukuda. Neural crest stem cells in the heart supply cardiomyocytes for physiological turnover and regeneration after myocardial infarction. **American Heart Association, 80<sup>th</sup> Scientific Meeting.** November 11<sup>th</sup>, 2008. New Orleans, LA, USA.
  3. Keiichi Fukuda. Strategy and current status of regeneration of the heart for the treatment of severe heart failure in Japan. **2008 Annual International Conference in Commemoration of the 60 KSMBMB Anniversary (Korean Society of Medical Biochemistry and Molecular Biology).** Seoul Kyo Yuk MunHwa Hotel, Seoul, Korea. Oct 30<sup>th</sup>, 2008.
  4. Keiichi Fukuda. Strategy and current status of regeneration of the heart for the treatment of severe heart failure in Japan. **The 12<sup>th</sup> LRYs Conference on Cardiovascular Research.** Shiila Hotel, Seoul, Korea. Oct 24<sup>th</sup>, 2008.
  5. Keiichi Fukuda. Strategy and current status of regeneration of the heart for the treatment of severe heart failure in Japan. **The 4<sup>th</sup> Basic Cardiovascular Science Meeting of the American Heart Association.** 2008.7.30., Keystone, Colorado, USA.
  6. Mitsusige Murata, Hiroataka Yada, Hiroyuki Yamakawa, Yoshiyasu Aizawa, Shinsuke Yuasa, Daihiko Hakuno, Shinji Makino, M

- otoaki Sano, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. **American Heart Association, 80<sup>th</sup> Scientific Meeting**. Dominant Negative Suppression of Rad Leads to Intracellular  $Ca^{2+}$  Overload Via Up-Regulation of Cardiac Ryanodine Receptor Activity. 2008.11.8-12, New Orleans, LA, USA.
7. Daihiko Hakuno, Naritaka Kimura, Tokuhiko Kimura, Shinsuke Yuasa, Mitsushige Murata, Shinji Makino, Motoaki Sano, Yasunori Okada, Ryohei Yozu, Akira Kudo, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. The Potent Angiogenic Factor Periostin Accelerates Degeneration and Sclerosis of the Cardiac Valve Complex. **American Heart Association, 80<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2008.11.8-12, New Orleans, LA, USA.
  8. Shinsuke Yuasa, Takeshi Onizuka, Kenichiro Shimoji, Yohei Ohno, Jin Endo, Hideaki Kanazawa, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Inhibition of Cardiac Myocyte Apoptosis by Zacl, an Essential Transcription Factor for Cardiac Morphogenesis. **American Heart Association, 80<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2008.11.8-12, New Orleans, LA, USA.
  9. Hideaki Kanazawa, Masaki Ieda, Kensuke Kimura, Takahide Arai, Haruko Manabe, Tokuhiko Kimura, Yasunori Okada, Hatsue Ueda, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Human Cardiac Sympathetic Nerves Switch the Neurotransmitter Property from Catecholaminergic to Cholinergic in Patients with Severe Heart Failure. **American Heart Association, 80<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2008.11.8-12, New Orleans, LA, USA.
  10. Takaharu Katayama, Motoaki Sano, Jin Endo, Kentaro Hayashida, Tomohiro Matsuhara, Satori Tokudome, Toshimi Kageyama, Shinsuke Yuasa, Takeshi Adachi, Makoto Suematsu, Kiyomi Nishimaki, Ikoroh Ohswa, Shigeo Ohta, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Sublethal Levels of Aldehydes Augmented Cardiac Anti-Oxidant Defense through Activation of eIF2 $\alpha$ -ATF4 Pathway via GCN2 Kinase. **American Heart Association, 80<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2008.11.8-12, New Orleans, LA, USA.
  11. Toshimi Kageyama, Shinji Makino, Fumiyuki Hattori, Ruri Kaneda, Shinsuke Yuasa, Takeshi Onizuka, Sonhan, Yohei Ohno, Jin Endo, Kenichiro Shimoji, Takahide Arai, Daihiko Hakuno, Tomofumi Tanaka, Kensuke Kimura, Kentaro Hayashida, Mitsushige Murata, Takaharu Katayama, Motoaki Sano, Tomoyuki Tokunaga, Tomohiro Kono, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Imprinting Gene-Modified Parthenogenic ES Cells Can be a Novel Autologous Cell Source for Generating Regenerative cardiomyocytes. **American Heart Association, 80<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2008.11.8-12, New Orleans, LA, USA.
  12. Yohei Ohno, Shinsuke Yuasa, Takeshi Onizuka, Toru Egashira, Kenichiro Shimoji, Sung Han Yoon, Takahide Arai, Jin Endo, Toshimi Kageyama, Hao Chen, Tomofumi Tanaka, Fumiyuki Hattori, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Molecular Characterization, Safety and Feasibility of Induced Pluripotent Stem (iPS) Cell Derived Cardiomyocytes for Heart Regenerative Therapy. **American Heart Association, 80<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2008.11.8-12, New Orleans, LA, USA.
  13. Yuichi Tamura, Masaki Ieda, Keisuke Matsumura, Hideaki Kanazawa, Kensuke Kimura, Yasuyo Ieda, Jin Endo, Takahide Arai, Haruko Kawaguchi-Manabe, Yuichi Tomita, Shinsuke Yuasa, Motoaki Sano, Kazuto Kobayashi, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Neural Crest Stem Cells Supply Intrinsic Cardiac Adrenergic Cells and Contribute to Reinnervation after Myocardial Infarction in Mice. **American Heart Association, 80<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2008.11.8-12, New Orleans, LA, USA.
  14. 影山智己、福田恵一、Imprinting gene modified parthenogenic bi-maternal ES cells can be a autologous cell source for generating regenerative cardiomyocytes. 第6回心血管幹細胞研究会 東京・品川プリンスホテル 平成21年1月17日
  15. Daihiko Hakuno, Naritaka Kimura, Tokuhiko Kimura, Yasunori Okada, Ryohei Yozu, Akira Kudou, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. The Potent Angiogenic Factor Periostin Accelerates Degeneration and Sclerosis of the Cardiac Valve Complex. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
  16. Mitsushige Murata, Hiroyuki Yamakawa, Hirotaka Yada, Shinsuke Yuasa, Ruri Kaneda, Shinji Makino, Motoaki Sano, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Regulation of sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  leak by small G-protein Rad in the heart. **Symposium The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会 プレナリーセッション) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場

17. Shinsuke Yuasa, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Cardiomyocyte differentiation from ES cells and iPS cells. Frontiers in regeneration. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Plenary Session: 2009.3.20-22, Osaka, Japan.** (第73回日本循環器学会総会・学術集会 プレナリーセッション) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
18. Hideaki Kanazawa, Masaki Ieda, Kensuke Kimura, Takahide Arai, Haruko Kawaguchi-Manabe, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130-mediated cytokines. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.** 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
19. Kentaro Hayashida, Motoaki Sano, Ikuroh Ohsawa, Ken Shinmura, Kayoko Tamaki, Kensuke Kimura, Jin Endoh, Takaharu Katayama, Akio Kawamura, Shun Kohsaka, Shinji Makino, Takahiko Nishiyama, Toshimi Kageyama, Shinsuke Yuasa, Tomohiro Matsushashi, Tohru Egashira, Hiroyuki Yamakawa, Shigeo Ohta, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Hydrogen gas protects cardiomyocyte cell death and reduces the infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.** 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
20. Takeshi Onizuka, Shinsuke Yuasa, Kenichiro Shimoji, Toshimi Kageyama, Keiichi Fukuda, Satoshi Ogawa. Wnt2 plays a key role in cardiac development via a non-canonical pathway Poster. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.** 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
21. Takashi Kawakami, Fumiyuki Hattori, Masaharu Kataoka, Hideaki Kanazawa, Takaharu Katayama, Hideki Mochizuki, Chieko Yokoyama, Takashi Shimada, Toru Satoh, Satoshi Ogawa, Tadashi Tanabe, Keiichi Fukuda. Adeno-associated virus-mediated prostaglandin I2 synthase (PGIS) gene transfer improves a limb ischemia. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.** 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
22. Toshimi Kageyama, Shinji Makino, Takeshi Onizuka, Sung Han Yoon, Yohei Ono, Jin Endoh, Shinsuke Yuasa, Kenichiro Shimoji, Takahide Arai, Tohru Egashira, Daihiko Hakuno, Fumiyuki Hattori, Ruri Kaneda, Kentaro Hayashida, Mitsushige Murata, Takaharu Katayama, Motoaki Sano, Tomoyuki Tokunaga, Tomohiko Kono, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Cardiomyocytes Derived from Bimaternal Parthenogenetic ES Cells by Epigenetic Modification have a Different Property and Genetic Presentation in Cardiogenesis. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.** 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
23. Takaharu Katayama, Motoaki Sano, Jin Endo, Kentarou Hayashida, Tomohiro Matsushashi, Shintarou Morizane, Hidenori Moriyama, Toshimi Kageyama, Takahide Arai, Yohei Ono, Sung Han Yoon, Takahiko Nishiyama, Yuichi Tamura, Shinsuke Yuasa, Daihiko Hakuno, Shinji Makino, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Atf4 plays a key role in antioxidant stress response in the heart. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.** 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
24. Jin Endoh, Akaharu Katayama, Motoaki Sano, Takeshi Adachi, Satori Tokudome, Shinsuke Yuasa, Shinji Makino, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Kinase-dependent Metabolic Shift towards Phgdh-mediated Serine Synthesis Enhances Cardioprotection to Oxidative Stress as a Hormetic Response to Aldehydes. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.** 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
25. Yohei Ono, Shinsuke Yuasa, Takeshi Onizuka, Toru Egashira, Kenichiro Shimoji, Sung Han Yoon, Takahide Arai, Chen Hao, Tomofumi Tanaka, Fumiyuki Hattori, Toshimi Kageyama, Satoshi Ogawa, Shinya Yamana, Keiichi Fukuda. Molecular characterization, safety and feasibility of induced pluripotent stem (iPS) cell-derived cardiomyocytes for heart regenerative therapy. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.** 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場

阪国際会議場

26. Yuichi Tamura, Masaki Ieda, Keisuke Matsumura, Kensuke Kimura, Takahide Arai, Sung Han Yoon, Takahiko Nishiyama, Syugo Tohyama, Takaharu Katayama, Yuichi Tomita, Shinji Makino, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Neural Crest Stem Cells Supply Intrinsic Cardiac Adrenergic Cells and Contribute to Reinnervation after Myocardial Infarction in Mice. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
  27. Sung Han Yoon, Takahiko Nishiyama, Yohei Ono, Toshimi Kageyama, Ruri Ohki, Fumiyuki Hattori, Shinsuke Yuasa, Atsushi Shimizu, Shuichi Asakawa, Jun Kudo, Misato Fujita, Atsushi Kawakami, Akira Kudo, Motoaki Sano, Shinji Makino, Keiichi Fukuda, Satoshi Ogawa. Versican is Essential for Ventricular Trabeculation and Outflow Tract Formation in Medaka Heart **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
  28. Takahiko Nishiyama, Ruri Kaneda, Sung Han Yoon, Toshimi Kageyama, Takahide Arai, Yuichi Tamura, Kentaro Hayashida, Hiroyuki Mano, Shinsuke Yuasa, Shinji Makino, Keiichi Fukuda, Satoshi Ogawa. *Mir-142-3p* Regulates Heart Development and Somitegenesis on the Stage of Early Mesoderm Formation. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
  29. Naritaka Kimura, Chisa Shukunami, Daihiko Hakuno, Masatoyo Yoshida, Shigenori Murata, Denista Docheva, Tokuhiro Kimura, Yasunori Okada, Goki Matsumura, Toshiharu Shinoka, Ryohei Yozu, Junjiro Kobayashi, Hatsue Ishibashi-Ueda, Yuji Hiraki, Keiichi Fukuda. Local Tenomodulin Absence Angiogenesis, and Matrix Metalloproteinase Activation are Associated with the Rupture of the Chordae Tendineae Cordis. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
  30. Yuta Higashikuse, Shiji Makino, Sung Han Yoon, Toshimi Kageyama, Motoaki Sano, Shinsuke Yuasa, Takahiko Nishiyama, Takahide Arai, Yuichi Tamura, Ruri Kaneda, Hiroshi Nishina, Makoto Furutani-Seiki, Shintaro Morizane, Takeshi Suzuki, Keiichi Fukuda. Yes-associated protein (YAP) is essential for the linear heart tube formation in cardiac development. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
  31. Shintaro Morizane, Motoaki Sano, Takaharu Katayama, Jin Endoh, Kentaro Hayashida, Tomohiro Matsuhashi, Hidenori Moriyama, Takahiko Nishiyama, Ruri Kaneda, Fumiko Mitani, Yuta Higashikuse, Takeshi Suzuki, Seiji Honma, Keiichi Fukuda. Inadequate Suppression of Aldosterone Biosynthesis after Salt Intake is a Primary Cause of Sodium-Retention in Dahl Salt-Sensitive Rat. **The 73<sup>rd</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2009.3.20-22, Osaka, Japan. (第73回日本循環器学会総会・学術集会) 2009年3月20日-22日 大阪国際会議場
- 【平成21年度】  
 <福田恵一>
1. Toru Egashira, Shinsuke Yuasa, Tomohisa Seki, Keiichi Fukuda. ATF4-regulated metabolic shift towards Phgdh-mediated serine synthesis enhances cardioprotection against oxidative stress. **American Heart Association, 81<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2009.11.14-17, Orlando, FL, USA.
  2. Shugo Tohyama, Mitsushige Murata, Fumiyuki Hattori, Tomofumi Tanaka, Hao Chen, Toru Egashira, Tomohisa Seki, Hisayuki Hashimoto, Yohei Ohno, Shinsuke Yuasa, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Functional characterization of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. **American Heart Association, 81<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2009.11.14-17, Orlando, FL, USA.
  3. Yuichi Tamura, Masaki Ieda, Hiroshi Nakamura, Keisuke Matsumura, Kensuke Kimura, Yuichi Tomita, Motoaki Sano, Masunori Matsuzaki, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Neural Crest Stem Cells Supply Intrinsic Cardiac Adrenergic Cells and Contribute to Reinnervation after Cardiac Transplantation in Mice. **American Heart Association, 81<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2009.11.14-17, Orlando, FL, USA.
  4. Takahiko Nishiyama, Ruri Kaneda, Sung Han Yoon, Toshimi Kageyama, Takahide

- Arai, Yuichi Tamura, Kentaro Hayashida, Hiroyuki Mano, Shinsuke Yuasa, Shinji Makino, Keiichi Fukuda. miR-142-3p regulates heart development, somitogenesis and hematopoiesis in the stage of early mesoderm formation. **American Heart Association, 81<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2009.11.14-17, Orlando, FL, USA.
5. Daihiko Hakuko, Naritaka Kimura, Masatoyo Yoshioka, Keiichi Fukuda. Periostin Accelerates Degeneration of the Cardiac Valve Complex by Promoting Angiogenesis and Fibrosis. **American Heart Association, 81<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2009.11.14-17, Orlando, FL, USA.
  6. Yuichi Tamura, Masaki Ieda, Keisuke Matsumura, Kensuke Kimura, Yuichi Tomita, Motoaki Sano, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. NGF Promotes Neural Crest-Derived Cells to Proliferate and Differentiate into Intrinsic Cardiac Adrenergic Cells and Contributes to Reinnervation after Myocardial Infarction in Mice. **American Heart Association, 81<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2009.11.14-17, Orlando, FL, USA.
  7. Yohei Ohno, Shinsuke Yuasa, Takeshi Onizuka, Toru Egashira, Kenichiro Shimoji, Sung H Yoon, Takahide Arai, Chen Hao, Tomofumi Tanaka, Fumiyuki Hattori, Toshimi Kageyama, Satoshi Ogawa, Shinya Yamanaka, Keiichi Fukuda. Molecular characterization, safety and feasibility of induced pluripotent stem (iPS) cell-derived cardiomyocytes for heart regenerative therapy. **American Heart Association, 81<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2009.11.14-17, Orlando, FL, USA.
  8. Hideaki Kanazawa, Masaki Ieda, Satoshi Ogawa, and Keiichi Fukuda. Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130-mediated cytokines. Melvin L. Marcus Young Investigator's Award Prize. **American Heart Association, 81<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2009.11.14-17, Orlando, FL, USA.
  9. Jin Endo, Motoaki Sano, Matsuhisa, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. ATF4-regulated metabolic shift towards Phgdh-mediated serine synthesis enhances cardioprotection against oxidative stress. **American Heart Association, 81<sup>th</sup> Scientific Meeting**. 2009.11.14-17, Orlando, FL, USA.
  10. Yoshiyasu Aizawa, Masaki Kodaira, Toshiaki Sato, Mitsushige Murata, Hiroyuki Yamakawa, Shun Kohsaka, Shunichiro Miyoshi, Seiji Takatsuki, Tsutomu Yoshikawa, Keiichi Fukuda, Satoshi Ogawa. Usefulness of the mutational analysis using buccal swabs in a family with congenital long QT syndrome. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  11. Takeshi Onizuka, Shinsuke Yuasa, Kenichiro Shimoji, Yohei Ohno, Keiichi Fukuda. Wnt2 Accelerates Cardiac Myocyte Differentiation From Es-cell Derived Mesodermal Cells Via Non-canonical Pathway. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  12. Takashi Kawakami, Masaharu Kataoka, Hideaki Kanazawa, Hideki Mochizuki, Takashi Shimada, Chieko Yokoyama, Toru Satoh, Tadashi Tanabe, Keiichi Fukuda. Gene Therapy Using AAV-PGIS Vector Improves a Necrosis of Limb Ischemia. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  13. Takaharu Katayama, Motoaki Sano, Jin Endo, Kentaro Hayashida, Tomohiro Matsuhashi, Shintaro Morizane, Yoshinori Katsumata, Haruhiko Hosaka, Masahiro Suzuki, Takako Hishiki, Makoto Suematsu, Keiichi Fukuda. Intracellular depletion of histidine triggers cardiac stress response to aldehydes. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  14. Yohei Ohno, Shinsuke Yuasa, Toru Egashira, Tomohisa Seki, Hisayuki Hashimoto, Shugo Toyama, Takahide Arai, Tomofumi Tanaka, Fumiyuki Hattori, Kojiro Yae, Mitsushige Murata, Satoshi Ogawa, Shinya Yamanaka, Keiichi Fukuda. Molecular characterization of induced pluripotent stem (iPS) cell-derived cardiomyocytes. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  15. Jin Endo, Takaharu Katayama, Motoaki Sano, Ken Shimura, Tomohiro Matsuhashi, Yoshinori Katsumata, Fumiyuki Hattori, Takeshi Adachi, Makoto Suematsu, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Metabolic Remodeling Induced by Mitochondrial Aldehyde Stress Stimulates Tolerance to Oxidative Stress in the Heart. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  16. Toru Egashira, Tomohisa Seki, Shinsuke Yuasa, Yohei Ohno, Shugo Toyama, Kojiro Yae, Hisayuki Hashimoto, Masaki Kodaira, Dai Kusumoto, Tomofumi Tanaka,

- Fumiyuki Hattori, Mitsushige Murata, Shinya Yamanaka, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells in Healthy Volunteers and Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
17. Hiroyuki Yamakawa, Mitsushige Murata, Shugo Tohyama, Hirota Yada, Shinsuke Yuasa, Shinji Makino, Motoaki Sano, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Dominant negative suppression of Rad leads intracellular Ca<sup>2+</sup> overload via up-regulation of cardiac ryanodine receptor activity. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  18. Sung Han Yoon, Shinji Makino, Atsushi Shimizu, Misato Fujita, Atsushi Kawakami, Akira Kudo, Toshimi Kageyama, Yuta Higashikuse, Mayumi Oda, Shinsuke Yuasa, Ruri Kaneda, Mitsushige Murata, Motoaki Sano, Keiichi Fukuda. Versican is Essential for Chamber Formation by Recruitment of Islet-1-expressing Cardiac Progenitor Cells. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  19. Yuichi Tamura, Masaki Ieda, Keisuke Matsumura, Kensuke Kimura, Hideaki Kanazawa, Takahide Arai, Yuichi Tomita, Shugo Tohyama, Motoaki Sano, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. NGF Promotes Neural Crest-Derived Cells to Differentiate into Intrinsic-Cardiac-Adrenergic Cells and Contributes to Reinnervation after Myocardial Infarction in Mice. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  20. Yuichi Tamura, Masaharu Kataoka, Kentaro Hayashida, Takashi Kawakami, Keiichi Fukuda, Satoshi Ogawa, Toru Sato. Sildenafil Achieved Hemodynamic Improvements in Patients with Inoperable WHO class I/II/III Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  21. Takahiko Nishiyama, Ruri Kaneda, Yoshiori Katsumata, Yuichi Tamura, Sung Han Yoon, Jin Endo, Shinsuke Yuasa, Shinji Makino, Keiichi Fukuda. Hematopoietic-miRNAs Regulate Cardiogenesis and Somitegenesis in the Developing Zebrafish Mesoderm. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  22. Shugo Tohyama, Mitsushige Murata, Fumiyuki Hattori, Toru Egashira, Tomohisa Seki, Hisayuki Hashimoto, Yohei Ohno, Yuichi Tamura, Hiroyuki Yamakawa, Shinsuke Yuasa, Motoaki Sano, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Developmental Characterization of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  23. Seki Tomohisa, Egashira Toru, Yuasa Shinsuke, Ohno Yohei, Tohyama Shugo, Hashimoto Hisayuki, Kodaira Masaki, Kusumoto Dai, Yae Koujiro, Tanaka Tomofumi, Hattori Fumiyuki, Aizawa Yoshiyasu, Murata Mitsushige, Satou Toshiaki, Kanki Hideaki, Yamanaka Shinya, Ogawa Satoshi, Fukuda Keiichi. Generation of Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells from Patients with Congenital Long QT Syndrome. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  24. Seki Tomohisa, Egashira Toru, Yuasa Shinsuke, Ohno Yohei, Tohyama Shugo, Hashimoto Hisayuki, Kodaira Masaki, Kusumoto Dai, Yae Koujiro, Tanaka Tomofumi, Hattori Fumiyuki, Kodou Kazuki, Yamagishi Hiroyuki, Murata Mitsushige, Yamanaka Shinya, Ogawa Satoshi, Fukuda Keiichi. Generation of Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells from Patient with Familial Atrial/Ventricular Septum Defect. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  25. Hisayuki Hashimoto, Shinsuke Yuasa, Shugo Tohyama, Tomohisa Seki, Toru Egashira, Yohei Ohno, Kojiro Yae, Dai Kusumoto, Masaki Kodaira, Tomohiro Matsuhashi, Yuichi Tamura, Ruri Kaneda, Mayumi Oda, Asako Sakaue, Atsushi Miyawaki, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Novel Method 'Fucci' Elucidated the Cell Cycle Dynamics in Developing and Maturing Cardiomyocytes. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  26. Mayumi Oda, Shinji Makino, Shinsuke Yuasa, Kojiro Yae, Sung Han Yoon, Yuta Higashikuse, Keiichi Fukuda. Inhibition of BMP Signaling Results in Efficient Cardiomyocyte Induction through Cellular Subpopulation with DNA Hypomethylation in Cerberus 1 Homolog Gene. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.

- ual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
27. Mayumi Oda, Shinji Makino, Shinsuke Yuasa, Kojiro Yae, Sung Han Yoon, Yuta Higashikuse, Keiichi Fukuda. DNA Methylation of the Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Gene Affects the Cardiomyocyte-prone State of Embryonic Stem Cells. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  28. Shinji Makino, Sung Han Yoon, Mayumi Oda, Toshimi Kageyama, Shinsuke Yuasa, Ruri Kaneda, Mitsushige Murata, Motoaki Sano, Akira Kudo, Atsushi Kawakami, Shintaro Morizane, Takeshi Suzuki, Keiichi Fukuda. Mutation of the C-terminus of titin Leads to Hypertrophic Cardiomyopathy in Medaka Fish. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
- <佐藤徹>
1. Akihiro Tsutumi, Masaharu Kataoka, Takashi Kawakami, Toru Satoh, Yuichi Tamura, Toshihisa Anzai, Tsutomu Yoshikawa, Satoshi Ogawa. Assessment of Severity of Pulmonary Hypertension with Auscultation; **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  2. Hiroki Taguchi, Toru Satoh, Masaharu Kataoka, Takashi Kawakami, Yuichi Tamura, Takanori Ikeda, Konomi Sakata, Hideo Yoshino. Alkaline-phosphatase is the very Significant Prognostic Variable in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension; **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  3. Toshiyuki Nagai, Shun Kohsaka, Yuichi Tamura, Toshihisa Anzai, Toru Satoh, Tsutomu Yoshikawa, Satoshi Ogawa. Low Incidence of Catheter-related Complications in Japanese Patients with Pulmonary Artery Hypertension Undergoing Continuous Epoprostenol Infusion; **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  4. Ryoji Yanagisawa, Toru Satoh, Masaharu Kataoka, Takashi Kawakami, Yuichi Tamura, Takanori Ikeda, Konomi Sakata, Hideo Yoshino. Long-term Effects of Sildenafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension; **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  5. Yuichi Tamura, Masaharu Kataoka, Kentaro Hayashida, Takashi Kawakami, Shun Kohsaka, Tsutomu Yoshikawa, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda, Toru Satoh. Sildenafil Achieved Hemodynamic Improvements in Patients with Inoperable WHO class II/III Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  6. Takashi Kawakami, Masaharu Kataoka, Hideaki Kanazawa, Hideki Mochizuki, Takashi Shimada, Toru Satoh, Satoshi Ogawa, Tadashi Tanabe, Keiichi Fukuda. Gene Therapy Using AAV-PGIS Vector Improves a Necrosis of Limb Ischemia; **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
  7. 佐藤徹. ダナポイントガイドラインと肺動脈性肺高血圧症の治療 : **The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society**. 2010.3.5-7, Kyoto, Japan.
- [22年度]
1. Keiichi Fukuda. Generation of iPS cell from a single droplet of peripheral blood and its application to human heart failure. **The fourth international conference on cell therapy**. November 11<sup>th</sup>, 2010. Seoul, Korea (招待講演)
  2. Keiichi Fukuda. "Generating human induced pluripotent stem cell from a droplet of peripheral blood without genome destruction" Congress **The second Annual Stem Cell Asia Regenerative Medicine** 27, October 2010, The Ritz Carlton Hotel, Seoul, Korea (招請講演)
  3. Keiichi Fukuda. **The 43<sup>rd</sup> Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologist** Jointly sponsored by Asia-Pacific Developmental Biology Network. June 23<sup>rd</sup>, 2010. (招請講演)
  4. Keiichi Fukuda. "Remodeling of Cardiac Sympathetic Nerves by Heart Failure" Symposium **International Meeting of Cardiovascular Endocrinology and Metabolism**. April 1<sup>st</sup>. 2010. Nara, Japan (招請講演)
  5. 福田恵一. 『iPS細胞を用いた循環器疾患の病態解明と心不全治療法の開発』第10回再生心臓血管外科治療研究会 平成23年2月23日 東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート
  6. 福田恵一. 『iPS細胞を用いた遺伝性不整脈の病態解明と心不全治療法の開発』第2