

心筋細胞機能の分化・成熟機構の解明と再生医療への応用

## 《研究の概要》

心臓の発生過程、とりわけ心房・心室・洞房結節といった各 chamber の形態形成機構や chamber specific な生理学的機能の分化機構は殆ど明らかにされていない。さらに発生過程が完了した後も生後発達に伴って心臓の電気生理学的性質に性差が生じるが、その機構も未だに不明である。本研究ではこれら心筋の形態・機能の分化機構と成熟機構の解明を第一の目的とし、さらにその知見を応用して機能別に ES 細胞から再生心筋を分化誘導する技術の開発や、細胞移植の技術開発をめざした。

心筋細胞は自動能を持つペースメーカー細胞等と、自動能のない固有心筋とに大別される。本研究ではペースメーカー細胞に特異的に発現する過分極陽イオンチャネル遺伝子 HCN4 を対象として、プロモーター解析を実施した。その結果、抑制性転写因子 NRSF が心室筋において HCN4 の転写活性を抑制することを明らかにした。また筋特異的転写因子 MEF2 が HCN4 の転写を強く活性化することを発見した。

転写因子 Tbx1 を発現する二次心臓領域由来細胞は、胎生初期には心臓流出路全体と右心室原基を形成し、後期には主に右心室流出路と肺動脈主幹部および肺動脈弁を形成することが判明した。これらの結果から Tbx1 の異常は心臓流出路の形成異常をもたらす可能性が示唆された。また新たにイノシトール三リン酸受容体 (IP3R) の心臓発生における機能を明らかにした。IP3R 各サブタイプ (1、2、3 型) 単独のノックアウトマウスでは、心臓発生が正常であったが、1、2 型ダブルノックアウトマウスには心内膜床の発生異常が、1、3 型ダブルノックアウトマウスには心臓流出路の発生異常が起こることが明らかになり、心臓発生における領域特異的な  $Ca^{2+}$  シグナリングの役割が推測された。

一般に女性は男性よりも心電図上 QT 時間が長いことが知られているが、本研究において男性ホルモンのテストステロンが非ゲノム経路を介して一酸化窒素を産生し  $I_{Ks}$  チャネルを活性化することを明らかにした。また女性ホルモンのエストロゲンが心筋カリウムチャネル  $I_{Kr}$  チャネルに直接作用することにより、そのキネティックスを修飾することを発見した。これらの機構は女性が男性より QT 延長不整脈が多い一因であると考えられた。

人工的に作成した房室ブロックに対して再生心筋細胞を移植して治療することに成功した。ラット胎生 14-15 日目の心臓から Natural killer cell-1 (NK-1) 抗体を用いて洞結節・刺激伝導系型細胞を集積したところ、細胞シート内で NK-1 陽性細胞塊がペースメーカー部位として機能することが判明した。

さらにヒト ES 細胞およびコモンマーモセットサル ES 細胞を用いて、効率的な心筋細胞の分化誘導法、心筋細胞と残存する未分化な幹細胞を分離する方法、効率的な再生心筋移植法を開発を行った。心筋細胞の誘導法では ES 細胞から前方中胚葉への誘導物質として noggin を同定した。またミトコンドリアに選択的に取り込まれる色素を利用して再生心筋細胞と未分化幹細胞をほぼ完全に分離することに成功した。この方法で採集した心筋細胞

を移植しても奇形腫の形成は認められなかった。また再生心筋細胞を効率的に移植する方法として凝集法を開発し、免疫不全マウス・サルへの移植も成功した。

上記の如く本研究では次世代の心臓病研究の嚆矢といえる成果が多数発表され、今後さらに新たな治療法の開発に発展することが期待される。

## 【共同研究者の氏名及び所属機関】

鷹野 誠	自治医科大学・医学部 生理学講座・教授	研究の統括・心臓イオンチャネルの 転写制御
古川 哲史	東京医科歯科大学・難治疾患研究所 生態情報薬理学・教授	心筋細胞電気現象の性分化のメカ ニズム
李 鍾国	名古屋大学・環境医学研究所 心血管分野・准教授	心筋細胞移植による不整脈治療の 試み
山岸 敬幸	慶応義塾大学・医学部 小児科・講師	心臓の発生・先天性心疾患の分子機 構の解明
福田 恵一	慶応義塾大学・医学部 再生医学・教授	胚性幹細胞からの心筋分化誘導

## 【研究報告】

### (I) 研究の目的

これまで心臓の発生過程に関しては詳細な記述があるにもかかわらず、その分子機構には不明な点が多い。とりわけ心房・心室・洞房結節といった各 chamber の形態形成機構や chamber specific な生理学的機能の分化機構は殆ど明らかにされていない。さらに発生過程が完了した後も生後の発達に伴って心臓の生理学的機能に性差が生じることが知られている。しかしながら、その分子機構も未だに不明である。近年、心臓移植以外に治療法がない心疾患の新たな治療戦略として、再生心筋を使った細胞治療が注目を集めている。しかしながら、再生心筋の chamber specific な細胞機能の分化を制御することは未だに困難である。また再生心筋細胞を実際に生体に移植し、心機能の改善を客観的に評価する方法も十分確立されているとはいえない状況にある。本研究では、生理学・分子生物学・再生医学の各分野の若手研究者が協力して研究を推進し、心筋の形態・機能の分化・成熟機構を解明すると共に、その知見を応用して胚性幹細胞などから心筋を機能別に分化誘導する技術を開発し、さらに実際に再生心筋細胞を移植する技術の基盤を確立することを目的としている。

### (II) 研究計画および材料と方法

以下に各分担者の研究材料と方法の概略を述べる。各分担者は、各所属機関における実験動物取り扱い指針ならびに組み替え遺伝子実験指針に従い、十分な安全管理措置の下に研究を実施した。

#### ①イオンチャネルの転写制御（鷹野）

マウス HCN4 遺伝子の全長にわたる検索からエンハンサー活性をもつ部位の候補をゲノム DNA から PCR で増幅した。これを luciferase 遺伝子上流にサブクローニングしたコンストラクトを作成し、培養新生児ラット心室筋細胞に遺伝子導入して dual luciferase reporter assay を実施した。また核蛋白質を抽出し、EMSA、CHIP assay を実施した。

#### ②心筋細胞機能の性分化（古川）

モルモット単離心筋細胞を用いて電気生理学的解析を実施した。また KvLOT1、minK 遺伝子を培養細胞に遺伝子導入し、電気生理学的機能解析を実施した。また Andersen 症候群の患者からゲノム DNA を採取し、遺伝子異常のスクリーニングを実施した。

### ③心筋細胞移植（李）

マウス ES 細胞由来 Nkx2.5 陽性再生心筋細胞の分与を受け、細胞移植実験を行った。マウスに外科的処置を加え、実験的房室ブロックを作成した。またラット胎児から心筋細胞を単離・培養し、NK-1 抗体陽性細胞を分離した。

### ④心臓発生（山岸）

Tbx1 ノックアウトマウスを作成し、その胎児の形態学的な解析を実施した。また IP<sub>3</sub> レセプター各サブタイプのノックアウトマウスの分与を受けてダブルノックアウトマウスを系統的に作成し、その胎児心臓の形態学的な解析を実施した。

### ⑤心筋分化誘導（福田）

コモンマーモセットサルの胚性幹細胞を使用して心筋細胞の分化誘導を試み、免疫組織染色法により心筋分子マーカーの発現を検討した。またコモンマーモセットサルの心筋梗塞モデルを作成し、細胞移植のレシピエントとした。

## （Ⅲ）研究成果

### ①イオンチャネルの転写制御（鷹野）

抑制性転写因子 NRSF がラット培養心室筋において HCN4 チャネル遺伝子の転写抑制をしていることを報告した。胎児では NRSF の発現量が低く、心肥大刺激では NRSF のゲノムへの結合が低下することにより、転写抑制が解除されることを発見した。また HCN4 遺伝子全長の中から、conserved non-coding sequence のスクリーニングを行い、エンハンサー活性をもつ部位を同定した。この部位には筋特異的転写因子 MEF2 が結合することを証明した。この部位を使って LacZ 遺伝子の転写をドライブするコンストラクトを作成し、トランスジェニックマウスを作成した。F0 胎児の検索を行ったが、洞房結節特異的な発現パターンを再現することは出来なかった。

### ②心筋細胞機能の性分化（古川）

平成 17 年度：心筋カリウムチャネル(I<sub>Ks</sub>)チャネルが細胞内 Ca<sup>2+</sup>により活性化されることは古川らの以前の報告で知られていたが、その機序として一酸化窒素による I<sub>Ks</sub> チャネル活性化が関与することを明らかにした。これは細胞内への Ca<sup>2+</sup>流入量をコントロールするフィードバック機構として機能するものと考えられた。また、男性ホルモンのテストステロンが非ゲノム経路を介して一酸化窒素を産生し I<sub>Ks</sub> チャネルを活性化すること明らかにした。これは性ホルモン非ゲノム経路が心筋イオンチャネルの制御機構であることを初めて明らかにした報告である。

平成 18 年度：薬用人参に含まれる植物性ステロールが性ホルモン受容体に結合し、その非ゲノム経路を介して I<sub>Ks</sub> チャネルを活性化することを明らかにした。これは薬用人参の心筋保護作用の機序を科学的に証明した論文である。また、先天性不整脈疾患 Andersen 症候群の新たな遺伝子異常を I<sub>K1</sub> チャネル遺伝子に見つけ、同変異が I<sub>K1</sub> チャネルの Mg<sup>2+</sup>感受性に影響することにより不整脈の原因を作るという新しいメカニズムを明らかにした。

平成 19 年度：女性ホルモンのプロゲステロンがやはり非ゲノム経路を介して I<sub>Ks</sub> チャネ

ルを活性化することが女性の性周期における不整脈リスク変動の一因となることを生物学的検討と計算科学的検討を組み合わせることにより明らかにした。女性ホルモンのエストロゲンが心筋カリウムチャンネル  $I_{Kr}$  チャンネルに直接作用しそのキネティクスを修飾することが、女性が男性より QT 延長不整脈が多い一因であることを明らかにした。後天性 QT 延長症候群患者で HERG チャンネルに対する自己抗体により  $I_{Kr}$  チャンネルを抑制することを見出した。これは後天性 QT 延長症候群の機序として自己免疫機構の関与があることを初めて明らかにしたものである。

### ③心筋細胞移植（李）

平成 17 年度：セルソーターにより選択的に分離された Nkx2.5 陽性再生心筋細胞を、あらかじめ外科手技的に作成したマウスの完全房室ブロック心の房室結節領域に移植した。その結果、移植を行った 80% のマウスで房室伝導の回復が見られ、ES 細胞由来心筋細胞の移植は心臓伝導障害に対する新しい治療的アプローチとなる可能性が示唆された。

平成 18 年度：In vivo 移植後の生体内における ES 細胞の分化・誘導に関する研究を調べた。In vitro 実験においては、ES 細胞の分化・誘導に様々な paracrine 因子が関与していることが示唆されており、適切な因子を用いることにより、高効率で幹細胞由来心筋細胞が得られることが報告されている。本研究においては、in vivo における ES 細胞から心筋細胞への分化の可能性の有無を調べるために、あらかじめ分化・誘導させていない未分化 ES 細胞をマウスの正常心および梗塞心の左室自由壁および房室結節に移植し、その経過を 4 週後まで経時的に調べた。その結果、未分化 ES 細胞を移植したマウスでは、正常・病態あるいは移植部位にかかわらず心室壁内に内胚葉系・中胚葉系組織を含む奇形種を形成した。また、腫瘍内部には心筋に分化した細胞はほとんどみられず、逆に周囲の生体心筋組織にアポトーシスを誘導していた。以上の結果から、生体内で、ES 細胞から心筋細胞などに選択的に分化細胞移植を安全に行うためには未分化 ES 細胞を移植細胞から完全に除去することが必要と考えられた。

平成 19 年度：生体ナノテクノロジーを用いた機能的な再生心筋組織の構築を試みた。そのために、磁性ナノ粒子を用いた方法により細胞配列のパターニングを行った。ラット胎生 14-15 日目の心臓から Natural killer cell-1 (NK-1) 抗体を用いて洞結節・刺激伝導系型細胞を分離し、培養皿上でパターニングを行った。その結果、NK-1 陽性細胞を磁石により一ヶ所に凝集させた細胞シートでは、NK-1 陽性細胞塊がペースメーカー部位となっていることが、細胞外電位マッピングで観察され、周囲の心筋細胞への興奮伝播も安定していた。また、あらかじめ作成した作業心筋培養シートにパターニングしたシートを移植したところ、それまで静止していた作業心筋シートと同期した興奮を示した。以上の結果から、細胞パターニング法が、より機能的な再生心筋を構築するための新しい方法となりうる可能性が示された。

### ④心臓発生（山岸）

平成 17 年度：近年、心臓流出路の発生異常には、二次心臓領域（または前方心臓領域）とよばれる咽頭弓中胚葉由来細胞の関与が注目されている。本研究では転写因子 Tbx1 が二次心臓領域に発現することを発見し、Tbx1 の二次心臓領域・心臓流出路発生における機能について、遺伝子改変マウスを用いて検討した。その結果、Tbx1 発現低下マウスにおいて、大動脈弓離断症、総動脈幹遺残症などの先天性心疾患が認められ、心臓流出路異常の

表現型の重症度は、Tbx1 の発現量低下の程度と相関することが示唆された。また、子 Tbx1 の転写調節領域をマウスにおいて特定し、分泌因子 Sonic hedgehog および Fox 転写因子群の制御を受けることを明らかにした。さらに、Tbx1 の転写調節および Tbx1 発現低下マウスの表現型に影響を与える環境因子を明らかにするための研究を継続している。これまでに、環境因子の特定には至っていないが、本研究により先天性心疾患・流出路異常の予防のための基礎データが得られることが期待される。

平成 18 年度：特定した Tbx1 の二次心臓領域転写調節領域を利用したモデル動物を用いて、Tbx1 を発現した二次心臓領域由来の細胞がどのように分化するかについて、生体内で解析した。その結果、Tbx1 を発現した二次心臓領域由来細胞は、胎生初期には心臓流出路全体と右心室原基を形成し、後期には主に右心室流出路と肺動脈主幹部および肺動脈弁を形成することが示された。この結果より、二次心臓領域細胞群の発生異常がおそらく軽症では Fallot 四徴症、重症では総動脈幹遺残というように、心臓流出路異常の一連のスペクトラムを形成する先天性心疾患を起こす可能性が示唆された。

平成 19 年度：心臓発生におけるシグナル伝達分子の中で  $Ca^{2+}$ シグナリングを担うイノシトール三リン酸受容体 (IP3R) の機能に着目した。IP3R 各サブタイプ (1、2、3 型) が、心臓発生においてそれぞれ特異的な領域およびオーバーラップする領域に発現することを明らかにした。各サブタイプ単独のノックアウトマウスでは、心臓発生が正常であったが、1、2 型ダブルノックアウトマウスは胎生 11.5 日頃に、1、3 型ダブルノックアウトマウスは胎生 10.5 日頃に胎生致死であった。分子マーカー、免疫組織化学を用いた検討で、1、2 型ダブルノックアウトマウスには心内膜床の発生異常が、1、3 型ダブルノックアウトマウスには心臓流出路の発生異常が起こることが示唆され、心臓発生における領域特異的な  $Ca^{2+}$ シグナリングの役割が推測された。

#### ⑤心筋分化誘導 (福田)

平成 17 年度：コモンマーモセットサルの胚性幹細胞を用いた心筋分化誘導を行ない、これに成功した。コモンマーモセット胚性幹細胞はマウス胚性幹細胞に比して胚性幹細胞の分化増殖速度が遅いこと、継代の際に細胞が一部死滅することより細胞増殖曲線が緩やかなこと等の問題点はあるにしろ、サル胚性幹細胞からの心筋細胞への着実な分化誘導法は完成した。免疫染色ではコモンマーモセットの心筋細胞はマウス心筋のアクチニン、ミオシン、Nkx2.5 等の抗体に反応し、きれいな染色を行うことに成功した。効率的な分化誘導法に関しては次年度以下の課題となった。移植実験に向けたコモンマーモセットサルの心筋梗塞モデル作成を開始し、種々の条件設定 (麻酔深度、開胸方法、心臓の位置、梗塞領域の定量法等) を終了した。心筋梗塞の大きさの定量法として、心エコー図法、血行動態の測定を行った。心筋梗塞組織はヘマトシリン・エオジン染色、アザン染色を行い、梗塞領域を定量する方法を開発した。ヒトの胚性幹細胞の培養を開始し、マウス、サルの胚性幹細胞との相違点に関するノウハウを蓄積した。ヒト胚性幹細胞の培養に関しては、現在マウスフィーダー細胞を使用しているが、フィーダーフリー培養法が徐々に開発されてきており、これを実施する試みを行った。ヒト胚性幹細胞から心筋細胞への分化誘導は誘導に時間が掛かるため、現在順次これを開発している段階である。

平成 18 年度：コモンマーモセットサルの胚性幹細胞を用いた心筋分化誘導を完成した。マウス胚性幹細胞に比して胚性幹細胞の分化増殖速度が遅いこと、継代の際に細胞が一部

死滅することより細胞増殖曲線が緩やかなこと等の問題点はあるにしろ、サル胚性幹細胞からの心筋細胞へ着実に分化誘導することが可能になった。効率的な分化誘導法に関しては次年度以下の課題となった。移植実験に向けたコモンマーモセットサルの心筋梗塞モデル作成を開始し、種々の条件設定（麻酔深度、開胸方法、心臓の位置、梗塞領域の定量法等）を終了した。ヒトの胚性幹細胞の培養を開始し、マウス、サルの胚性幹細胞との相違点に関するノウハウを蓄積した。従来報告したNoggin法に加え、マウスを用いた実験で、新たに分化誘導因子XとサイトカインYが心筋分化誘導能を有することを明らかにした。これらのうち、X因子は発生時期に心臓予定領域に強く発現することを確認した。Y因子に関しては心臓予定領域に発生段階のある時期にその受容体が強く発現することを確認した。これらの内因性の心筋分化誘導因子はマウスのみならず、サルの胚性幹細胞に対しても同様な作用を持ち、心筋分化を特異的に促進した。マウス、サル、ヒトの胚性幹細胞から誘導した心筋細胞とその他の細胞（未分化幹細胞を含む）を分離する方法を開発した（特許出願中、投稿準備中）。この方法は遺伝子導入を用いない画期的な方法であった。

平成19年度：コモンマーモセットサル胚性幹細胞から心筋細胞への分化誘導はマウス胚性幹細胞から心筋細胞への分化誘導と異なる条件で分化誘導されることを明らかにした。コモンマーモセットサル胚性幹細胞は表面抗原ではマウスよりもヒト胚性幹細胞由来の心筋細胞に近く、細胞分化の速度もヒト胚性幹細胞とほぼ同様であった。分化誘導された細胞は心臓特異的転写因子、心筋特異的蛋白質を発現し、完全な心筋細胞であった。次に、マウス、サル、ヒト胚性幹細胞の効率的な移植を行うための基盤研究をおこなった。これまで我々を含め、組み替えプラスミド（心筋蛋白特異的遺伝子のプロモーターにGFPや薬剤耐性遺伝子を組み替えたもの）を遺伝子導入する方法により、心筋細胞の分離が行われてきた。しかし、この方法は遺伝子導入が必要な点で臨床応用を難しくするものであった。我々は遺伝子導入を伴わない、心筋細胞の物理化学的性質を利用した方法により心筋細胞のみを単離する技術に成功した。この方法による心筋の純度は99.9%であった。さらに、この方法で純化した心筋細胞をNOD-SCIDマウスに効率的に移植する方法を開発した。従来の注射針で移植する方法（生存率5%）に比して、90%以上の生存率を持って移植可能な方法を開発した。これに加え、我々が開発した心筋細胞シートを作成する技術をマーモセットサル由来の再生心筋細胞に応用し、サルの再生心筋細胞シートの作成に成功した。実験動物中央研究所と共同でコモンマーモセットサルの心筋梗塞モデルを開発した。心臓の交感神経分布様式を決定する分子機序を解明し、心内膜側心筋に交感神経分布密度が薄く、心外膜側心筋に分布密度が高い状態が存在することが心臓に不整脈を起こさせない重要な要素であることを明らかにした。心不全心筋からの分泌液性因子が交感神経を幼若化（ノルエピネフリンの産生と取り込み低下、幼若マーカー発現）することを明らかにした。

#### (IV) 考察

HCN4はペースメーカー細胞特異的な分子として近年非常に注目を集めている。我々は初めてそのcis elementの詳細な解析を行い、MEF2が重要な機能を持つことを見いだした。しかし洞房結節と他の部位でMEF2の発現量に差はなく、部位特異的発現を制御する機構を明らかにするためには、さらに詳細な検討が必要だと思われた。心臓電気生理学的性質の性差の機構については、主としてIksがそのターゲットであり、性ホルモンのnon-



genomic な制御機構が重要な役割を果たしていることが明らかになった。今後はイオンチャネルの発現変化を含めた genomic な効果にも研究を進展させる必要があると思われる。IP<sub>3</sub> レセプターによる細胞内 Ca<sup>2+</sup>変動が心臓の領域発生に関与するという事実は、全く新しい概念の発見であり、IP<sub>3</sub> シグナルの上流に位置する信号伝達系の解明等、詳細な検討が期待される。細胞移植実験では房室ブロックの治療に成功しており、今後はよりヒトに近い動物モデルへと進展させることが期待される。また刺激伝導系細胞を NK-1 陽性細胞として凝集する技術は、バイオペースメーカー細胞の作成や、HCN4 の転写制御機構の解明にも役立つと思われる。サル ES 細胞を使った心筋細胞の分化誘導は本研究計画の中でも特筆すべき成果であり、臨床応用へ向けた技術の開発が期待される。今後も分担者相互の協力関係を維持し、さらなる研究の発展を期していきたい。

#### (V) 研究成果の発表

〈原著論文〉

1. Yamashita JK, Takano M, Hiraoka-Kanie M, Shimazu C, Peishi Y, Yanagi K, Nakao A, Inoue E, Kita F, Nishikawa S. Prospective identification of cardiac progenitors by a novel single cell based cardiomyocytes induction. **FASEB J** 19: 1534-1536, 2005.
2. Kuahara K, Takano M, Nakao K. Pathophysiological significance of T-type Ca channels: transcriptional regulation of T-type Ca channel-regulation of CACNA1H by neuronrestricted silencing factor. **J Pharmacol Sci** 99: 211-213, 2005.
3. Makiyama t, Akao M, Tsuji K, Doi T, Ohono S, Takenaka K, Kobori A, Ninomiya T, Yoshida H, Takano M, Makita N, Yanagisawa F, Higashi Y, Takeyama Y, Kita T, Horie M. High risk for bradycaryarrhythmic complicatons in patients with Brugade syndrome caused by SCNA5A gene mutations. **J Am Coll Cardiol** 46: 2100-2106, 2005.
4. Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, Nakaya H, Furukawa T. Non-transcriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. **Circulation** 112: 1701-1710, 2005.
5. Mitsushige Murata, Makoto Suematsu, Hidezo Mori, Keiichi Fukuda. Purified cardiomyocytes from bone marrow mesenchymal stem cells produce stable intracardiac grafts in mice. **Cardiovasc Res** 65: 334-344, 2005.
6. Yuji Itabashi, Shunichiro Miyoshi, Kojiro Tanimoto, Shinsuke Yuasa, Jun Fujita, Haruko Kawaguchi, Tatsuya Shimizu, Teruo Okano, Keiichi Fukuda, Satoshi Ogawa. A novel method for manufacturing cardiac cell-sheets using fibrin-polymer-coated dishes and its application for electrophysiological studies by optical mapping. **Artifi Organs** 29: 95-103, 2005.
7. Kentaro Hayashida, Jun Fujita, Yoshiko Miyake, Hiroshi Kawada, Shinsuke Yuasa, Masatoyo Yoshioka, Keisuke Matsumura, Yuji Itabashi, Kiyoshi Ando, Satoshi

- Ogawa, Keiichi Fukuda. Bone marrow derived cells contribute to pulmonary vascular remodeling in hypoxia-induced pulmonary hypertension. **CHEST** 127: 1793-1798, 2005.
8. Keiichi Fukuda. Current status of myocardial regeneration and cell transplantation. **Future Cardiology** 1: 167-175, 2005.
  9. Yuji Itabashi, Shunichiro Miyoshi, Shinsuke Yuasa, Jun Fujita, Tatsuya Shimizu, Teruo Okano, Keiichi Fukuda, Satoshi Ogawa. Analysis of the electrophysiological properties and arrhythmias in directly-contacted skeletal and cardiac muscle cell sheets. **Cardiovasc Res** 67: 561-570, 2005.
  10. Shinsuke Yuasa, Yuji Itabashi, Uichi Koshimizu, Tomofumi Tanaka, Keiji Sugimura, Masayoshi Kinoshita, Fumiyuki Hattori, Shin-ichi Fukami, Takuya Shimazaki, Satoshi Ogawa, Hideyuki Okano, Keiichi Fukuda. Transient and strong inhibition of BMP signals by Noggin induces cardiomyocyte differentiation in murine embryonic stem cells. **Nature Biotechnology** 23: 607-611, 2005.
  11. Keiichi Fukuda, Jun Fujita. Mesenchymal, but not hematopoietic, stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction in mice. **Kidney International** 68: 1940-1943, 2005.
  12. Yuichi Tomita, Keisuke Matsumura, Yoshio Wakamatsu, Yumi Matsuzaki, Isao Shibuya, Haruko Kawaguchi, Masaki Ieda, Sachiko Kanakubo, Takuya Shimazaki, Satoshi Ogawa, Noriko Osumi, Hideyuki Okano, Keiichi Fukuda. Cardiac neural crest cells contribute to the dormant multipotent stem cell in the mammalian heart. **J Cell Biology** 170: 1135-1146, 2005.
  13. Hiroshi Kawada, Shunya Takizawa, Tomomi Takanashi, Yuko Morita, Jun Fujita, Keiichi Fukuda, Shigeharu Takagi, Hideyuki Okano, Kiyoshi Ando, Tomomitsu Hotta. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. **Circulation** 113: 701-710, 2006.
  14. Keiichi Fukuda. Progress in myocardial regeneration and cell transplantation. 2005: 69: 1433-1448. **Circulation J** 69: 1433-1448, 2005.
  15. Inoue S, Hori S, Adachi T, Miyazaki K, Kyotani S, Fukuda K, Mori H, Nakazawa H, Aikawa N, Ogawa S. Flow-independent myocardial ischemia induced by endothelin-1: An NADH fluorescence analysis. **J Cardiovasc Pharmacol** 46: 810-816, 2005.
  16. Akira Furuta, Shunichiro Miyoshi, Yuji Itabashi, Tatsuya Shimizu, Shinichiro Kira, Keiko Hayakawa, Nobuhiro Nishiyama, Kojiro Tanimoto, Yoko Hagiwara, Toshiaki Satoh, Keiichi Fukuda, Teruo Okano, and Satoshi Ogawa. Pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique functionally integrates with the host heart, in vivo. **Cric Res** 98: 705-712, 2006.

17. Jun Maeda, Hiroyuki Yamagishi, John McAnally, Chihiro Yamagishi, Deepak Srivastava. Tbx1 is regulated by forkhead proteins in the secondary heart field. **Developmental Dynamics** 235 (3): 701-710, 2006.
18. Chihiro Yamagishi, Hiroyuki Yamagishi, Jun Maeda, Takatoshi Tsuchihashi, Katheryn Ivey, Tonghunan Hu, Deepak Srivastava. Sonic hedgehog is essential for first pharyngeal arch development. **Pediatric Research** 59 (3): 349-354, 2006.
19. Kuratomi S, Kuratomi A, Kuwahara K, Ishii TM, Kazuwa Nakao, Saito S, and Takano M. NRSF regulates the developmental and hypertrophic changes of HCN4 transcription in rat cardiac myocytes. **BBRC** 353: 67-73, 2007.
20. Furukawa T, Kurokawa J. Potassium channel remodeling in cardiac hypertrophy. **J Mol Cell Cardiol** 41 (5): 753-761, 2006.
21. Furukawa T, Bai CX, Kaihara A, Ozaki E, Kawano T, Nakaya Y, Awais M, Sato M, Umezawa Y, Kurokawa J. Ginsenoside Re, a main phytosterol of Panax ginseng, activates cardiac potassium channels via a non-genomic pathway of sex hormones. **Mol Pharmacol** 70: 1916-1924, 2006.
22. Masatoyo Yoshioka, Shinsuke Yuasa, Kensuke Kimura, Naritaka Kimura, Keisuke Matsumura, Takayuki Shiomi, Chisa Shukunami, Yasunori Okada, Makio Mukai, Hankei Shin, Ryohei Yozu, Masataka Sata, Satoshi Ogawa, Yuji Hiraki, Keiichi Fukuda. Chondromodulin-I maintains cardiac valvular function by preventing angiogenesis. **Nat Med** 12: 1151-1159, 2006.
23. Keiichi Fukuda, Shinsuke Yuasa. Stem cells as a source of regenerative cardiomyocytes. **Circ Res** 98: 1002-1013, 2006.
24. Akira Furuta, Shunichiro Miyoshi, Yuji Itabashi, Tatsuya Shimizu, Shinichiro Kira, Keiko Hayakawa, Nobuhiro Nishiyama, Kojiro Tanimoto, Yoko Hagiwara, Toshiaki Satoh, Keiichi Fukuda, Teruo Okano, and Satoshi Ogawa. Pulsatile cardiac tissue grafts using a novel 3-dimensional cell sheet manipulation technique functionally integrates with the host heart, in vivo. **Circ Res** 98: 705-712, 2006.
25. Satoru Yoshida, Shigeto Shinmura, Narihito Nagoshi, Yumi Matsuzaki, Keiichi Fukuda, Hideyuki Okano, Kazuo Tsubota. Isolation of multipotent neural crest derived stem cells from the adult mouse cornea. **Stem Cells** 24: 2714-2722, 2006.
26. Yasuyo Ieda, Jun Fujita, Masaki Ieda, Takashi Yagi, Hiroshi Kawada, Kiyoshi Ando, Keiichi Fukuda. G-CSF and HGF: Combination of vasculogenesis and angiogenesis synergistically improves recovery in murine hind limb ischemia. **J Mol Cell Cardiol** 42: 540-548, 2007.
27. Masaki Ieda, Hideaki Kanazawa, Yasuyo Ieda, Kensuke Kimura, Keisuke Matsumura, Yuichi Tomita, Satoshi Ogawa, Shinji Makino, Motoaki Sano, Keiichi Fukuda. Nerve growth factor is critical for cardiac sensory innervation and rescues

- neuropathy in diabetic hearts. **Circulation** 114: 2351-2363, 2006.
28. Masato Nagaoka, Uichi Koshimizu, Shinsuke Yuasa, Fumiyuki Hattori, Hao Chen, Tomofumi Tanaka, Masaru Okabe, Keiichi Fukuda & Toshihiro Akaike. E-cadherin protein-coated plates maintain pluripotent ES cells without colony formation. **PLoS ONE beta** 1: e15, 2006.
  29. Miyagawa S, Sawa Y, Fukuda K, Hisaka Y, Taketani S, Memon IA, Matsuda H. Angiogenic gene cell therapy using suicide gene system regulates the effect of angiogenesis in infarcted rat heart. **Transplantation** 81: 902-907, 2006.
  30. Yuichi Tomita, Shinji Makino, Daihiko Hakuno, Naoichiro Hattan, Kensuke Kimura, Shunichiro Miyoshi, Mitsushige Murata, Masaki Ieda, Keiichi Fukuda. Application of mesenchymal stem cell-derived cardiomyocytes as bio-pacemakers. **Med Biol Engineering Computing** 45: 209-220, 2007.
  31. Kazunari Higa, Shigeo Shinmura, Naoko Kato, Tetsuya Kawakita, Hideyuki Miyashita, Yuji Itabashi, Keiichi Fukuda, Jun Shimazaki, Kazuo Tsubota. Proliferation and differentiation of transplantable rabbit epithelial sheets engineered with or without an amniotic membrane carrier. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 48: 597-604, 2007.
  32. Horiba M, Kadomatsu K, Yasui K, Lee JK, Takenaka H, Sumida A, Kamiya K, Chen S, Sakuma S, Muramatsu T, Kodama I. Midkine Plays a Protective Role Against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury Through a Reduction of Apoptotic Reaction. **Circulation** 114: 1713-1720, 2006.
  33. Shimizu K, Ito A, Lee JK, Yoshida T, Miwa K, Ishiguro H, Numaguchi Y, Murohara T, Kodama I, Honda H. Construction of multilayered cardiomyocyte sheets using magnetite nanoparticles and magnetic force. **Biotechnol Bioeng** 96 (4): 803-809, 2007.
  34. Yanagi K, Takano M, Narazaki G, Uosaki H, Hoshio T, Ishii TM, Misaki T and Yamashita J. HCN3 and Cav3 ion channels confer automaticity of embryonic stem cell derived cardiomyocytes. **Stem Cell** 25: 2712-2719, 2007.
  35. Furukawa T, Kurokawa J. Regulation of cardiac ion channels via non-genomic action of sex steroid hormones: Implication for gender-difference in cardiac arrhythmias. **Pharmacol Therapeut** 115: 106-115, 2007.
  36. Tani Y, Miura D, Kurokawa J, Furukawa T. T75M-KCNJ2 mutation causing Andersen-Tawil syndrome enhances inward rectification by changing Mg<sup>2+</sup> sensitivity. **J Mol Cell Cardiol** 43: 187-196, 2007.
  37. Nakamura K, Katayama Y, Kusano K, Haraoka K, Tani Y, Nagase S, Moritsa H, Miura D, Fujimoto Y, Furukawa T, Ueda K, Aizawa Y, Kimura A, Kurachi Y, Ohe T. Anti-KCNH2 antibody-induced long QT syndrome? Novel acquired form of LQT syndrome? **J Amer Coll Cardiol** 50: 1808-1809, 2007.
  38. Nakamura H, Kurokawa J, Bai CX, Asada K, Xu J, Oren RV, Zhu ZI, Clancy CE, Isobe M, Furukawa T. Progesterone regulates cardiac repolarization through a

- nongenomic pathway: A in vitro patch-clamp and computational modeling study. **Circulation** 116: 2913-2922, 2007.
39. Yasuyo Ieda, Jun Fujita, Masaki Ieda, Takashi Yagi, Hiroshi Kawada, Kiyoshi Ando, Keiichi Fukuda. G-CSF and HGF: Combination of vasculogenesis and angiogenesis synergistically improves recovery in murine hind limb ischemia. **J Mol Cell Cardiol** 42: 540-548, 2007.
  40. Yuichi Tomita, Shinji Makino, Daihiko Hakuno, Naoichiro Hattan, Kensuke Kimura, Shunichiro Miyoshi, Mitsushige Murata, Masaki Ieda, Keiichi Fukuda. Application of mesenchymal stem cell-derived cardiomyocytes as bio-pacemakers. **Med Biol Engineering Computing** 45: 209-220, 2007.
  41. Kazunari Higa, Shigeo Shinmura, Naoko Kato, Tetsuya Kawakita, Hideyuki Miyashita, Yuji Itabashi, Keiichi Fukuda, Jun Shimazaki, Kazuo Tsubota. Proliferation and differentiation of transplantable rabbit epithelial sheets engineered with or without an amniotic membrane carrier. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 48: 597-604, 2007.
  42. Jin Endo, Motoaki Sano, Jun Fujita, Kentaro Hayashida, Shinsuke Yuasa, Naoki Aoyama, Yuji Takehara, Osamu Kato, Shinji Makino, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. BM-derived cells contribute to the pathogenesis of cardiac hypertrophy in response to pressure overload. **Circulation** 116: 1176-1184, 2007.
  43. Kensuke Kimura, Yumeko Tanabe-Hayashi, Shigetaka Noma, Keiichi Fukuda. Rapid Formation of Left Ventricular Giant Thrombus with Takotsubo Cardiomyopathy. **Circulation** 115: 620-621, 2007.
  44. Masaki Ieda, Hideaki Kanazawa, Kensuke Kimura, Fumiyuki Hattori, Yasuyo Ieda, Masahiko Taniguchi, Jong-Kook Lee, Itsuo Kodama, Keisuke Matsumura, Yuichi Tomita, Kouji Shimoda, Shinji Makino, Motoaki Sano, Satoshi Ogawa<sup>2</sup>, Keiichi Fukuda. Sema3a maintains normal heart rhythm through sympathetic innervation patterning. **Nature Medicine** 13: 604-612, 2007.
  45. Yasushi Morisawa, Shinichiro Takayama, Kazuhiko Okushi, Toshiyasu Nakamura, Keiichi Fukuda, Yoshihiro Arakawa, Hiroyasu Ikegami, Yoshiaki Toyama. Quantitation of neurotrophin mRNA in skeletal muscle: Changes during the process of peripheral nerve Regeneration. **J Musculoskeletal Res** 10: 1-10, 2007.
  46. Kensuke Kimura, MD Sung Han Yoon, Keiichi Fukuda, Tokuhiko Kimura, Kazushi Takahashi, Norihiro Suzuki, Akira Imai, Shigetaka Noma. Cardiac Bradykinesia in advanced Parkinson's disease. **Mov Disord** 22: 750-751, 2007.
  47. Haruko Kawaguchi-Manabe, Masaki Ieda, Kensuke Kimura, Tomohiro Manabe, Satoru Miyatake, Hideaki Kanazawa, Makoto Suematsu, Keiichi Fukuda. A new cardiac hypertrophic factor, neurotrophin-3, is paradoxically reduced in cardiac hypertrophy. **Life Sci** 2007 81: 385-392, 2007.
  48. Kensuke Kimura, Masaki Ieda, Hideaki Kanazawa, Takashi Yagi, Makoto Tsunoda,

- Shin-ichi Ninomiya, Hiroyuki Kurosawa, Kenji Yoshimi, Hideki Mochizuki, Kazuto Yamazaki, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Cardiac Sympathetic Rejuvenation: A Link between Nerve Function and Cardiac Hypertrophy. **Circ Res** 100: 1755-1764, 2007.
49. Hirotaka Yada, Mitsushige Murata, Kouji Shimoda, Shinsuke Yuasa, Haruko Kawaguchi, Masaki Ieda, Takeshi Adchi, Satoshi Ogawa, Keiichi Fukuda. Dominant negative suppression Rad leads to QT prolongation and causes ventricular arrhythmias via modulation of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in the heart. **Circ Res** 101: 69-77, 2007.
50. Takashi Kawakami, Hideaki Kanazawa, Toru Satoh, Masaki Ieda, Yasuyo Ieda, Kensuke Kimura, Hideki Mochizuki, Takashi Shimada, Chieko Yokoyama, Satoshi Ogawa, Tadashi Tanabe, Keiichi Fukuda. AAV-PGIS gene transfer improved hypoxia induced pulmonary hypertension in mice. **Biophys Biochem Res Comm** 363: 656-661, 2007.
51. IEDA Masaki, KANAZAWA Hideaki, KIMURA Kensuke, HATTORI Fumiyuki, IEDA Yasuyo, TANIGUCHI Masahiko, LEE Jong-Kook, MATSUMURA Keisuke, TOMITA Yuichi, MIYOSHI Shunichiro, SHIMODA Kouji, MAKINO Shinji, SANO Motoaki, KODAMA Itsuo, OGAWA Satoshi, FUKUDA Keiichi: Sama3a maintains normal heart rhythm through sympathetic innervation patterning. **Nature Medicine** 13 (5): 604-612, 2007.
52. ZHANG Liyan, SATO Yoko, HESSA Tara, VON Heijne Gunnar, LEE Jong-Kook, KODAMA Itsuo, SAKAGUCHI Masao, UOZUMI Nobuyuki: Contribution of hydrophobic and electrostatic interactions to the membrane integration of the Shaker K<sup>+</sup> channel voltage sensor domain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA** 104 (20): 8263-8268, 2007.
53. SHI Rong-qian, LEE Jong-Kook, HAYASHI Yoshitaka, TAKEUCHI Yoko, KAMBE Fukushi, FUTAKI Sugiko, SEO Hisao, MURATA Yoshiharu, KODAMA Itsuo: Long-term amiodarone treatment causes cardioselective hypothyroid-like alteration in gene expression profile. **European Journal of Pharmacology** 578: 270-278, 2008.

〈著書・総説〉

1. 古川哲史. チャネル病 (前篇) **Jap J Electrocardiol** 25 (1): 13-25, 2005.
2. 古川哲史. チャネル病 (後篇) **Jap J Electrocardiol** 25 (2): 141-150, 2005.
3. 黒川洵子, 古川哲史. QT 延長症候群におけるカリウムイオンチャネルタンパク修飾の関与. **日本薬理学会誌** 126: 273-279, 2005.
4. 古川哲史, 白長喜, 黒川洵子. QT 延長症候群における不整脈発作の男女差. **循環器専門医** 13: 271-274, 2005.
5. 古川哲史. 遺伝性不整脈の診断と発生機構: 心臓チャネル病の発生機構、特に膜蛋白移送障害. **最新医学** 60: 2246-2253, 2005.
6. 古川哲史. 不整脈の遺伝子診断. **予防医学事典** pp246-248、朝倉書店、2005.
7. Masaki Ieda, Keiichi Fukuda. Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic

- innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression. Yoichi Mizukami and Tomoko Ohkusa. **Molecular mechanism of heart disease** 131-148, 2005.
8. 李 鍾国. 不整脈の遺伝子・細胞治療. (不整脈研究の新たな展開－混乱からの再出発－ 児玉逸雄編). **Current Therapy** 23 (3) : 21-26, 2005.
  9. 李 鍾国. 「バイオペースメーカー」の創生. **ICU と OCU** 29 (7) : 547-552, 2005.
  10. 李 鍾国. 不整脈における分子機構：不整脈病態におけるゲノミクス. **最新医学** 60 (10) : 2286-2293, 2005.
  11. Hiroyuki Yamagishi and Deepak Srivastava. Molecular mechanisms regulating tissue-specific expression of Tbx1. **Cardiovascular Development and Congenital Malformations (Molecular and Genetic Mechanisms)** Artman M, Benson DW, Srivastava D, Nakazawa M, eds. **Blackwell** pp128-131, 2005.
  12. 山岸敬幸, 古道一樹. 心臓の発生学. **周産期医学** 35 (8) : 1024-1029, 2005.
  13. 山岸敬幸. 21世紀の心臓大血管発生研究－From genes to morphology－. **日本小児循環器学会雑誌** 21 (5) : 537-544, 2005.
  14. 山岸敬幸, 荒巻恵. 先天性心疾患発生と遺伝子異常の研究はどこまでわかってきたのですか？ **小児内科** 37 (12) : 1747-1752, 2005.
  15. 山岸敬幸, 山岸千尋. 二次心臓形成領域 (secondary heart field) **Annual Review 循環器 2006** 矢崎義雄, 山口徹, 高本眞一. 中澤誠編, 中外医学社 pp36-43, 2006.
  16. 古川哲史. 突然死の性差 (前編) 研究の現状. **性差と医療** 3 (11) : 61-64, 2006.
  17. 古川哲史. 突然死の性差 (後編) 治療. **性差と医療** 3 (12) : 99-101, 2006.
  18. 山岸敬幸, 山岸千尋. Neural Crest, Anterior Heart Field と心臓発生・先天性心疾患. **分子心血管病** 7 : 138-146, 2006.
  19. 山岸敬幸. 原始心筒の発生. **心臓血管発生研究会編：心臓血管発生研究会テキスト** 佐々木印刷, 東京. pp19-25, 2006.
  20. 前田潤, 山岸敬幸. 心室の分化. **心臓血管発生研究会編：心臓血管発生研究会テキスト** 佐々木印刷, 東京 pp27-34, 2006.
  21. 山岸敬幸, 山岸千尋. 染色 22q11.2 欠失症候群. **循環器科** 60 : 409-417, 2006.
  22. 荒巻恵, 山岸敬幸. 遺伝子診断に基づく先天性心疾患へのアプローチは？ 五十嵐隆, 石井正浩, 滝田順子, 平岩幹男, 水口雅, 横田俊平, 横谷進, 渡辺とよ子編 : **EBM 小児疾患の治療** 中外医学社, 東京 pp48-54, 2007.
  23. 古川哲史, 黒川洵子. 5章 性ホルモンとイオン電流 **In : QT 間隔の診かた・考えかた**. 有田 眞 (監), 犀川哲典, 小野克重 (編) 医学書院、東京 59-74, 2007.
  24. 古川哲史, 黒川洵子. II-5章 イオンチャネルの構造と不整脈の分子医学 **In : 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学** 山岸敬幸、白石公 (編) メジカルビュー社、東京 188-194, 2007.
  25. 李 鍾国. 再生心筋を用いた徐脈性不整脈治療. **分子心血管病** 6. 東京 : 先端医学社, 42-47, 2007.
  26. 李 鍾国, 児玉逸雄. Stem cell therapy－房室結節の修飾, 病的心房筋への細胞治療の展望－. 小川 聡 (企画・構成). **特集：心房細動の best strategy. Heart View.**

- 大阪・東京：メジカルレビュー社，128-133，2007.
27. 李 鍾国. 徐脈性不整脈に対する細胞治療－「バイオペースメーカー」は可能か？. 第15回頻拍症カンファレンス. **心臓** 39 (11) : 1028-1031, 2007.
  28. 李 鍾国. バイオペースメーカー. **Annual Review 2008 循環器**. 東京：中外医学社，35-41，2008.
  29. 山岸敬幸. 先天性心疾患の理解を深める Molecular Embryology. **日本小児循環器学会雑誌** 23 ; 364-372, 2007.
  30. Yamagishi H, Uchida K, Aramaki M, Mikoshiba K, Ito E, Kodo K, Yamagishi C. Essential role of intracellular calcium signaling in the cardiac development. **In: Future aspect of medical sciences and education** (eds) Nadal-Ginard B, Takakura K, IREIIMS, Tokyo, p.26-28, 2007.
  31. Maeda J, Yamagishi H, Tsuchihashi T, Olson EN, Srivastava D. Hand genes in the mammalian heart chamber formation. **In: Future aspect of medical sciences and education** (eds) Nadal-Ginard B, Takakura K, IREIIMS, Tokyo, p. 29-31, 2007.
  32. Matsuoka R, Minamisawa S, Akimoto K, Ichida F, Ohta Y, Ogata S, Ono Y, Oyama K, Kuroe K, Kosaka K, Satomi G, Joo K, Seguchi M, Takahashi E, Nakagawa M, Haneda N, Baba K, Fukushige J, Furutani Y, Maeda J, Murai T, Mori K, Mori K, Yoshinaga M, Yamagishi H, Ando M. Strong association between single-gene etiology and the intrauterine environment. **In: Future aspect of medical sciences and education** (eds) Nadal-Ginard B, Takakura K, IREIIMS, Tokyo, p. 151-154, 2007.
  33. 山岸敬幸, 林拓也. 先天性心疾患の画像診断・病態・治療：①Fallot 四徴症. **小児科** 48 ; 1451-1459, 2007.
  34. 山岸敬幸, 仲澤麻紀, 古道一樹. 発生・形態形成と機能. **周生期循環異常** メジカルレビュー社 p. 16-29, 2007.
  35. 前田潤, 山岸敬幸. 先天性心疾患の画像診断・病態・治療：②大動脈縮窄症. **小児科** 48 ; 1755-1760, 2007.
  36. 古道一樹, 山岸敬幸. 先天性心疾患の画像診断・病態・治療：③内臓心房錯位症候群. **小児科** 48 ; 1867-1874, 2007.
  37. 山岸敬幸 心臓大血管の発生（概説） 山岸敬幸, 白石公編 **先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学** メジカルレビュー社 東京 p. 12-17, 2007.
  38. 荒巻恵, 山岸敬幸 発生にかかわる分子 山岸敬幸, 白石公編 **先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学** メジカルレビュー社 東京 p. 40-43, 2007.
  39. 山岸敬幸, 山岸千尋 トピックス マウスを用いた細胞系譜解析法 山岸敬幸, 白石公編 **先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学** メジカルレビュー社 東京 p. 50-51, 2007.
  40. 前田潤, 山岸敬幸 左右心室形成とその異常 山岸敬幸, 白石公編 **先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学** メジカルレビュー社 東京 p. 100-105, 2007.
  41. 古道一樹, 山岸敬幸, 白石公 心房・心室中隔の形成とその異常 山岸敬幸, 白石公



- 編 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学 メジカルビュー社 東京 p. 123-130, 2007.
42. 古道一樹、山岸敬幸 トピックス 心房・心室中隔欠損の原因候補遺伝子 山岸敬幸、白石公編 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学 メジカルビュー社 東京 p. 130, 2007.
43. 山岸敬幸 流出路の発生とその異常 山岸敬幸、白石公編 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学 メジカルビュー社 東京 p. 131-139, 2007.
44. 山岸敬幸、山岸千尋 トピックス 二次心臓形成領域 山岸敬幸、白石公編 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学 メジカルビュー社 東京 p. 140-142, 2007.
45. 内田敬子、山岸敬幸 大動脈弓の発生とその異常 山岸敬幸、白石公編 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学 メジカルビュー社 東京 p. 143-150, 2007.
46. 土橋隆俊、山岸敬幸 半月弁の発生と弁形成の分子機構 山岸敬幸、白石公編 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学 メジカルビュー社 東京 p. 151-157, 2007.
47. 山元康敏、白石公、浅妻右子、山岸敬幸 肺動脈の分子医学 山岸敬幸、白石公編 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学 メジカルビュー社 東京 p. 163-172, 2007.
48. 大木寛生、山岸敬幸 先天性心疾患を合併する染色体異常・奇形症候群 山岸敬幸、白石公編 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学 メジカルビュー社 東京 p. 203-219, 2007.