

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）

総括研究報告書

先天性心疾患由来心臓内幹細胞の分離培養に関する研究

研究代表者 王 英正 岡山大学病院教授

研究要旨

本研究では、心臓手術後の長期予後が依然不良の小児心不全に対する心臓内幹細胞の自家移植療法に関して、有効性検証目的の第2相ランダム化臨床研究を実施する。さらに、本細胞治療法の薬事法承認に向けて、企業の治験参入に向けた産学間の交渉と技術導出を伴う企業主導多施設共同臨床治験の実施開始を目指す。

研究分担者：

佐野 俊二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

大月 審一

岡山大学病院 教授

第2相ランダム化臨床試験を実施し、薬事法承認を経た世界初の小児心不全に対する心筋再生医療法の標準医療化を目的とする。

B. 研究方法

2013年4月8日に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で実施承認され、2013年6月より症例登録及びプロトコル治療を開始した有効性検証目的のPERSEUS第2相ランダム化臨床研究(NCT01829750)の継続実施と移植群および非移植群における予定追跡調査期間で取得した臨床データ解析を主たる研究目標とする。

また、本細胞治療法の薬事法承認を目指した企業主導の多施設共同臨床治験の開始に向けて、出資企業との産学交渉ならびに医療行政・規制当局に対応するための取り組みと目標達成度について、研究結果の項において述べる。

A. 研究目的

心臓移植の適応と判断された小児心不全の1年生存率は30%と極めて予後不良であるが、国内での小児心臓移植の実施はドナー不足などの問題で、これまでの乳幼児への移植実施例はない。一方、近年における目覚ましい心臓シャント手術法や術後管理法の改良により機能的単心室症の短期予後は著明に改善してきたが、長期予後を左右する心予備能の改善は依然として重要な研究課題である。本研究では、2011年より「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」で実施承認された「機能的単心室症に対する自己心臓内幹細胞移植療法によるTICAP第1相臨床研究(NCT01273857)」の研究成果を踏まえ、臨床治験を見据えた有効性検証目的の

**試験デザイン**

目標症例数 : 34 症例

登録期間 : 承認後、試験開始から 4 年  
試験期間 : 登録最終症例の移植後 1 年  
試験デザインの概要 : ランダム割り振り試験  
対照群の設定 : 非細胞移植群 (標準治療単独)  
対照群の対処法 : 3 か月間の経過観察後、救済的移植の実施

### **適格基準**

被験者は心不全を有する機能的単心室症の患者さんのうち、第 II 期の Glenn 手術または第 III 期 Fontan 手術適応例で、以下の基準を満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない小児心不全を適格として登録する。

### **選択基準**

- 1) 年齢 : 症例登録時において年齢 0 歳以上 20 歳以下。
- 2) 症例登録時において心駆出率が 70%以下の症例。
- 3) 試験参加について文書による説明がなされ、文書同意の得られた者。

### **除外基準**

- 1) 心原性ショック
- 2) 術後体外循環から離脱できない症例
- 3) 致死性不整脈がコントロールできない症例
- 4) 冠動脈疾患を合併している症例
- 5) Eisenmenger 症候群
- 6) 循環不全などによって脳機能障害を合併する症例
- 7) 悪性新生物を有する症例
- 8) 重篤な神経疾患合併の症例
- 9) 高度な肺塞栓症や肺高血圧症例

- 10) 高度腎不全症例
- 11) 多臓器不全疾患
- 12) 活動性感染症 (心内膜炎を含む)
- 13) 敗血症
- 14) 活動性出血性疾患 (消化管出血、外傷その他)

### **症例登録**

- 1) 試験責任医師または試験分担医師は、候補となる患者が適格基準を満たすと考えられた場合、試験担当医師は研究コーディネーターとともに、インフォームドコンセント手続きの作業に入る。
- 2) 試験担当医師は研究コーディネーターとともに、候補となる患者からインフォームドコンセントを得る。
- 3) 試験担当医師はインフォームドコンセントが得られた症例に対し、適格性を判断するために必要な検査 (スクリーニング検査) の結果を行う。
- 4) スクリーニング検査の結果、候補となる患者が適格基準を満たす場合、試験担当医師は症例検討委員会に諮り本治療の対象としての適格性を検討する。
- 5) 症例検討委員会の結果、候補となる患者が適格基準を満たしていると判断された場合、試験担当医師は eClinical Base に必要事項を記入の上、データセンターに登録する。

### **主要エンドポイント**

#### **有効性**

第 2 相臨床試験における主要エンドポイントとして、細胞移植による 3 か月目での有効性を検証する。評価項目として、治療前後で実施した心エコー図法、心室造影ならびに心臓 MRI で算出された

心駆出率の改善を検証する。また、上記の3つの検査法によって求められた心駆出率の治療前後における改善度の絶対値を算出し、移植群および非移植群の2群間で比較検証する。

## 評価法

患者背景を知らされていない試験外院内医師1名及び試験外院外医師2名により構成されたエンドポイント評価委員会により、心エコー図法、心室造影ならびに心臓MRIを用いた心機能検査によって得られた心駆出率について盲検的に評価する。

## 副次エンドポイント

### 有効性

第2相臨床試験における副次エンドポイントは、細胞移植による1年目での有効性を上記項目に沿って検証する。また、本治療前後において得られたその他の有効性に関する心機能の改善とする。評価項目として、心拍出量、心室拡張末期および収縮末期容量とする。

## 評価法

患者背景を知らされていない試験外院内医師1名及び試験外院外医師2名により構成されたエンドポイント評価委員会により、以下の評価項目について盲検的に評価する。臨床症状、BNP値、心室拡張末期および収縮末期圧、肺動脈圧、肺動脈圧格差、肺血管抵抗値、心筋重量。

## 登録連絡先

データセンター：臨床研究情報センター  
〒650-0047 神戸市中央区港島南町1-5-4

## 移植細胞（心臓内幹細胞）の調製

1) 細胞の調製・保存・運搬については品質管理者の監督の下、製造管理責任者または試験細胞作成者が行う。

2) 採取された心臓組織サンプルは搬送後、直ちに探索的医薬品開発室において、「岡山大学病院・探索的医薬品開発室心臓内幹細胞調製手順書」に定められた方法にて心臓内幹細胞を単離し、精製・増幅培養を行う。

3) 培養は心臓組織採取後28日までとし、 $5.0 \times 10^6$ 個以上の細胞が確保できた時点で、培養を終了する。培養21日までに必要細胞数( $3.0 \times 10^6$ 個)に達しない場合は、細胞の適格性を不適と判断し、本治療対象から除外する。

4) 移植細胞の調製

移植用の細胞は細胞単離から単一細胞の付着培養系で第3継代まで増幅培養した、増殖能規格に適合した細胞とする。移植用の細胞の調製は、探索的医薬品開発室で試験細胞作成者が手術当日の移植30分前に、下記の方法で実施する。

培地をピペットで吸引し、これを品質管理用に提出する。

培養皿にPBSを加え洗浄する。

リコンビナントトリプシン(0.25%)を用いて細胞を培養皿から解離し、10%血清を含むDMEMにてトリプシン反応を停止させたのち50mL遠沈管に回収し、1500g、4、5分間遠心する。

上清を破棄し、PBSで洗浄し再び遠心動作を行う(2回)。

上清を破棄し、1mLの生理食塩水で懸濁し、生細胞数を測定、 $3.0 \times 10^5$ 個/kgの心臓内幹細胞を抽出する。

抽出された $3.0 \times 10^5$ 個/kgの心臓内幹細胞を生理食塩水に懸濁し合計を3mLとしたのち、

1.5mLのエッペンドルフチューブ6本に0.5mlずつ移入する。

心臓内幹細胞の品質保証について、以下に規定された品質管理が行われたことを保証する書類を品質管理者が発行する。品質保証書、取り扱い説明書とともに心臓内幹細胞を滅菌袋にいれ、試験細胞作成者が常温(20~25℃)で手術室に搬送する。

#### 余剰細胞の取り扱い

余剰細胞は手術延期時の移植用及び細胞の品質管理用に探索的医薬品開発室内で凍結保存する。保存にあたっては細胞の取り違えがないように照合認識システムと台帳を用いて製造管理者が管理する。

#### 細胞の凍結保存

予定数に到達後、培養皿より余剰心臓内幹細胞を回収、速やかに凍結する。凍結細胞は、探索的医薬品開発室内の冷凍保管庫にある-150℃の超低温槽保存容器内にて保管する。細胞の取り違えがないように照合認識システムと台帳を用いて製造管理者が管理する。

#### 凍結細胞の解凍・再培養

移植術予定日の7日前に、超低温槽保存容器内から凍結細胞を取り出し、37℃のヒートブロックで解凍する。解凍後、培養を再び開始する。

### 品質管理

自家心臓組織から分離された細胞が心臓内幹細胞の性質を有する細胞であることを確認するために、その指標として心臓内幹細胞に共通する以下の各種転写因子、発現マーカーの有無を評価する。

1) 心筋固有の転写因子 Nkx2.5 陽性もしくは GATA4 陽性。

2) 間葉系幹細胞マーカー CD90、CD105、SIRPA 陽性かつ CD45、免疫提示抗原 MHC class-II 陰性。

心臓幹細胞の品質に関して、細胞の分化能、増殖能を確認する。分化能については、これまでに本研究者らが行ってきた分化誘導法に従い、心筋細胞へ分化誘導し確認を行う。増殖能の確認は分離後、通常培養を行い、約21日目の時点で規定細胞数(5×10<sup>6</sup>個)に達しない場合に、分離した有核細胞が増殖能を有しない細胞であると判断する。また凍結保存後、解凍を行った際に50%以上の生存が確認されない場合に凍結された細胞の生存能がないものと判断する。

培養過程における細胞の感染の有無を培養開始時、細胞凍結時、細胞解凍時、細胞出荷時に細菌培養、真菌培養、マイコプラズマ否定試験、エンドトキシン測定、培養上清ウイルス検査によりチェックする。

### 細胞移植施設への運搬

調製した移植細胞入り滅菌チューブを滅菌袋に入れ、速やかに試験細胞作成者が手術室に運搬する。運搬時の温度は常温(20~25℃)とする。

### 臨床研究終了後の追跡調査

3年間の臨床研究終了後も通常の保険診療行為として被験者の追跡を、10年以上を目安として行う。被験者に病原体感染等の有害事象が生じた場合は、適切な医療措置を行うとともに、最終調製物に関する確認を行い、原因究明に努める。他の被験者の健康状態も確認し、被験者の安全性確保に努める。

## **説明と同意（インフォームド・コンセント）**

試験責任 / 分担医師は、被験者が試験に参加する前、心臓組織の採取前及び細胞移植手術前に、それぞれ説明文書を用いて十分説明し、試験への参加について自由意思による同意を本人から文書として得る。文書による同意を得る際には、説明医師ならびに被験者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意書（様式）に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。試験責任 / 分担医師は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し同意書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管する。

説明文書に重大な改訂があった場合、説明医師は試験参加中の被験者に対して改訂後の説明文書を用いて再度説明し、試験参加の継続について自由意思による同意を本人から文書として得る。

試験参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任 / 分担医師はその旨をカルテに記載し、記録を残す。被験者は同意を撤回する場合、試験責任者に対し同意撤回文書の交付を要求し、必要事項を記入した後に、提出する。試験責任医師は同意撤回文書を独立データモニタリング委員会に提出報告する。独立データモニタリング委員会は同意撤回手続きが正しく行われたことを確認、担当の試験責任医師にこれを通知する。試験責任医師は被験者に通知し、同意撤回手続きが完了する。同時に試験責任医師は登録・データセンターに試験中止報告書を提出する。

## **個人情報の保護**

個人情報の保護については、岡山大学に適用される法令、条例等を遵守する。

試験に係わる関係者は、ヒト幹細胞臨床研究を行

う上で知り得た被験者等に関する個人情報を正当な理由なく漏らしてはならないものとする。職を退いた後も同様とする。

試験責任医師および試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報（氏名・住所・電話番号など）は記載しない。

登録・データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師および試験分担医師が管理する被験者識別コードまたは登録・データセンターが発行した登録番号を用いて行う。主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分配慮する。

保有個人情報について、その利用目的を変更する場合には、改めて被験者等に当該変更の内容を説明し、同意を得る。また、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲内において利用目的を変更する場合は、当該変更の内容について被験者等に通知または公表する。他の研究者等から研究を継承することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者等の同意を得ないで、承継前において当該個人情報の利用目的の達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱わないようにする。また、利用目的の達成に必要な範囲内において、保有個人情報を正確かつ最新の内容に保つようにする。

保有個人情報の漏洩、紛失又はき損の防止その他の保有個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講ずる。保有個人情報の取り扱いに関する被験者からの苦情又は問い合わせに対しては適切かつ迅速な対応を行う。

被験者の秘密保持の立場から、診療録、検査

データ、被験者の同意に関する記録等は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管外科において、また症例報告書およびそれに準ずる書類は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管外科において、試験期間中は保管し、試験終了後は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管外科において、臨床試験の統括報告書を厚生労働大臣に提出してから10年間保存される。またこれらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する義務がある。

### **健康被害に対する補償**

本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時には、すみやかに適切な治療その他最善の措置を受けることが出来るように、主任研究者、試験分担医師と岡山大学病院が対応する。ただし、健康被害の治療費には健康保険を適用し、補償金、医療手当などの補償は行わない。

### **試験の早期中止と終了**

#### **試験の終了**

追跡期間の終了およびデータベースの固定をもって試験の終了とする。データセンターからデータベース固定の連絡を受けた主任研究者は、試験が終了したことを試験責任医師、統計解析責任者および独立データモニタリング委員に報告する。報告を受けた試験責任医師は、医療機関の長および医療機関内の関連部門にその旨を報告する。

#### **試験の早期中止**

原則として上記終了の定義に至るまで試験を継続するが、以下の理由により予定より早期に試験を中止する場合がある。

1) 中間解析により試験治療の有効性における著

しい劣性が確認された場合。

- 2) 予期せぬ重篤な有害事象の発生。
- 3) 明らかな治療関連死の発生。
- 4) その他、症例登録の遅れ、プロトコル逸脱の頻発などの理由により、試験の完遂が困難と判断された場合。

### **記録の保存**

当該臨床試験の実施に係る記録（文書および電子記録）を試験終了後、臨床試験の統括報告書を厚生労働大臣に提出してから10年間保存する。保存場所は、試験期間中の主任研究者、試験責任/分担医師の担当する記録は、岡山大学病院・新医療研究開発センターにおいて、データセンターの担当する記録は、臨床研究情報センターにおいて、試験終了後は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管外科で保存する。細胞の調製等に関する記録は以下の通りで、岡山大学病院 探索的医薬品開発室内の細胞調製室が保存する。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」（平成 22 年告示第 380 号）を遵守して作成し、外部審査委員を含めた体制で審査される。

臨床研究に参加する患者さんへのインフォームドコンセントを徹底して行い、危険性の説明と研究内容に関する理解を得る。

試験責任/分担医師は臨床研究保険に加入し、万一、本臨床試験参加によって患者さんに健康被害が生じた場合に対応できるようにする。

独立モニタリング委員会は、責任研究者から6か月ごとに試験進捗状況の報告を受け評価する。勧告すべき事項が提案された場合、委員長が必要に応じて

て試験の早期中止等の手段を講じる。

データマネジメントはeClinical Base Web 入力システムを活用し、臨床研究情報センターにおいたデータセンターによる中央登録制とする。

### C. 研究結果

2013年4月8日に厚生科学審議会の承認後、2015年1月まで予定の全34症例を登録終了した。内訳は、移植群17症例、非移植群17症例であった。2015年3月10日までに移植群の全17症例への細胞移植(stage 1)と非移植群に対する3ヶ月目検査実施終了後に救済移植(stage 2)を希望された全17症例に対して実施完了した。

また、細胞移植を実施した移植群の17症例のうち12症例、救済移植を追加した非移植群の17症例中16症例が3ヶ月目の各種心機能検査を終えており、3ヶ月目における中間評価として、心臓MRI、心室造影、心エコー検査などによって、心室駆出率は、プロトコル治療を受けた細胞移植群で非移植群に比し、それぞれ有意に機能改善することを確認した ( $P=0.02$ ,  $P=0.006$ ,  $P=0.005$ )。

本第2相臨床研究において、特記すべき心機能評価法の一つとして、ガドリニウムを用いた造影MRIが挙げられる。昨年度の報告書において、造影遅延(LGE)を伴う症例では、LGE陰性症例に比べ、心臓手術前も心機能は低く、局所における心室ストレーンも有意に低下していることを明らかにしたが、本年度においては、本臨床研究に参加した全症例における細胞治療の有無に関するLGEの退縮能について詳細に検討した。

プロトコル治療を受けた細胞移植群は、非移植群に比べ、3ヶ月目における造影MRI検査で検出された心室筋組織の線維化重量、線維化領域、線維化容積はともに有意にそれぞれ縮小しており ( $P=0.02$ ,  $P=0.01$ ,  $P=0.02$ )、この心筋組織の線維化退縮の臨床的意義は、カテーテル検査より取得し

た圧データをもとに計算された心室筋の弾性能の改善やstiffnessの緩和につながっていることも明らかにした。

また、企業主導の多施設共同臨床試験の実施に向けて、産学連携による企業参入の交渉ならびに医療行政・規制当局との折衝を同時並行で進めてきた。2014年1月に(株)日本再生医療と企業主導臨床試験の実施について合意に達した。2014年5月にPMDAとの事前相談を実施し、6月に岡山大学と企業間で技術移転の契約締結を完了した。さらに、(株)日本再生医療より製造委託先として、ファーマバイオ社が選定され、7月に製造移管目的で同社に技術導出を開始した。9月に入り、企業側よりPMDAに対して具体的な安全性試験や毒性・薬理試験についての事前面談を実施、11月にはPMDAとの対面助言に向けた資料作成と試験実施戦略の選定を岡山大学側との間で深く協議した。2015年1月にPMDAとの対面助言を行い、臨床試験開始までに必要な非臨床POCの取得に関する具体的な助言をいただき、現在まで、試験届けまでに必要な安全性試験や毒性・薬理試験について、追加実験を継続実施中である。

### D. 考察

2011~2012年にかけて実施報告した世界初めての小児心不全を対象にした心臓内幹細胞自家移植療法(TICAP第1相臨床研究: NCT01273857)により、冠動脈注入法による自己幹細胞移植は安全で有効性が示唆されている(*Circ Res*, 2015)。

2013年より有効性検証目的で現在実施中のPERSEUS第2相ランダム化臨床研究(NCT01829750)は、登録終了後の現時点で、主要エンドポイントである3ヶ月目での各種心機能検査において、非移植群では観察されない有効

性を支持する所見を得ている。これまでに移植群ならびに非移植群に対する救済移植を含めると合計34症例(全17症例が救済移植希望のため、予定の全登録症例数と一致)に冠動脈内注入法による自己幹細胞移植を実施したが、これまでに特記すべき急性期における有害事象は認められていない。これらの全34症例に対して、中長期における安全性と有効性についても、慎重に臨床経過の推移を検討していく。

また、企業主導の臨床治験の実施に向けて、出資企業や委託製造企業への技術導出も完了しており、医療行政・規制当局との折衝も対面助言まで終了しており、研究推進に関する進捗は順調である。今後、PMDAより提案された追加の非臨床POCの取得を進め、治験前相談から治験相談を経て治験届けを提出し、治験薬の薬事法承認に向けて、平成27年度内での企業主導多施設共同臨床治験の実施開始を目指す。

#### E. 結論

PERSEUS第2相ランダム化臨床研究より得られた中間的研究成果は、18ヶ月目まで長期経過観察を終了したTICAP第1相前向き臨床研究とは異なり、移植後3か月目までの短期における冠動脈内細胞移植法の安全性と有効性について再現性をもって確認し得た。今後、中長期における本細胞治療法の安全性と有効性検証を行うことは極めて重要であり、企業主導臨床治験の実施承認を得るための貴重な参考資料となる。

PMDAより指摘されたヒトでは観察し得ない有害事象や副作用について、毒性・薬理試験を主体とした非臨床POCとして追加取得することは、本細胞治療法の安全性を高めることにつながり、臨床的にも意義深い検証実験として、今後も

着々と研究事業を進めていく。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ishigami S, Ohtsuki S, Tarui S, Ousaka D, Eitoku T, Kondo M, Okuyama M, Kobayashi J, Baba K, Arai S, Kawabata T, Yoshizumi K, Tateishi A, Kuroko Y, Iwasaki T, Sato S, Kasahara S, Sano S, **Oh H.** Intracoronary Autologous Cardiac Progenitor Cell Transfer in Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome: The TICAP Prospective Phase 1 Controlled Trial. **Circ Res.** 2015;116:653-664.

Kobayashi J., Sano S., **Oh H.** Epigenetic modification in congenital heart diseases by using stem cell technologies **Stem Cell Epigenetics** 2015; 2;1

Kobayashi J., Yoshida M., Tarui S., Hirata M., Nagai Y., Kasahara S., Keiji K., Ito H., Sano S., **Oh H.** Directed Differentiation of Patient-Specific Induced Pluripotent Stem Cells Identifies the Transcriptional Repression and Epigenetic Modification of NKX2-5, HAND1, and NOTCH1 in Hypoplastic Left Heart Syndrome. **PLOS One** 2014;9(7): e102796.

Tarui S., Sano S., **Oh H.** Stem cell therapies in patients with single ventricle physiology. **Methodist Debaquey Cardiovascular Journal.** 2014;10(2):77-81.

Ogata T, Naito D, Nakanishi N, Hayashi YK, Taniguchi T, Miyagawa K, Hamaoka T,



Maruyama N, Matoba S, Ikeda K, Yamada H, **Oh H**, Ueyama T. MURC/Cavin-4 facilitates recruitment of ERK to caveolae and concentric cardiac hypertrophy induced by  $\alpha$ 1-adrenergic receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(10):3811-6.

樽井俊、**王 英正**、佐野俊二 先天性心疾患外科手術における再生医療 循環器内科 75(1): 87-93, 2014

## 2. 学会発表

**王 英正** 心臓内幹細胞を用いた小児心疾患の解明と再生医療 第 34 回日本小児病理研究会 学術集会 (Sep. 6, 2014) 岡山

**王 英正** 心臓内幹細胞を用いた小児心疾患の解明と再生医療 岡山先端医学研究会 (2014.9.26) 岡山

**王 英正** 臨床試験における具体的な評価指標の定め方 技術情報協会セミナー 東京 (2014.10.7)

**王 英正** 心臓内幹細胞を用いた小児心疾患の解明と再生医療 高知小児循環器・川崎病研究会 (2014.12.4) 高知

**王 英正** 先天性心疾患への再生医療の現状 抗加齢医学会総会 (6. Jun.2014) 大阪

小林純子, 吉田 賢司, 樽井 俊, 永井祐介, 笠原真悟, 成瀬恵治, 伊藤 浩, 佐野俊二,

**王 英正** iPS 細胞を用いた左心低形成症候群における疾患発症機序の解明 日本小児循環器学会 (3, Jul,2014) 岡山

石神修大、樽井俊、大月審一、逢坂大樹、栄徳隆裕、近藤麻衣子、小林純子、奥山倫弘、馬場健児、川畑拓也、吉積 功、黒子 洋介、新井禎彦、岩崎達雄、佐藤修平、笠原真悟、

佐野俊二、**王 英正** 左心低形成症候群に対する心筋再生医療の第 1/2 相臨床研究 日本小児循環器学会 (3, Jul,2014) 岡山

**王 英正** 小児心不全に対する心臓内幹細胞自家移植療法の第 I/II 相臨床研究 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会 (Nov. 28, 2014) 岡山

**王 英正** 心臓内幹細胞を用いた先天性心疾患の病態解明と再生医療 ミニリトリート 徳島 (Jan. 10, 2015)

Engineering bioartificial heart by human stem cells with three-dimensional extracellular matrix materials .Okuyama M, Ousaka D, Ishigami S, Kobayashi J, Sano S, **Oh H**. *International Society of Biomechanics* (May 14, 2014), Okayama

Unique epigenetic and transcriptional regulation of induced pluripotent stem cells in patients with hypoplastic left heart syndrome. Kobayashi J, Yoshida M, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, K Takahashi, K Naruse, Sano S, **Oh H**. *International Society of Stem Cell Research* (June17-21, 2014) Vancouver.

Engineering bioartificial heart by human stem cells using nature's three dimensional platform of rat heart. Okuyama M, Ousaka D, Ishigami S, Kobayashi J, Sano S, **Oh H**. *International Society of Stem Cell Research* (June17-21, 2014) Vancouver.

Intracoronary cardiac progenitor cell infusion in patients with single ventricular physiology: Interim results of phase I/II clinical trials. Ishigami S, Okuyama M, Tarui S, Ohtsuki S, Ousaka D, Eitoku T, Kobayashi J, Kasahara S, Sano S, **Oh H**.

**International Society of Stem Cell Research**

(June 17-21, 2014) Vancouver.

Epigenetic and transcriptional regulation of induced pluripotent stem cells in patients with hypoplastic left heart syndrome.

Kobayashi J, Yoshida M, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, K Takahashi, K Naruse, Sano S, **Oh H. Basic Cardiovascular Sciences 2014 Scientific Sessions** (July 14-17, 2014) Las Vegas.

Late gadolinium enhancement on cardiac MRI identifies ventricular dysfunction and regional myocardial dyssynchrony in patients with univentricular heart diseases. Okuyama M, Ishigami S, Ousaka D, Kobayashi J, Kasahara S, Sano S, **Oh H. Basic Cardiovascular Sciences 2014 Scientific Sessions** (July 14-17, 2014) Las Vegas.

Intracoronary autologous cardiac progenitor cell transfer in children with hypoplastic left heart syndrome: 2-year results of the TICAP trial. Ishigami S, Tarui S, Okuyama M, Ousaka D, Kobayashi J, Kasahara S, Sano S, **Oh H. Basic Cardiovascular Sciences 2014 Scientific Sessions** (July 14-17, 2014) Las Vegas.

Shuta Ishigami, Suguru Tarui, Michihiro Okuyama, Daiki Ousaka, Shinichi Ohtsuki, Takahiro Eitoku, Maiko Kondo, Junko Kobayashi, Kenji Baba, Sadahiko Arai, Takuya Kawabata, Ko Yoshizumi, Yosuke Kuroko, Tatsuo Iwasaki, Shuhei Sato, Shingo Kasahara, Shunji Sano, and **Hidemasa Oh**. Intracoronary autologous cardiac progenitor cell transfer in children with hypoplastic left heart syndrome:

2-year results of the TICAP trial. **European Society of Cardiology YIA** (31. Aug, 2014) Barcelona.

Shuta Ishigami, Michihiro Okuyama, Daiki Ousaka, Junko Kobayashi, Shingo Kasahara, Shunji Sano, **Hidemasa Oh** Delayed enhancement cardiac MRI identifies ventricular dysfunction and impaired regional myocardial mechanics in univentricular heart diseases. **European Society of Cardiology** (31. Aug, 2014) Barcelona.

Michihiro Okuyama, Daiki Ousaka, Shuta Ishigami, Junko Kobayashi, Shunji Sano, **Hidemasa Oh**. Engineering bioartificial heart by human stem cells with perfusion-decellularized three-dimensional matrix materials. **European Society of Cardiology** (31. Aug, 2014) Barcelona.

Junko Kobayashi, Masashi Yoshida, Suguru Tarui, Yusuke Nagai, Shingo Kasahara, Keiji Naruse, Hiroshi Ito, Shunji Sano, **Hidemasa Oh**. Unique epigenetic and transcriptional regulation of induced pluripotent stem cells in patients with hypoplastic left heart syndrome. **European Society of Cardiology YIA** (31. Aug, 2014) Barcelona.

- ② Yoshida M, Tarui S, Kobayashi J, Tohru M, Nakamura Y, Maeshima S, Sano S, Ito H, **Oh H**. T-box5 controls age-dependent cardiac activity in human cardiac progenitor cells through insulin-like growth factor-1 receptor signaling. **European Society of Cardiology** (31. Aug, 2014) Barcelona.

- ②② Kobayashi J, Yoshida M, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, K Takahashi, K Naruse, Sano S, **Oh H.** NKX2.5, HAND1, and NOTCH1 regulate the cardiac development of induced pluripotent stem cells in patients with hypoplastic left heart syndrome. The 10th Japan-China-Korea Pediatric Heart Forum (4. Jul, 2014) Okayama
- ②③ Kobayashi J, Yoshida M, Tarui S, Hirata M, Tateishi A, Arai S, Kasahara S, K Takahashi, K Naruse, Sano S, **Oh H.** Epigenetic And Transcriptional Regulation Of Induced Pluripotent Stem Cells In Patients With Hypoplastic Left Heart Syndrome. **Best of American Heart Association Specialty Conference** (Nov. 15, 2014) Chicago
- ②④ S. Ishigami, S. Tarui, M. Okuyama, D. Ousaka, S. Ohtsuki, T. Eitoku, J. Kobayashi, S. Kasahara, S. Sano, None; **H. Oh.** Intracoronary Delivery of Autologous Cardiac Progenitor Cells in Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome: The Ticap Trial With 18-Month Follow Up. **Cardiovascular Disease in the Young Outstanding Research Award. American Heart Association.** (Nov. 17, 2014). Chicago
- ②⑤ Michihiro Okuyama, Shuta Ishigami, Daiki Ousaka, Junko Kobayashi, Shingo Kasahara, Shunji Sano, **Hidemasa Oh.** Cardiac magnetic resonance late gadolinium enhancement is associated with ventricular elastance that may predict latent ventricular dysfunction after Fontan procedure. **American Heart Association.** (Nov. 17, 2014). Chicago
- ②⑥ Junko Kobayashi, Masashi Yoshida, Suguru Tarui, Shuta Ishigami, Michihiro Okuyama, Yusuke Nagai, Shingo Kasahara, Keiji Naruse, Hiroshi Ito, Shunji Sano, **Hidemasa Oh.** Disease-specific induced pluripotent stem cells identify the transcriptional repression and epigenetic modification of NKX2-5, HAND1, and NOTCH1 during cardiac development of hypoplastic left heart syndrome. **American Heart Association.** (Nov. 17, 2014). Chicago
- ②⑦ Junko Kobayashi, **Hidemasa Oh.** Patient-specific induced pluripotent stem cells identify the transcriptional repression and epigenetic modification of NKX2-5, HAND1, and NOTCH1 during cardiac development of hypoplastic left heart syndrome Dong Wook Han Seminar (Jan 28, 2015) Okayama
- ②⑧ Shuta Ishigami, **Hidemasa Oh** Intracoronary delivery of autologous cardiac progenitor cells in children with hypoplastic left heart syndrome: The TICAP trial with 18-month follow up Dong Wook Han Seminar (Jan 28, 2015) Okayama
- ②⑨ 逢坂大樹、石神修大、奥山倫弘、小林純子、佐野俊二、**王 英正** 心臓 MRI の遅延造影を用いた幼児期単心室症患者における心筋線維化の検出と臨床的意義 日本小児循環器学会 (3.Jul.2014) 岡山
- ③⑩ 石神修大、樽井俊、奥山倫弘、逢坂大樹、大月審一、栄徳隆裕、小林純子、笠原真悟、佐野俊二、**王 英正** 機能的単心室症に対する心臓内幹細胞自家移植療法：第 I/II 相臨床試験の 2 年

目長期成績 日本小児循環器学会 (3.Jul.2014) 岡山 3, 2015)

- ③① 石神修大、樽井俊、後藤拓弥、奥山倫弘、逢坂大樹、小林純子、藤井泰宏、黒子洋介、川畑拓也、小谷泰弘、新井禎彦、笠原真悟、佐野俊二、**王 英正** 左心低形成症候群に対する心臓内幹細胞自家移植療法:第I相臨床試験 (TICAP trial) 18 カ月長期成績 **優秀演題** 日本胸部外科学会 (16. 2. 2015) 京都
- ③② 逢坂 大樹、石神 修大、奥山 倫弘、後藤 拓哉、大月 審一、笠原 真悟、佐野 俊二、**王 英正** 心臓超音波検査による心臓内幹細胞自家移植療法に伴う心筋ストレイン変化の機能解析 日本心エコー図学会学術集会 北九州市 (27, H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
Pluripotent stem cell derived from cardiac tissue  
**CA2600653 カナダ特許** Hidemasa Oh (2014/9/9)
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。