

II. 委託業務成果報告書(分担)

1. 一般原則その他
早川堯夫、青井貴之、梅澤明弘、小澤敬也
佐藤陽治、澤 芳樹、松山晃文、大和雅之
2. GTP における Minimum Consensus Package (MCP) の検討
松山晃文、早川堯夫
3. 製品の製造方法及び品質試験・評価・管理
佐藤陽治、早川堯夫
4. 非臨床安全性試験におけるMCP
佐藤陽治、早川堯夫
5. 非臨床有効性 (POC) 試験MCP
梅澤明弘、早川堯夫

平成26年度厚生労働科学研究委託費
医薬品等規制調和・評価研究事業

「再生医療実用化加速のための幹細胞等由来製品評価に最低限必須・
共通の技術要件・基準に関する研究」

委託業務成果報告書(分担)

一般原則その他

研究分担者

早川 堯夫	近畿大学薬学総合研究所 所長・特任教授
青井 貴之	神戸大学大学院医学研究科 iPS 細胞応用医学分野 特命教授
梅澤 明弘	国立成育医療研究センター 生殖・細胞医療研究部/再生医療センター 研究センター長
小澤 敬也	東京大学医科学研究所 附属病院、先端医療研究センター病院長・教授
佐藤 陽治	国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 部長
澤 芳樹	大阪大学 大学院医学系研究科 外科学講座 教授
松山 晃文	(独) 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 難治性疾患治療開発・ 支援室 部長心得
大和 雅之	東京女子医科大学医学部 先端生命医科学系・再生医工学専攻 教授

研究要旨

幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準における一般原則について、以下の基本要件・基準項目を挙げ、その要項をまとめた。「共通基本要件・基準の適用に関する留意事項」、「臨床適用開始時の評価ポイント」、「臨床適用すべきか否かの判断」、「資料の範囲及び程度」、「試験事項、試験方法、基準その他の技術要件」。また、研究班員全員で、研究を進めて行く上での課題、問題点などについて、ブレインストーミングを行い、課題を共有した。また、コンセンサス・パッケージ + ケース別上乘せ方策のコンセプト、アプローチが世界レベルで認知されること、ひいては世界の標準的アプローチの一つになれば、これに勝るものはないとの観点から、WHO を始め、PMDA 等も協賛する国際学会において班員の多くが、その成果を公表し、国際発信した。

A. 研究目的

再生医療実用化推進と安全性確保には研究開発の推進と規制環境の整備が車の両輪である。これまでの薬事法及び医療法下の指針は、多種多様な製品で想定しうるあらゆる可能性を網羅できるよう作成されたものである。ところで、個別製品の研究開発や承認審査にあたっては、その品質及び安全性を的確にかつ合理的に確保するために、各製品の種類や特性、臨床適用法などをふまえた製品のリスクに基づく適切な試験の実施やデータの評価がなされるべきであり、過剰な試験やデータが求められるべきではない。しかし、現行の指針等で示されている網羅的事項の中から、個別製品の品質及び安全性を確保するために必要かつ十分な項目の選択及びデータの評価を開発者自身で判断することは容易ではなく、開発の隘路となっている。

そこで本研究では、あらゆる製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）を提言し、現行指針と合わせて活用することにより、より合理的、効率的、効果的な製品開発を促進し、再生医療実用化の推進に寄与することを目的とする。MCPは、これを共通のプラットフォームとし、これに現行の網羅的指針等を参考に各製品の特性等を踏まえた技術的要件を選択して上乗せする、という合理的アプローチを可能にする特色を持つ独創的

なものであり、諸外国では類をみず、規制面から国際的優位性を確保するための方策である。本分担研究では、共通基本要件・基準の一般原則として挙げるべきものについて検討した。

B. 研究方法

本研究の目標は、あらゆる製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（MCP）を提言し、これに各製品の特性や臨床適用法をふまえたケース別の上乗せをする方策により、各再生医療等製品の品質及び安全性を的確かつ合理的に確保し、再生医療実用化加速を図ることである。そのため、プロジェクトを総合的に推進すべく、業務主任者が業務分担者を統括しながら実施する。MCP策定のためには各種製品の開発状況、知見の蓄積、科学・技術の進歩、国際動向等を勘案しながら、その要項をまとめる。本分担研究では共通基本要件・基準の一般原則として挙げるべきものについて検討した。また、研究班員全員で、研究を進めて行く上での課題、問題点などについて、ブレインストーミングを行い、課題を共有した。

C. 研究結果

C-1 一般原則

共通基本要件・基準の一般原則として挙げるべきと考えたものを以下に列挙する。

C-1-1 共通基本要件・基準の適用に関する

る留意事項

共通基本要件・基準は最低限の必須・共通の要件や基準、評価技術だが、一律適用又は全てを包含とすべきではない。学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応すること。

C-1-2 臨床適用開始時の評価ポイント

臨床適用開始時の評価ポイントは、支障となる品質及び安全性上の明らかな問題の存在の有無、臨床知見との関係性を照合できる程度の品質特性の把握と一定範囲の恒常性の確保である。

C-1-3 臨床適用すべきか否かの判断

臨床適用すべきか否かの判断に際して、既知の明らかなリスクの排除は当然として、なお製品・技術のリスクが想定される場合にも、それと疾病リスクの大小を勘案し、全ての情報を開示した上で患者の自己決定権に委ねるという視点を入れて評価することを考慮する。なお、治験の進行とともに承認に必要な資料を充実整備する必要がある。

C-1-4 資料の範囲及び程度

資料の範囲及び程度は、製品の由来、対象疾患、対象患者、適用部位、適用方法及び加工方法等により異なる。

C-1-5 試験事項、試験方法、基準その他の技術要件

試験事項、試験方法、基準その他の技術要件は、それぞれの目的に合う内容と程度をもとに考慮、選択、適用、及び評価する。

C-2 研究全体を俯瞰した課題等に関するブレインストーミング

本研究活動の着地点が行政通知発出など規制として可能な限り意味あるものとする事が望まれる。また、関係法令と整合性がとれ、かつ、医療トラックや薬事トラック（例：臨床研究や治験など）、異なる制度の中で通底して運用できるものとする事が望まれる。そのような展望のもとに、本年度は2度研究班会議を開き、研究を進めて行く上での課題、問題点などについて、ブレインストーミングを行った。以下に主に出された話題について列挙する。

- (1) 本課題がカバーする製品の範囲をどうするか（報告書の最終段階で決めた方が良いかも知れない：最初から製品範囲を絞り、グレーゾーン域で、悩むより、MCPを議論した結果として、ここまでカバー出来るという答えをだすというアプローチもある。実際には行ったり来たりの中から出てくるのかも知れない）。
- (2) 再生医療製品の品質・安全性、有効性問題は、従来のラベルと添付文書が全てを保証することで始まり、市販後調査などで補完されていくとのアプローチではなく、当初から医療全体として

の観点の中で位置づけ、処理していくべき問題である、つまり医療機関や医療技術従事者の専門性や技術に依存する部分が多く、それらを充分勘案したアプローチが肝要であることの認識の共有とそれをどう実践できるか。

- (3) リスクベースアプローチは、重要なコンセプトであり、実践手段である。しかし、品質リスクにウエイトをおいたところにルーツがあることもあり、化成品やバイオ製品ではOKでも、再生医療製品により妥当性のある形で適用するには、医療側（患者や疾患の状況など）に充分目配りしたものである必要がある。
- (4) 「すること」といえるような事項をMCP とするか？ 原則的にはそうしないと MCP とはいえない。しかし、硬直化して取り扱ってもいけない場合があるので、そのようなケースはどうするか。具体的な例示をしつつ、QA, 補遺、補足等の形で、なるべく関係者が共通の認識を持つように努める。
- (5) 米国FDAなどでは、指針はあっても参考であり、現実には法律で審査官の裁量権がより強く保証されている。一方わが国は、指針遵守精神が強い。ケースバイケースアプローチの際、わが国ではどう対処するか。これは本来、このケースなら、こうであろうという

一応の答えが用意されている（考えられている）ことを前提に、あるいは関係者が共にその答えに迫ろうとする共同作業の中で生まれてくることを前提にした上でのアプローチであるはず。そのことをふまえた提言が出来るような工夫が必要。

- (6) いかにか再生医療製品の品質規格項目を選定するか。品質規格項目は本質的には有効性、安全性と関連づけられる品質特性（Critical quality attributes : CQA）を選択するのがベスト。しかし、複雑な細胞特性から CQA を選択するのが困難な場合が多いことも事実。一方、CQA でないものでも、目的製品の証にすることはあり得る。
- (7) 恒常性の高い工程が製品の品質を担保できる有効な要素であることも考慮する（process makes products）。
- (8) 専門医が行う移植医療である要素も考慮する。
- (9) 品質確保方策全体は様々な関連要素に担われるが、品質規格項目設定の比重は他の要素との兼ね合いで考える。相互補完性で考え、アプローチすることが肝要。
- (10) 公定書試験や基準（典型例：薬局方）は1つの基準であり、それなりの位置づけにあるが、試験目的との関係で手段としての妥当性が問われる場合がある。逆にどのような方法であれ、目的

に対する妥当性が示せれば利用することができる。

(11) iPS 細胞や iPS 細胞由来製品において特性解析結果が同じでも、異なるドナーからのものは identity として同じとはしない。細胞特性解析にも自ずと限界があり、必要な特性が網羅されている訳ではない。トレーサビリティの課題としても区別しておく。

(12) 造腫瘍性の定義、問題とする背景、試験結果の位置づけを明確にする。腫瘍形成能はもとより悪性度（良性か悪性か）も視野に。試験結果の人体適用時の外挿性をどう捉えるか；細胞数、製剤の形状・様態、投与対象の状態、疾患の種類、適用部位、細胞微少環境なども臨床上での腫瘍発生可能性の関連要因であるが、これらをすべて包含した上での外挿性を語るのは現時点できわめて困難である。

(13) 造腫瘍試験はどこまで必要か？体性幹細胞由来製品では動物を用いた試験は不要では？製品の（通常の培養期間、倍加時間、継代数を超える培養時）の増殖曲線などから担保することで良いのではないか（培地、培養条件が課題）。多能性幹細胞の場合は製品レベルでは未分化細胞の残存がまず問題だが、これには、とりあえず、未分化細胞特有の遺伝子発現を高感度な PCR で検出

する方策や（製品の）通常を超える培養時による細胞増殖評価。次いで動物試験。（iPS 細胞等由来特定製品で、ある種の遺伝子発現と分化異常、あるいはカルシテラトーム発現頻度の高さなどの因果関係が明らかでない場合は、当該遺伝子発現を検討するのは意味あるかも知れない）。本格的には次年度の課題。

(14) 関心事項はなるべくある種の結論を得るべく努力し、公表するが、ガイドライン化した方がよい事項（一般的で共通的な事項）と QA、補遺などで解説した方がよい事項がある。後者には個別製品の上乗せ部分に関わる事項が多い（例示する）。

(15) 非臨床試験における動物モデル製品とモデル動物の効用。本来のヒト製品と異なる製品を製造しなければならない手間と出来た製品の妥当性をいかに担保するかなどの問題がつきまとう。動物モデル製品は有効性試験については一定の妥当性が考えられるが、安全性試験については、どうか？

(16) いわゆる毒性試験よりも一般薬理試験的なものの方が妥当性は高いのでは。

(17) ある課題の解決策にはケースに応じた多様な答えがある。注釈、説明等をつけながら、何らかの形で公表し、認識できるようにする。

C-3 MCP コンセプトの国際発信

本研究は、あらゆる製品に最低限必須・共通の要件や基準・評価技術（ミニマム・コンセンサス・パッケージ：MCP）を提言し、より合理的、効率的、効果的な製品開発を促進し、再生医療実用化の推進に寄与することを目的としている。MCPは、これを共通のプラットフォームとし、これに各製品の特性を踏まえた技術的要件を選択して上乗せする、という合理的アプローチを可能にする特色を持つ独創的なものであり、諸外国では類をみず、規制面から国際的優位性を確保するための方策である。その一方で、こうした方策が世界レベルで認知されること、ひいては世界の標準的アプローチになれば、これに勝るものはない。おりしも、2015年2月18-19日に東京において、International Alliance for Biological Standardization, PMDA, JST, NIBIO, WHOにより“International Regulatory Endeavor towards Sound Development of Human Cell Therapy Products”と銘打つ国際シンポジウムが開催された。本国際会議の運営委員会には、本研究班代表の早川（委員長）の他、青井、梅澤、佐藤、松山、大和が主要メンバーとして参画しており、MCPをメインテーマの一つとして設定した。ここでMCPプラスケース別上乗せ方策のコンセプト及び事例一般（早川堯夫）、規格及び試験方法（早川堯夫）、iPS細胞（青井貴之）、ES細胞・非臨床有

効性（梅澤明弘）、非臨床安全性（松山晃文）、造腫瘍性（佐藤陽治）、再生医療の現状と展望（大和雅之・矢野一男）、GXP（佐藤大作）、生物由来原材料（前田大輔）その他についてそれぞれわが国関係者が講演し、国際発信した。このうち、MCPプラスケース別上乗せ方策のコンセプト及び事例一般（早川堯夫）のスライド1-66を総括報告書に収載する（スライド1-66）。

D. 考察

幹細胞等由来製品評価に最低限必須・共通の技術要件・基準における一般原則について、以下の基本要件・基準項目を挙げ、その要項をまとめた。「共通基本要件・基準の適用に関する留意事項」、「臨床適用開始時の評価ポイント」、「臨床適用すべきか否かの判断」、「資料の範囲及び程度」、「試験事項、試験方法、基準その他の技術要件」。これらはいずれもMCPを解釈、運用していく際の一般原則となると考えられる。また、研究班員全員で、研究を進めて行く上での課題、問題点などについて、ブレインストーミングを行い、課題を共有した。これらは本研究を進めて行く上での重要な課題、問題点となると考えられる。経験や情報に乏しく、また、行政との関わりもあり、容易に答えが得られないものが大半であるが、これらの課題を衆知を結集して一つ一つ解決していくことが、本邦における再生医療の実用化推進に寄与するものと考えられる。なお、非臨床有効性の課

題でも、問題点が挙げられており、双方併せて今後の課題と考えられる。さらに、コンセンサス・パッケージ + ケース別上乘せ方策のコンセプト、アプローチが世界レベルで認知されること、ひいては世界の標準的アプローチの一つになれば、これに勝るものはないとの観点から、WHO を始め、PMDA 等も協賛する国際学会において班員の多くが、その成果を公表し、国際発信したが、今後のさらなる展開も期待される。

E. 結論

「共通基本要件・基準の適用に関する留意事項」、「臨床適用開始時の評価ポイント」、「臨床適用すべきか否かの判断」、「資料の範囲及び程度」、「試験事項、試験方法、基準その他の技術要件」はいずれもMCPを解釈、運用していく際の一般原則となると考えられる。また、ブレインストーミングで挙げられた課題、問題点などについて、を行い、課題を共有した。また、コンセンサス・パッケージ + ケース別上乘せ方策のコンセプト、アプローチが世界レベルで認知されること、ひいては世界の標準的アプローチの一つになれば、これに勝るものはないとの観点から、WHO を始め、PMDA 等も協賛する国際学会において研究班員の多くが、その成果を公表し、国際発信した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

G-1 論文発表

- 1) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
- 2) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
- 3) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). Regenerative Therapy 2015 in press.
- 4) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of

- Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). Regenerative Therapy 2015 in press.
- 5) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
 - 6) Moriyama H, Moriyama M, Isshi H, Ishihara S, Okura H, Ichinose A, Ozawa T, Matsuyama A, Hayakawa T. Role of notch signaling in the maintenance of human mesenchymal stem cells under hypoxic conditions. *Stem Cells Dev.* 2014 Sep;23(18):2211-24.
 - 7) Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Matsuyama A, Osawa M, Hayakawa T. BNIP3 plays crucial roles in the differentiation and maintenance of epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2014 Jun;134(6):1627-35.
 - 8) Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Inamura M, Ohashi K, Okuno H, Yamaguchi T, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Okano T, Furue MK, Mizuguchi H. CCAAT/enhancer binding protein-mediated regulation of TGF β receptor 2 expression determines the hepatoblast fate decision. *Development.* 2014 Jan;141(1):91-100.
 - 9) Yagi Y, Kakehi K, Hayakawa T, Suzuki S. Application of microchip electrophoresis sodium dodecyl sulfate for the evaluation of change of degradation species of therapeutic antibodies in stability testing. *Anal Sci.* 2014;30(4):483-8.
 - 10) Toshio Morikawa, Kiyofumi Ninomiya, Katsuya Imura, Takahiro Yamaguchi, Yoshinori Akagi, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka, Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *Phytochemistry*, **102**, 169—181 (2014).
 - 11) Toshio Morikawa, Yusuke Nakanishi, Kiyofumi Ninomiya, Hisashi Matsuda, Souichi Nakashima, Hisako Miki, Yu Miyashita, Masayuki Yoshikawa, Takao Hayakawa, Osamu Muraoka, Dimeric pyrrolidinoindoline-type alkaloids with melanogenesis inhibitory activity in flower buds of *Chimonanthus praecox*. *J. Nat. Med.*, **68**, 539—549 (2014).
 - 12) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
 - 13) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
 - 14) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi

- Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 15) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 16) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 17) Oshima N, Yamada Y, Nagayama S, Kawada K, Hasegawa S, Okabe H, Sakai Y, Aoi T. Induction of cancer stem cell properties in colon cancer cells by defined factors. *PLoS One*. 2014 Jul 9;9(7):e101735.
- 18) Oshima N, Yamada Y, Nagayama S, Kawada K, Hasegawa S, Okabe H, Sakai Y, Aoi T. Induction of cancer stem cell properties in colon cancer cells by defined factors. *PLoS One*. 2014 Jul 9;9(7):e101735.
- 19) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 20) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 21) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 22) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 23) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical

- Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
- 24) Inoue T, Umezawa A, Takenaka T, Suzuki H, Okada H. The contribution of epithelial-mesenchymal transition to renal fibrosis differs among kidney disease models. *Kidney Int.* 2015 Jan;87(1):233-8.
- 25) Lu S, Kanekura K, Hara T, Mahadevan J, Spears LD, Oslowski CM, Martinez R, Yamazaki-Inoue M, Toyoda M, Neilson A, Blanner P, Brown CM, Semenkovich CF, Marshall BA, Hershey T, Umezawa A, Greer PA, Urano F. A calcium-dependent protease as a potential therapeutic target for Wolfram syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Dec 9;111(49):E5292-301.
- 26) Mizutani T, Kawabe S, Ishikane S, Imamichi Y, Umezawa A, Miyamoto K. Identification of novel steroidogenic factor 1 (SF-1)-target genes and components of the SF-1 nuclear complex. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 Nov 25. pii: S0303-7207(14)00384-0. doi: 10.1016/j.mce.2014.11.019. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 25463758.
- 27) Ihara N, Umezawa A, Onami N, Tsumura H, Inoue E, Hayashi S, Sago H, Mizutani S. "Partial rescue of Mucopolysaccharidosis Type VII mice with a lifelong engraftment of allogeneic stem cells in utero". *Congenit Anom (Kyoto).* 2014 Nov 24.
- 28) Fukuda A, Tomikawa J, Miura T, Hata K, Nakabayashi K, Eggan K, Akutsu H, Umezawa A. The role of maternal-specific H3K9me3 modification in establishing imprinted X-chromosome inactivation and embryogenesis in mice. *Nat Commun.* 2014 Nov 14;5:5464.
- 29) Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarashi M, Maruyama T, Sano S, Horikawa R, Sato N, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Ogata T, Yoshimura Y, Fukami M. Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 2014 Oct;102(4):1130-1136.e3.
- 30) Nishi M, Akutsu H, Kudoh A, Kimura H, Yamamoto N, Umezawa A, Lee SW, Ryo A. Induced cancer stem-like cells as a model for biological screening and discovery of agents targeting phenotypic traits of cancer stem cell. *Oncotarget.* 2014 Sep 30;5(18):8665-80.
- 31) Igawa K, Kokubu C, Yusa K, Horie K, Yoshimura Y, Yamauchi K, Suemori H, Yokozeki H, Toyoda M, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Umezawa A, Katayama I, Takeda J. Removal of reprogramming transgenes improves the tissue reconstitution potential of keratinocytes generated from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med.* 2014 Sep;3(9):992-1001.
- 32) Kami D, Kitani T, Kishida T, Mazda O, Toyoda M, Tomitaka A, Ota S, Ishii R, Takemura Y, Watanabe M, Umezawa A, Gojo S. Pleiotropic functions of magnetic nanoparticles for ex vivo gene transfer. *Nanomedicine.* 2014 Aug;10(6):1165-74.
- 33) Ichida JK, TCW J, Williams LA, Carter AC, Shi Y, Moura MT, Ziller M, Singh S, Amabile G, Bock C,

- Umezawa A, Rubin LL, Bradner JE, Akutsu H, Meissner A, Eggan K. Notch inhibition allows oncogene-independent generation of iPS cells. *Nat Chem Biol.* 2014 Aug;10(8):632-9.
- 34) Fukawatase Y, Toyoda M, Okamura K, Nakamura K, Nakabayashi K, Takada S, Yamazaki-Inoue M, Masuda A, Nasu M, Hata K, Hanaoka K, Higuchi A, Takubo K, Umezawa A. Ataxia telangiectasia derived iPS cells show preserved x-ray sensitivity and decreased chromosomal instability. *Sci Rep.* 2014 Jun 27;4:5421.
- 35) Migita O, Maehara K, Kamura H, Miyakoshi K, Tanaka M, Morokuma S, Fukushima K, Shimamoto T, Saito S, Sago H, Nishihama K, Abe K, Nakabayashi K, Umezawa A, Okamura K, Hata K. Compilation of copy number variants identified in phenotypically normal and parous Japanese women. *J Hum Genet.* 2014 Jun;59(6):326-31.
- 36) Kawano N, Miyado K, Yoshii N, Kanai S, Saito H, Miyado M, Inagaki N, Odawara Y, Hamatani T, Umezawa A. Absence of CD9 reduces endometrial VEGF secretion and impairs uterine repair after parturition. *Sci Rep.* 2014 Apr 16;4:4701.
- 37) Sugawara K, Hamatani T, Yamada M, Ogawa S, Kamiyo S, Kuji N, Akutsu H, Miyado K, Yoshimura Y, Umezawa A. Derivation of human decidua-like cells from amnion and menstrual blood. *Sci Rep.* 2014 Apr 8;4:4599. doi: 10.1038/srep04599.
- 38) Seko Y, Azuma N, Ishii T, Komuta Y, Miyamoto K, Miyagawa Y, Kaneda M, Umezawa A. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. *Genes Cells.* 2014 Mar;19(3):198-208.
- 39) Nishi M, Sakai Y, Akutsu H, Nagashima Y, Quinn G, Masui S, Kimura H, Perrem K, Umezawa A, Yamamoto N, Lee SW, Ryo A. Induction of cells with cancer stem cell properties from nontumorigenic human mammary epithelial cells by defined reprogramming factors. *Oncogene.* 2014 Jan 30;33(5):643-52.
- 40) Kaneko S, Bonasio R, Saldaña-Meyer R, Yoshida T, Son J, Nishino K, Umezawa A, Reinberg D. Interactions between JARID2 and noncoding RNAs regulate PRC2 recruitment to chromatin. *Mol Cell.* 2014 Jan 23;53(2):290-300.
- 41) Suzuki E, Yatsuga S, Igarashi M, Miyado M, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Umezawa A, Yamada G, Ogata T, Fukami M. De novo frameshift mutation in fibroblast growth factor 8 in a male patient with gonadotropin deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(2):139-44.
- 42) Tano K, Yasuda S, Kuroda T, Saito H, Umezawa A, Sato Y. A novel in vitro method for detecting undifferentiated human pluripotent stem cells as impurities in cell therapy products using a highly efficient culture system. *PLoS One.* 2014 Oct 27;9(10):e110496.
- 43) Ninomiya E, Hattori T, Toyoda M, Umezawa A, Hamazaki T, Shintaku H. Glucocorticoids promote neural progenitor cell proliferation derived from human induced pluripotent stem cells. *Springerplus.* 2014 Sep 15;3:527.
- 44) Akihiro Umezawa, Kei-ya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and

- Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 45) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 46) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 47) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 48) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 49) Hatano K, Nagai T, Matsuyama T, Sakaguchi Y, Fujiwara S, Oh I, Muroi K, Ozawa K. Leukemia Cells Directly Phagocytose Blood Cells in AML-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report and Review of the Literature. *Acta Haematol.* 2015;133(1):98-100.
- 50) Cui W, Mizukami H, Yanagisawa M, Aida T, Nomura M, Isomura Y, Takayanagi R, Ozawa K, Tanaka K, Aizawa H. Glial dysfunction in the mouse habenula causes depressive-like behaviors and sleep disturbance. *J Neurosci.* 2014 Dec 3;34(49):16273-85.
- 51) Tsukahara T, Iwase N, Kawakami K, Iwasaki M, Yamamoto C, Ohmine K, Uchibori R, Teruya T, Ido H, Saga Y, Urabe M, Mizukami H, Kume A, Nakamura M, Brentjens R, Ozawa K. The Tol2 transposon system mediates the genetic engineering of T-cells with CD19-specific chimeric antigen receptors for B-cell malignancies. *Gene Ther.* 2014 Nov 27.
- 52) Suzuki T, Oh I, Ohmine K, Meguro A, Mori M, Fujiwara SI, Yamamoto C, Nagai T, Ozawa K. Distribution of serum erythropoietin levels in Japanese patients with myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol.* 2014 Nov 6.
- 53) Mimuro J, Mizukami H, Shima M, Matsushita T, Taki M, Muto S, Higasa S, Sakai M, Ohmori T, Madoiwa S, Ozawa K, Sakata Y. The prevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus capsids is reduced in young Japanese individuals. *J Med Virol.*

- 2014 Nov;86(11):1990-7.
- 54) Watakabe A, Ohtsuka M, Kinoshita M, Takaji M, Isa K, Mizukami H, Ozawa K, Isa T, Yamamori T. Comparative analyses of adeno-associated viral vector serotypes 1,2, 5, 8 and 9 in marmoset, mouse and macaque cerebral cortex. *Neurosci Res.* 2014 Sep 18. pii: S0168-0102(14)00213-2.
 - 55) Okabe H, Suzuki T, Uehara E, Ueda M, Nagai T, Ozawa K. The bone marrow hematopoietic microenvironment is impaired in iron-overloaded mice. *Eur J Haematol.* 2014 Aug;93(2):118-28.
 - 56) Sripayap P, Nagai T, Uesawa M, Kobayashi H, Tsukahara T, Ohmine K, Muroi K, Ozawa K. Mechanisms of resistance to azacitidine in human leukemia cell lines. *Exp Hematol.* 2014 Apr;42(4):294-306.e2.
 - 57) Ozawa K. Guest editorial: recent progress in gene therapy. *Int J Hematol.* 2014 Apr;99(4):359-60.
 - 58) Uchibori R, Tsukahara T, Ohmine K, Ozawa K. Cancer gene therapy using mesenchymal stem cells. *Int J Hematol.* 2014 Apr;99(4):377-82.
 - 59) Sripayap P, Nagai T, Hatano K, Kikuchi J, Furukawa Y, Ozawa K. Romidepsin overcomes cell adhesion-mediated drug resistance in multiple myeloma cells. *Acta Haematol.* 2014;132(1):1-4.
 - 60) Uehara T, Kanazawa T, Mizukami H, Uchibori R, Tsukahara T, Urabe M, Kume A, Misawa K, Carey TE, Suzuki M, Ichimura K, Ozawa K. Novel anti-tumor mechanism of galanin receptor type 2 in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Cancer Sci.* 2014 Jan;105(1):72-80.
 - 61) Fujiwara S, Muroi K, Tatara R, Ohmine K, Matsuyama T, Mori M, Nagai T, Ozawa K. Intrathecal administration of high-titer cytomegalovirus immunoglobulin for cytomegalovirus meningitis. *Case Rep Hematol.* 2014;2014:272458.
 - 62) Watakabe A, Takaji M, Kato S, Kobayashi K, Mizukami H, Ozawa K, Ohsawa S, Matsui R, Watanabe D, Yamamori T. Simultaneous visualization of extrinsic and intrinsic axon collaterals in Golgi-like detail for mouse corticothalamic and corticocortical cells: a double viral infection method. *Front Neural Circuits.* 2014 Sep 17;8:110.
 - 63) Kashiwakura Y, Ohmori T, Mimuro J, Madoiwa S, Inoue M, Hasegawa M, Ozawa K, Sakata Y. Production of functional coagulation factor VIII from iPSCs using a lentiviral vector. *Haemophilia.* 2014 Jan;20(1):e40-4.
 - 64) Tatara R, Sato M, Fujiwara S, Oh I, Muroi K, Ozawa K, Nagai T. Hemoperfusion for Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intern Med.* 2014;53(20):2365-8.
 - 65) Muroi K, Fujiwara S, Tatara R, Sato K, Oh I, Ohmine K, Suzuki T, Nagai T, Ozawa K, Kanda Y. Two granulocytic regions in bone marrow with eosinophilia evaluated by flow cytometry. *J Clin Exp Hematop.* 2014;54(3):243-5.
 - 66) Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy 2015* in press.
 - 67) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa,

- Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 68) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 69) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 70) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. *Regenerative Therapy* 2015 in press.
- 71) Kusakawa S, Machida K, Yasuda S, Takada N, Kuroda T, Sawada R, Okura H, Tsutsumi H, Kawamata S, Sato Y. Characterization of in vivo tumorigenicity tests using severe immunodeficient NOD/Shi-scid IL2R γ null mice for detection of tumorigenic cellular impurities in human cell-processed therapeutic products. *Regen Ther.*, in press.
- 72) Kono K, Takada N, Yasuda S, Sawada R, Niimi S, Matsuyama A, Sato Y. Characterization of the cell growth analysis for detection of immortal cellular impurities in human mesenchymal stem cells. *Biologicals.*, in press.
- 73) Tano K, Yasuda S, Kuroda T, Saito H, Umezawa A, Sato Y. A novel in vitro method for detecting undifferentiated human pluripotent stem cells as impurities in cell therapy products using a highly efficient culture system. *PLoS One*. 2014;9:e110496.
- 74) 佐藤陽治 再生医療と薬学 フェルマシア 2014;50:1213-5.
- 75) 佐藤陽治 ヒト多能性幹細胞加工製品に残存する未分化多能性幹細胞の高感度検出法の開発 再生医療 2014;13:432-5.
- 76) 村岡ひとみ, 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の規制動向とレギュラトリーサイエンス DDS. 2014;29:207-16.
- 77) 中島啓行, 佐藤陽治 薬事法改正と再生医療等安全性確保法を踏まえた再生医療/細胞治療の開発 ファームステージ 2014;10:1-5.
- 78) 三浦巧, 佐藤陽治 再生医療・細胞治療に使用する細胞加工物の品質・安全性評価の原則と造腫瘍性の考え方 谷本学校毒性質問箱 2014;16:1-10.
- 79) 佐藤陽治 再生医療/細胞治療における細胞培養に関する規制 『再生医療の細胞培養技術開発と応用展開』(監修:紀ノ岡正博) 株式会社シーエムシー出版, 東京 (2014), pp. 27-36.
- 80) 草川森士, 佐藤陽治 再生医療製品の造腫瘍性評価 最新医学 2014;69(3) 増刊号:745-765.
- 81) 佐藤大作, 佐藤陽治 規制関連 『再

- 生医療用語集』(印刷中)
- 82) 村岡ひとみ, 佐藤陽治 再生医療・細胞治療の臨床研究から実用化までの道のり Geriatric Medicine (老年医学) 2014;52(3):237-239.
- 83) 佐藤陽治 ヒト iPS 細胞由来移植細胞中に混入する造腫瘍性細胞/未分化細胞の in vitro 検出法 Cytometry Research 2014;24(1): 7-11.
- 84) 安田智, 佐藤陽治 再生医療製品の品質関連規制と対応の留意点 『動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞変異を防止する技術』(編集: 技術情報協会) 技術情報協会, 東京 (2014), pp. 517-22.
- 85) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Autologous Human Somatic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
- 86) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Allogenic Human Somatic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
- 87) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Autologous Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). Regenerative Therapy 2015 in press.
- 88) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Quality and Safety of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from Processing of Allogenic Human Induced Pluripotent Stem Cell (-Like Cells). Regenerative Therapy 2015 in press.
- 89) Takao Hayakawa, Takashi Aoi, Akihiro Umezawa, Keiya Ozawa, Yoji Sato, Yoshiki Sawa, Akifumi Matsuyama, Shinya Yamanaka, and Masayuki Yamato. A Study on Ensuring the Safety and Quality of Pharmaceuticals and Medical Devices Derived from the Processing of Human Embryonic Stem Cells. Regenerative Therapy 2015 in press.
- 90) Toda K, Sawa Y. Clinical management for complications related to implantable LVAD use. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Jan;63(1):1-7.
- 91) Yunoki J, Kuratani T, Shirakawa Y, Torikai K, Shimamura K, Kin K, Sawa Y. Mid-term results of endovascular treatment with the Gore TAG device for degenerative descending thoracic aortic aneurysms. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Jan;63(1):38-42.
- 92) Sawa Y, Takayama M, Mitsudo K, Nanto S, Takanashi S, Komiya T, Kuratani T, Tobaru T, Goto T. Clinical efficacy of transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients: the PREVAIL JAPAN trial. Surg Today. 2015 Jan;45(1):34-43.
- 93) Nishi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S,

- Kawamura M, Saito T, Yoshioka D, Daimon T, Sawa Y. Novel Method of Evaluating Liver Stiffness Using Transient Elastography to Evaluate Perioperative Status in Severe Heart Failure. *Circ J*. 2014 Dec 10.
- 94) Yoshioka D, Toda K, Yoshikawa Y, Sawa Y. Over 1200-day support with dual Jarvik 2000 biventricular assist device. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Dec;19(6):1083-4.
- 95) Kashiyama N, Toda K, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Saito T, Sawa Y. Initial experience of EVAHEART explantation after continuous-flow LVAD off test with percutaneous occlusion balloon. *J Artif Organs*. 2014 Dec;17(4):366-9.
- 96) Yoshioka D, Matsumiya G, Toda K, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Saito S, Matsuda H, Sawa Y. Clinical results with Jarvik 2000 axial flow left ventricular assist device: Osaka University Experience. *J Artif Organs*. 2014 Dec;17(4):308-14.
- 97) Yunoki J, Kuratani T, Shirakawa Y, Torikai K, Shimamura K, Kin K, Sawa Y. Clinical experience with the RELAY NBS PLUS stent-graft for aortic arch pathology. *Surg Today*. 2014 Dec;44(12):2263-8.
- 98) Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y. Cell-sheet Therapy with Omentopexy Promotes Arteriogenesis and Improves Coronary Circulation Physiology in Failing Heart. *Mol Ther*. 2014 Nov 25.
- 99) Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Saito A, Maeda N, Shimomura I, Sawa Y. Targeted Delivery of Adipocytokines Into the Heart by Induced Adipocyte Cell-Sheet Transplantation Yields Immune Tolerance and Functional Recovery in Autoimmune-Associated Myocarditis in Rats. *Circ J*. 2014 Nov 5.
- 100) Saito S, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Sakata Y, Mizote I, Daimon T, Sawa Y. Hemodynamic changes during left ventricular assist device-off test correlate with the degree of cardiac fibrosis and predict the outcome after device explantation. *J Artif Organs*. 2014 Nov 5. [Epub ahead of print] PubMed
- 101) Watanabe Y, Miyagawa S, Fukushima S, Daimon T, Shirakawa Y, Kuratani T, Sawa Y. Development of a prostacyclin-agonist-eluting aortic stent graft enhancing biological attachment to the aortic wall. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Nov;148(5):2325-2334.e1.
- 102) Uchinaka A, Kawaguchi N, Mori S, Hamada Y, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -3 improves cardiac function in an ischemic cardiomyopathy model rat. *Tissue Eng Part A*. 2014 Nov;20(21-22):3073-84.
- 103) Kashiyama N, Kuratani T, Torikai K, Maeda K, Toda K, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Saito T, Sawa Y. Urgent transcatheter aortic valve replacement for severe aortic valve stenosis with acute decompensated heart failure: report

- of a case. *Surg Today*. 2014 Oct 31.
- 104) Kashiya N, Toda K, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Masashi K, Saito T, Sawa Y. Off-pump coronary artery bypass grafting via median sternotomy in a patient with a history of esophagectomy with substernal gastric tube reconstruction: report of a case. *Surg Today*. 2014 Oct 29.
- 105) Maeda K, Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Coronary artery bypass grafting in a patient initially presenting with systemic lupus erythematosus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct 20;20(5):414-7.
- 106) Maeda K, Kuratani T, Torikai K, Mizote I, Iritakenishi T, Takeda Y, Nakatani S, Nanto S, Toda K, Sawa Y. Transcatheter aortic valve replacement for patients with aortic valve stenosis complicated with moyamoya disease. *Ann Thorac Surg*. 2014 Oct;98(4):1443-5.
- 107) Takeuchi M, Kuratani T, Miyagawa S, Shirakawa Y, Shimamura K, Kin K, Yoshida T, Arai Y, Hoashi T, Teramoto N, Hirakawa K, Kawaguchi N, Sawa Y. Tissue-engineered stent-graft integrates with aortic wall by recruiting host tissue into graft scaffold. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct;148(4) 1719-25.
- 108) Ozawa H, Ueno T, Iwai S, Kawata H, Nishigaki K, Kishimoto H, Sawa Y. Contractility-afterload mismatch in patients with protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Pediatr Cardiol*. 2014 Oct;35(7):1225-31.
- 109) Ishimaru K, Miyagawa S, Fukushima S, Ide H, Hoashi T, Shibuya T, Ueno T, Sawa Y. Functional and pathological characteristics of reversible remodeling in a canine right ventricle in response to volume overloading and volume unloading. *Surg Today*. 2014 Oct;44(10):1935-45.
- 110) Masuda S, Miyagawa S, Fukushima S, Kawamura T, Kashiya N, Saito A, Sawa Y. Regulating ES or induced pluripotent stem cells by innate lymphoid cells. *Transplantation*. 2014 Sep 15;98(5):e38-9.
- 111) 27) Iguchi N, Uchiyama A, Ueta K, Sawa Y, Fujino Y. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and liver-type fatty acid-binding protein as biomarkers for acute kidney injury after organ transplantation. *J Anesth*. 2014 Sep 10. [
- 112) Yasui H, Lee JK, Yoshida A, Yokoyama T, Nakanishi H, Miwa K, Naito AT, Oka T, Akazawa H, Nakai J, Miyagawa S, Sawa Y, Sakata Y, Komuro I. Excitation propagation in three-dimensional engineered hearts using decellularized extracellular matrix. *Biomaterials*. 2014 Sep;35(27):7839-50.
- 113) Masuda S, Miyagawa S, Fukushima S, Sougawa N, Ito E, Takeda M, Saito A, Sawa Y. Emerging innovation towards safety in the clinical application of ESCs and iPSCs. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Sep;11(9):553-4.
- 114) Hatta K, Otachi T, Fujita K, Morikawa F, Ito S, Tomiyama H, Abe T, Sudo Y, Takebayashi H, Yamashita T, Katayama S, Nakase R, Shirai Y, Usui C, Nakamura H, Ito H, Hirata T, Sawa Y; JAST study group. Antipsychotic switching

- versus augmentation among early non-responders to risperidone or olanzapine in acute-phase schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014 Sep;158(1-3):213-22.
- 115) Sawa Y. Current status of third-generation implantable left ventricular assist devices in Japan, Duraheart and HeartWare. *Surg Today.* 2014 Aug 21. [Epub ahead of print].
- 116) Masuda H, Nakamura T, Mouri N, Sawa Y. Aortic valve replacement for quadricuspid valve: a lesson learnt from a negative experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Aug;19(2):334-5.
- 117) Watanabe Y, Shimamura K, Yoshida T, Daimon T, Shirakawa Y, Torikai K, Sakamoto T, Shijo T, Toda K, Kuratani T, Sawa Y. Aortic remodeling as a prognostic factor for late aortic events after thoracic endovascular aortic repair in type B aortic dissection with patent false lumen. *J Endovasc Ther.* 2014 Aug;21(4):517-25.
- 118) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Factors affecting a dilated ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve: the relevance of valve anatomy, body size and age. *Surg Today.* 2014 Aug;44(8):1483-9.
- 119) Sawa Y. [Transcatheter aortic valve replacement]. *Kyobu Geka.* 2014 Jul;67(8):677-85. Japanese.
- 120) Watanabe Y, Hayashida K, Takayama M, Mitsudo K, Nanto S, Takanashi S, Komiya T, Kuratani T, Tobaru T, Goto T, Lefèvre T, Sawa Y, Morice MC. First direct comparison of clinical outcomes between European and Asian cohorts in transcatheter aortic valve implantation: The Massy study group vs. the PREVAIL JAPAN trial. *J Cardiol.* 2014 Jun 10. pii: S0914-5087(14)00146-4.
- 121) Yoshioka D, Toda K, Sakaguchi T, Okazaki S, Yamauchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito T, Sawa Y; OSCAR study group. Valve surgery in active endocarditis patients complicated by intracranial haemorrhage: the influence of the timing of surgery on neurological outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Jun;45(6):1082-8.
- 122) Nishi H, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Yoshioka D, Saito T, Toda K, Sawa Y. Optimal coronary artery bypass grafting strategy for acute coronary syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jun;62(6):357-63.
- 123) Kashiwama N, Masai T, Yoshitatsu M, Yamauchi T, Ogasawara Y, Matsunaga Y, Sawa Y. A simple way to treat mitral valve prolapse: chordal replacement using a new mitral leaflet retractor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Jun;18(6):701-5.
- 124) Nishi H, Toda K, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Fukushima S, Saito S, Yoshioka D, Saito T, Ueno T, Sakaguchi T, Sawa Y. Initial experience in Japan with HeartWare ventricular assist system. *J Artif Organs.* 2014 Jun;17(2):149-56.
- 125) Saito S, Yamazaki K, Nishinaka T, Ichihara Y, Ono M, Kyo S, Nishimura T, Nakatani T, Toda K, Sawa Y, Tominaga R, Tanoue T, Saiki Y, Matsui Y, Takemura T, Niinami H, Matsumiya G; J-MACS Research Group. Post-approval

- study of a highly pulsed, low-shear-rate, continuous-flow, left ventricular assist device, EVAHEART: a Japanese multicenter study using J-MACS. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Jun;33(6):599-608.
- 126) Wakasa S, Matsui Y, Isomura T, Takanashi S, Yamaguchi A, Komiya T, Cho Y, Kobayashi J, Yaku H, Kokaji K, Arai H, Sawa Y. Risk scores for predicting mortality after surgical ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy: results of a Japanese multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jun;147(6):1868-74, 1874.e1-2.
- 127) Sawa Y. Transcatheter aortic valve implantation. *Surg Today*. 2014 May 20.[Epub ahead of print] .
- 128) Imai A, Gotoh K, Asano Y, Yamada N, Motooka D, Fukushima M, Kanzaki M, Ohtani T, Sakata Y, Nishi H, Toda K, Sawa Y, Komuro I, Horii T, Iida T, Nakamura S, Takashima S. Comprehensive metagenomic approach for detecting causative microorganisms in culture-negative infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 15;172(2):e288-9.
- 129) Sawa Y, Tatsumi E, Tsukiya T, Matsuda K, Fukunaga K, Kishida A, Masuzawa T, Matsumiya G, Myoui A, Nishimura M, Nishimura T, Nishinaka T, Okamoto E, Tokunaga S, Tomo T, Yagi Y, Yamaoka T; Journal of Artificial Organs Editorial Committee. Journal of Artificial Organs 2013: the year in review : Journal of Artificial Organs Editorial Committee. *J Artif Organs*. 2014 Mar;17(1):1-8.
- 130) Kubota Y, Miyagawa S, Fukushima S, Saito A, Watabe H, Daimon T, Sakai Y, Akita T, Sawa Y. Impact of cardiac support device combined with slow-release prostacyclin agonist in a canine ischemic cardiomyopathy model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Mar;147(3):1081-7.
- 131) Maeda K, Saito S, Toda T, Ueno T, Kuratani T, Sawa Y. Transient Constrictive Pericarditis Following Cardiac Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Feb 4.[Epub ahead of print].
- 132) Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, Mizote I, Takeda Y, Asano Y, Masuda M, Minamiguchi H, Kanzaki M, Ichibori Y, Nishi H, Toda K, Sawa Y, Komuro I. Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol*. 2014 Feb 1;113(3):552-8.
- 133) Shirakawa Y, Kuratani T, Shimamura K, Torikai K, Sakamoto T, Shijo T, Sawa Y. The efficacy and short-term results of hybrid thoracic endovascular repair into the ascending aorta for aortic arch pathologies. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Feb;45(2):298-304; discussion 304.
- 134) Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, Funatsu T, Miyagawa S, Kondoh H, Masai T, Otake S, Yoshikawa Y, Nishi H, Sakaguchi T, Ueno T, Kuratani T, Daimon T, Sawa Y. Restrictive mitral annuloplasty with or without surgical ventricular reconstruction in ischaemic cardiomyopathy: impacts on neurohormonal activation, reverse left ventricular remodelling and survival. *Eur J Heart Fail*. 2014Feb;16(2):189-200.
- 135) Shudo Y, Miyagawa S, Ohkura H, Fukushima S, Saito A, Shiozaki M, Kawaguchi N, Matsuura N,