

Thu. Jul 7, 2016

第B会場

ミニシンポジウム

ミニシンポジウム1 (MIS01)

小児循環器領域における iPS細胞を用いた研究の現状
座長:小垣 慈豊 (大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学小児科学)
南沢 亨 (東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座)

5:30 PM - 6:30 PM 第B会場 (天空 センター)

[MIS01-01] iPS細胞を用いた肺動脈性肺高血圧症の研究
～現状と課題そして将来への展望～○石田 秀和, 小垣 滋豊, 高橋 邦彦, 成田 淳, 那波 伸敏,
馬殿 洋樹, 桂木 慎一, 北畠 康司, 大藁 恵一 (大阪大
学大学院医学系研究科 小児科学)

5:30 PM - 6:30 PM

[MIS01-02] 小児循環器領域における ips細胞を用いた研究
の現状「心筋症」

○廣野 恵一 (富山大学医学部 小児科)

5:30 PM - 6:30 PM

[MIS01-03] iPS細胞疾患モデルを用いたガンマグロブリン
不応川崎病の病態解明○池田 和幸¹, 天久 朝廷², 野宮 唯², 中村 正裕², 前
伸一², 松井 敏², 朽津 有紀¹, 鈴木 千夏¹, 岡本 亜希子¹, 吉岡 綾子¹, 八幡 倫代¹, 渡辺 亮², 沖田 圭介², 曾根
正勝³, 長船 健二², 濱岡 建城¹ (1.京都府立医科大学
大学院 医学研究科 小児循環器・腎臓学, 2.京都大学i
PS細胞研究所, 3.京都大学大学院 医学研究科 糖尿
病・内分泌・栄養内科学)

5:30 PM - 6:30 PM

[MIS01-04] ヒト iPS細胞由来心筋細胞の電気生理解析

○勝部 康弘¹, 羽山 恵美子², 古谷 喜幸², 中西 敏雄², 朴
仁三², 小川 俊一¹ (1.日本医科大学 小児科, 2.東京女
子医科大学 循環器小児科)

5:30 PM - 6:30 PM

第D会場

ミニシンポジウム

ミニシンポジウム2 (MIS02)

学校心臓検診ガイドラインの解説

座長:

住友 直方 (埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科)

10:20 AM - 11:20 AM 第D会場 (オーロラ イースト)

[MIS02-01] 『学校心臓検診のガイドライン』の解説: 先天
性心疾患の管理基準

○堀米 仁志 (筑波大学医学医療系 小児内科)

10:20 AM - 11:20 AM

[MIS02-02] 1次検診、2次検診抽出基準

○泉田 直己 (曙町クリニック)

10:20 AM - 11:20 AM

[MIS02-03] 不整脈管理基準について

○牛ノ濱 大也 (大濠こどもクリニック)

10:20 AM - 11:20 AM

[MIS02-04] 日本の学校心臓検診の現状と問題点

○住友 直方 (埼玉医科大学国際医療センター 小児心
臓科)

10:20 AM - 11:20 AM

ミニシンポジウム

ミニシンポジウム1 (MIS01)

小児循環器領域における iPS細胞を用いた研究の現状

座長:

小垣 慈豊 (大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学小児科学)

南沢 亨 (東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座)

Thu. Jul 7, 2016 5:30 PM - 6:30 PM 第B会場 (天空 センター)

MIS01-01~MIS01-04

[MIS01-01] iPS細胞を用いた肺動脈性肺高血圧症の研究 ～現状と課題そして将来への展望～

○石田 秀和, 小垣 慈豊, 高橋 邦彦, 成田 淳, 那波 伸敏, 馬殿 洋樹, 桂木 慎一, 北畠 康司, 大藁 恵一
(大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)

5:30 PM - 6:30 PM

[MIS01-02] 小児循環器領域における iPS細胞を用いた研究の現状「心筋症」

○廣野 恵一 (富山大学医学部 小児科)

5:30 PM - 6:30 PM

[MIS01-03] iPS細胞疾患モデルを用いたガンマグロブリン不応川崎病の病態解明

○池田 和幸¹, 天久 朝廷², 野宮 唯², 中村 正裕², 前 伸一², 松井 敏², 朽津 有紀¹, 鈴木 千夏¹, 岡本 亜希子¹, 吉岡 綾子¹, 八幡 倫代¹, 渡辺 亮², 沖田 圭介², 曾根 正勝³, 長船 健二², 濱岡 建城¹ (1.京都府立医科大学大学院 医学研究科 小児循環器・腎臓学, 2.京都大学iPS細胞研究所, 3.京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学)

5:30 PM - 6:30 PM

[MIS01-04] ヒト iPS細胞由来心筋細胞の電気生理学解析

○勝部 康弘¹, 羽山 恵美子², 古谷 喜幸², 中西 敏雄², 朴 仁三², 小川 俊一¹ (1.日本医科大学 小児科, 2.東京女子医科大学 循環器小児科)

5:30 PM - 6:30 PM

5:30 PM - 6:30 PM (Thu. Jul 7, 2016 5:30 PM - 6:30 PM 第B会場)

[MIS01-01] iPS細胞を用いた肺動脈性肺高血圧症の研究 ～現状と課題そして将来への展望～

○石田 秀和, 小垣 滋豊, 高橋 邦彦, 成田 淳, 那波 伸敏, 馬殿 洋樹, 桂木 慎一, 北畠 康司, 大藁 恵一 (大阪大学大学院医学系研究科 小児科学)

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、近年様々な治療薬が利用可能であるが、依然5年生存率70%の難治性疾患である。PAH患者では肺小動脈において、中膜肥厚や内膜増殖に伴う内腔の狭小化が観察されるが、この病態には、血管内皮細胞の機能異常とそれに伴う血管平滑筋細胞の異常増殖が関与しており、一部の患者ではいくつかの遺伝子変異が指摘されているものの、肺血管特異的に内皮/平滑筋細胞の機能異常を引き起こすメカニズムについて未だ詳細は不明である。そこで近年、疾患特異的 iPS細胞を用いた病態研究の進展が期待されている。しかし、これまでも PAH患者由来 iPS細胞を用いた in vitroでの病態解明は試みられてきたが、現段階ではまだいくつかの大きな問題がある。その一つとして、肺血管細胞の特異的マーカーが存在しないことが挙げられる。すなわち、iPS細胞を血管内皮/平滑筋細胞へ分化誘導することは可能であるが、現状では混在する体血管と肺血管細胞を区別することができないため、真の結果がマスクされている可能性がある。現在我々は、微量RNAを用いた網羅的発現プロファイリングによる肺血管細胞特異的マーカーの探索を行っており、それについて紹介したい。

一方、先天性心疾患を伴うダウン症候群患者において肺血管病変の進行が早いことは、よく知られているが、その原因も未だ詳細は不明である。我々は、ダウン症候群患者由来 iPS細胞を確立しており、肺血管特異的ではないものの、血管内皮/平滑筋細胞に分化誘導することで、21トリソミーを持つ血管細胞の生理学的な機能特性の解析を試みており、それについても概説したい。

今後もし、有用な肺血管細胞マーカーが同定できれば、iPS細胞から患者特異的肺動脈内皮/平滑筋細胞を単離・培養することが可能となり、PAHの病態解明や創薬に役立つだけでなく、既存の肺高血圧症治療薬に対する細胞反応性を in vitroで確認することで、患者一人ひとりに合わせたテーラーメイド医療の発展も期待できる。

5:30 PM - 6:30 PM (Thu. Jul 7, 2016 5:30 PM - 6:30 PM 第B会場)

[MIS01-02] 小児循環器領域における iPS細胞を用いた研究の現状「心筋症」

○廣野 恵一 (富山大学医学部 小児科)

心筋緻密化障害は、心室壁の過剰な網目状の肉柱形成と深い間隙を特徴とした心筋症で、典型例は新生児期に心不全のため死亡し、心移植の対象になっている疾患である。心筋緻密化障害の原因として、胎生初期のスポンジ状の胎児心筋が遺残し、心筋緻密層が低形成になるためと仮定されているが、その機序はいまだに立証されておらず、胎生期の心筋の発達機序を解明する上でも、注目されている。さらに、国内外を通じて系統的な臨床遺伝学的研究はなされておらず、網羅的な遺伝子異常スクリーニングの報告もなく、関連遺伝子の機能解析の報告もない。

我々は、心筋緻密化障害患者に次世代シーケンサーを用いて心筋発生と心筋症および致死性不整脈にかかわる遺伝子に関して網羅的解析を行った。さらに、患者由来の iPS細胞から誘導した心筋細胞を用いて、誘導過程におけるトランスクリプトーム解析を行った。また、患者 iPS細胞由来心筋細胞での細胞構造や細胞内カルシウム動態の解析を行った。

iPS細胞を用いた本研究では、患者試料から iPS細胞を樹立させることで、研究上のネックであった生体標本における機能解析が容易に行えるようになり、心筋緻密化障害を含めた心筋症に関与する遺伝子の網羅的解析および機能解析が初めて可能になったと考えられる。また、これらの実験は全過程が体外で進行するため、患者ある

いはモデル動物を標本とする従来型の研究アプローチに比べて倫理および安全上の問題も少ない。しかし、in vitroの実験系であり心筋症のiPS細胞による研究においても課題もまだまだ多い。だが、本研究系は心筋緻密化障害のみならず、遺伝性心疾患全体の発症機序および治療方法に関する研究を飛躍的に促進し、多くの遺伝性の重症心疾患患者の治療に道を拓くことが期待される。

5:30 PM - 6:30 PM (Thu. Jul 7, 2016 5:30 PM - 6:30 PM 第B会場)

[MIS01-03] iPS細胞疾患モデルを用いたガンマグロブリン不応川崎病の病態解明

○池田 和幸¹, 天久 朝廷², 野宮 唯², 中村 正裕², 前 伸一², 松井 敏², 朽津 有紀¹, 鈴木 千夏¹, 岡本 亜希子¹, 吉岡 綾子¹, 八幡 倫代¹, 渡辺 亮², 沖田 圭介², 曾根 正勝³, 長船 健二², 濱岡 建城¹ (1.京都府立医科大学大学院 医学研究科 小児循環器・腎臓学, 2.京都大学iPS細胞研究所, 3.京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学)

【目的】

本研究では、iPS細胞技術を用いて、川崎病におけるガンマグロブリン静注療法（IVIG）不応の病態解明を目的とする。

【方法】

川崎病患者 IVIG反応例2例および IVIG不応例2例から皮膚線維芽細胞あるいは末梢血 T細胞を採取し、エピソードマーカーを用いて初期化6因子を導入し iPS細胞を樹立した。樹立された iPS細胞から血管内皮細胞（ECs）への分化誘導は既報のプロトコルを用いた。RNA-sequencing (RNA-seq)解析を用いて、誘導した ECsの遺伝子発現解析を行った。

【結果】

RNA-seq解析では、健常コントロール iPS細胞由来 ECs 7例（健常コントロール群）、IVIG反応例由来 ECs 2例（IVIG responder群）、IVIG不応例由来 ECs 2例 (IVIG non-responder群)を対象とし、健常コントロール群対 IVIG non-responder群、IVIG responder群対 IVIG non-responder群で比較検討を行った。

Gene ontology(GO)解析では、白血球の動員や遊走に関連する受容体遺伝子が IVIG responder群に比較して IVIG non-responder群で有意に高発現であることが示された。Pathway解析では、IVIG non-responder群と有意に相関がある cytokine-cytokine receptor interaction pathwayにおいて同じ受容体遺伝子が up-regulateしていた。主成分分析（PCA解析）では、健常コントロール群、IVIG responder群、IVIG non-responder群とそれぞれ独立した分布を示しており、3群とも異なった遺伝子発現の特徴を有していた。GSEA解析では、過去のデータベースに登録されている IL-6関連遺伝子群が IVIG responder群に比較して IVIG non-responder群において高発現であることが示された。

【結論】

IVIG不応川崎病症例において、血清 IL-6の高値は既に報告されていることから、ECsにおける IL-6関連遺伝子群の発現の上昇は、IVIG不応の病態に関連している可能性が示唆された。また、IVIG不応の病態や川崎病の重症度に関連する可能性のある受容体遺伝子が同定された。

(793.5文字)

5:30 PM - 6:30 PM (Thu. Jul 7, 2016 5:30 PM - 6:30 PM 第B会場)

[MIS01-04] ヒト iPS細胞由来心筋細胞の電気生理学解析

○勝部 康弘¹, 羽山 恵美子², 古谷 喜幸², 中西 敏雄², 朴 仁三², 小川 俊一¹ (1.日本医科大学 小児科, 2.東京女子医科大学 循環器小児科)

[背景]心臓の電気生理学的研究、不整脈研究は従来ヒト以外の生物種を用いるか、ヒトイオンチャネル遺伝子を心筋以外の細胞株に発現させて行われてきたが、これらの方法はヒト心筋細胞とは異なる環境下での検討であることが課題として指摘されてきた。ヒト i P S 細胞から誘導した心筋細胞の樹立により、この問題の克服が期待される。L Q Tをはじめとする不整脈のモデルとして i P S 細胞を応用した報告が散見される。[目的]正常のヒト i P S 細胞細胞から分化誘導した心筋細胞をパッチクランプ法により電気生理学的特性を検討し、その応用性を検討すること。[方法]健常者のヒト i P S 細胞から心臓細胞へ分化誘導された10日目の拍動した細胞塊を酵素処理により単細胞に分離し、ガラスカバーの上でさらに7日培養したのちパッチクランプ法により各種電流を測定した。[結果]内向き電流としてL型Ca²⁺電流、Na⁺電流を記録した。それぞれの電流密度は8.6pA/pF、120pA/pFと比較的大きなものであった。一方、外向き電流として一過性外向き電流が記録されたが、その電流密度は正常ヒト心筋細胞または他の動物種と比較し著しく小さいものであった。交感神経アゴニストのイソプロテレノールならびに、副交感神経アゴニストのカルバコールに対するCa²⁺電流の応答は非常に良好であった。[まとめ]現時点で検討したチャネル電流は限られているが、ヒト i P S 細胞から分化誘導した心筋細胞は正常ヒト心筋細胞の特性を獲得している可能性が示唆された。しかし発現しているイオンチャネルの中には一過性外向き電流のように電流の小さなものも見られた。また、細胞塊には結節型、心房型、心室型が混在している可能性もあり今後のさらなる検討が必要である。

ミニシンポジウム

ミニシンポジウム2 (MIS02)

学校心臓検診ガイドラインの解説

座長:

住友 直方 (埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科)

Thu. Jul 7, 2016 10:20 AM - 11:20 AM 第D会場 (オーロラ イースト)

MIS02-01~MIS02-04

[MIS02-01] 『学校心臓検診のガイドライン』の解説：先天性心疾患の管理基準

○堀米 仁志 (筑波大学医学医療系 小児内科)

10:20 AM - 11:20 AM

[MIS02-02] 1次検診、2次検診抽出基準

○泉田 直己 (曙町クリニック)

10:20 AM - 11:20 AM

[MIS02-03] 不整脈管理基準について

○牛ノ濱 大也 (大濠こどもクリニック)

10:20 AM - 11:20 AM

[MIS02-04] 日本の学校心臓検診の現状と問題点

○住友 直方 (埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科)

10:20 AM - 11:20 AM

10:20 AM - 11:20 AM (Thu. Jul 7, 2016 10:20 AM - 11:20 AM 第D会場)

[MIS02-01] 『学校心臓検診のガイドライン』の解説：先天性心疾患の管理基準

○堀米 仁志（筑波大学医学医療系 小児内科）

2014～2015年度日本小児循環器学会・日本循環器学会合同研究班により、『学校心臓検診のガイドライン』が策定された。その各論のなかで、先天性心疾患は下記の3疾患領域に分けられ、それぞれ以下の1)-6)に沿って指針が記載されている。1) 疾患概念、2) 1次検診抽出基準、3) 2次以降の検診に必要な診察・検査項目、4) 管理指導区分決定のための取り扱い、5) 管理指導区分の条件と観察間隔、6) 文献。【疾患領域ごとの指針】1. 左右短絡性心疾患：心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管開存症、房室中隔欠損症が取り上げられているが、後3者が学校検診で初めて診断されることはまれである。治療前や肺高血圧を伴う場合を除けば運動制限はほとんど不要である。2. 右左短絡性心疾患：代表的疾患として Fallot四徴症、完全大血管転位症が取り上げられている。両者とも術後例が対象となるため、術後遺残病変の評価項目や、その程度に応じた管理区分の目安が示されている。また、Fontan術後患者においては、適切な運動トレーニングであればリスクは高くなく、運動能力やQOLを高める効果を期待できることから、不必要な運動制限を行わず、個々に管理指針を決めることが重要である。チアノーゼ残存例の管理指針も示されている。3. 弁疾患、大動脈縮窄症、Marfan症候群：日本小児循環器学会「先天性心疾患の学校生活管理指導指針ガイドライン（2012年改訂版）」に沿っている。大動脈弁、肺動脈弁、僧帽弁、三尖弁それぞれの狭窄・閉鎖不全のグレードに基づいた管理指針が示されている。大動脈縮窄についても同様である。以上の3領域に加えて、院外心停止の原因として重要な冠動脈起始異常の管理指針も記載された。【まとめ】複雑心奇形術後例の増加に伴い、先天性心疾患児の学校生活管理の重要性が増している。本ガイドラインに基づいた標準的な検診が普及し、学童のQOL向上と突然死の予防に役立つことが期待される。

10:20 AM - 11:20 AM (Thu. Jul 7, 2016 10:20 AM - 11:20 AM 第D会場)

[MIS02-02] 1次検診、2次検診抽出基準

○泉田 直己（曙町クリニック）

心臓検診では、様々なガイドラインが策定されている。今回は、1次、2次検診の抽出基準について紹介する。

a) 1次検診の抽出基準

1次検診では、心臓病調査票、心電図検査、場合により心音図検査が行われており、抽出基準を定めている。心臓病調査票では、病歴、心疾患に関係ある自覚症状の有無や家族歴の把握、さらに学校医、養護教諭からの情報を踏まえて判定する。川崎病や先天性心疾患ですでに医療機関で管理されているもの以外、医療機関で管理されていない心疾患例、調査票単独での情報あるいは心電図心音図所見を合わせた情報から心疾患が疑われる場合には、2次以降の検診の対象者として抽出する。

心電図所見では、重篤な心疾患や不整脈が疑われる所見の場合には、速やかに専門医療機関を紹介する。その他の心電図所見の判定については、「学校心臓検診二次検診対象者抽出のガイドライン、～一次検診の心電図所見から～、日小循環誌、2006; 22: 503-513」が参考にされる。

心音図の判定の際には、1.有意な収縮期雑音、2.拡張期雑音、3.連続性雑音、4.異常心音に留意し、該当する所見が認められた場合には抽出する。

b) 2次以降の検診の抽出基準

2次検診は、1次検診での抽出例について実施される。2次検診の際に行われる検査は、検診システムの中では、専門医の診察、12誘導心電図、運動負荷心電図、心エー図検査が多いが、このほか必要に応じて専門医療機関に依頼して、ホルター心電図検査などの検査が行われる。専門医の診察による情報（心雑音、血圧、体格、症状の詳細な病歴など）と他の検査からの情報は、総合的に判断される。2次検診以降の判定は、「先天性心疾患の

学校生活管理指導指針ガイドライン（2012年改訂版）」、「基礎疾患を認めない不整脈の管理基準(2013年改訂)」、「川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン（2013年改訂版）」などに従って行われる。今後も、質の良い検診のために関連ガイドラインの充実が望まれる。

10:20 AM - 11:20 AM (Thu. Jul 7, 2016 10:20 AM - 11:20 AM 第D会場)

[MIS02-03] 不整脈管理基準について

○牛ノ濱 大也（大濠こどもクリニック）

学校心臓検診では、学校保健安全法施行規則（第7条6項）により心電図検査を行うことが明記されている。1次検診（学校）ではアンケート調査に基づく問診、診察のほか、検査として心電図が行われ、1次検診の結果、詳細な確認が必要と判断された児童・生徒が2次検診に進むことになる。2次検診は、1次検診で抽出された児童・生徒が専門医療機関を受診する必要があるか否かを、日頃循環器科診療を行っている医師を中心に個々の児童生徒に対し行う検診であると考えられる。しかしながら地域によっては1時検診の結果を持って直接医療機関を受診するところもあり、1次検診以降の進め方には地域差がある。よって、1次検診判定基準と管理、医療機関受診後を含む2次検診以降の判定基準と管理に分けて表した。上室期外収縮、上室頻拍、WPW症候群（心室早期興奮を示すもの）、心房粗動、心房細動、接合部調律（頻拍）、心室期外収縮、心室副収縮、促進心室固有調律、単形性非持続性心室頻拍、単形性持続性心室頻拍、多形性心室頻拍、完全右脚ブロック、完全左脚ブロック、洞結節機能不全症候群(洞不全症候群)、房室ブロック、QT延長症候群、Brugada症候群に分けて示している。今回のガイドラインでは以前は器質的心疾患が合併していなければ管理不要としていた無症候性WPWをE可とし管理継続することとしたこと、QT延長症候群、Brugada症候群にも言及し、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍の可能性のある多形性心室頻拍にまで判定基準、管理基準を設けたことが特徴である。

10:20 AM - 11:20 AM (Thu. Jul 7, 2016 10:20 AM - 11:20 AM 第D会場)

[MIS02-04] 日本の学校心臓検診の現状と問題点

○住友 直方（埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科）

【はじめに】学校心臓検診は、日本小児循環器学会、心電図判定委員会、学校検診委員会が方法の検討、判読基準、抽出基準、管理基準を定めるとともに、厚生労働省、文部科学省、学校保健会とともに法整備を行い、築き上げてきたシステムである。この成果により、学童の突然死予防など確実に成果が上がっている。

【学校心臓検診の目的】1)心疾患の発見や早期診断をすること、2)心疾患をもつ児童生徒に適切な治療を受けさせるように指示すること、3)心疾患児に日常生活の適切な指導を行い児童生徒のQOLを高め、生涯を通じてできるだけ健康な生活を送ることができるように児童生徒を援助すること、4)心臓突然死を予防すること、5)心臓検診を通して児童生徒に心疾患などに関する健康教育をすることなどである。このためには、1)正しい診断を基に管理指導区分を定め、2)医療や経過観察を必要とする症例を発見し、適切に治療や経過観察を受けるよう指導するなどが必要である。

【全国の学校心臓検診の現状】平成25年度日本学校保健会「学校生活における健康管理に関する調査」では現在1次検診で心電図を判読した医師は、小児科医が約3割、内科医が44%～68%であった。またこの割合は地域により大きな差があることがわかった。また1次検診に用いる心電図は12誘導心電図60.1%、省略4誘導心電図36.0%であり、12誘導心電図を県内70%以上の学校で施行しているのは全体で22県、省略4誘導心電図を県内70%以上

の学校で施行しているのは3府県であった。平成24年度の学校心臓検診において2次検査以降への要精検者の割合は全体で3.4%であったが、12誘導心電図施行が3割未満の地域では7割以上の地域と比較して有意に要精検の割合が高く、また要管理の割合も高い傾向にあった。

心臓検診判定委員会について都道府県教育委員会では52.3%は把握しておらず、また27.3%で心臓判定委員会は開催しておらず、他の委員会で代用していた。市区町村教育委員会も同様に、各々56.6%、30.3%であり、各学校に任されていることが多かった。

【学校生活管理指導表】学校心臓検診で異常（病気）が見つかった場合、またすでに診断、治療を受けている場合に、学校での生活管理の指標を示し、学校生活を適切に送ることができるよう学校に提示するものである。平成14年に「心臓病管理指導表」「腎臓病管理指導表」が「学校生活管理指導表」として一本化され平成20年、平成21年に学習指導要領が改訂されたため、平成23年に学校生活管理指導表が改訂された。学校生活管理指導表は心臓疾患の児童生徒では87.5%と多くの学校で使われていた。

【結語】今後学校心臓検診ガイドラインを用いて学校心臓検診全体の質を向上させること、検診システムからどのような疾患の突然死予防が可能となっているのか、さらに改善するためにはどのような基準が必要かなどを検討して行く必要がある。