

Sat. Jul 7, 2018

第2会場

会長要望演題

会長要望演題06 (III-YB06)

Bench-to-Bedside in Pediatric Cardiology

座長: 栄徳 隆裕 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 小児医科学
循環器グループ)

座長: 前田 潤 (慶應義塾大学医学部 小児科)

1:00 PM - 1:50 PM 第2会場 (301)

[III-YB06-01] 新しいブタ拡張型心筋症モデルの開発と心臓
内幹細胞治療の効果検証 ～大型動物実験から
ヒト第1相臨床試験へ～

○平井 健太¹, 大月 審一¹, 馬場 健児¹, 近藤 麻衣子¹,
栗田 佳彦¹, 福嶋 遥佑¹, 重光 祐輔¹, 原 真祐子¹,
後藤 拓弥², 逢坂 大樹², 王 英正³ (1.岡山大学病院
小児循環器科, 2.岡山大学病院 心臓血管外科,
3.岡山大学病院 新医療研究開発センター 再生医療
部)

[III-YB06-02] 拡張型心筋症に対する再生誘導創薬を用いた
新たな治療法の開発

○木戸 高志, 上野 高義, 宮川 繁, 戸田 宏一, 倉谷 徹,
澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外
科)

[III-YB06-03] 心筋緻密化障害における遺伝子・表現型相関

○廣野 恵一¹, 畑 由紀子², 寶田 真也¹, 岡部 真子¹,
宮尾 成明¹, 齋藤 和由¹, 小澤 綾佳¹, 西田 尚樹²,
市田 路子¹ (1.富山大学 医学部 小児科, 2.富山大
学 医学部 法医学)

[III-YB06-04] 超高耐圧バルーンを用いたステントの裂開(
unzip)と今後の展望

○藤本 一途¹, 藤井 隆成², 簗 義仁², 樽井 俊², 宮原
義典², 石野 幸三², 富田 英² (1.国立循環器病研究
センター 小児循環器科, 2.昭和大学病院 小児循環
器・成人先天性心疾患センター)

[III-YB06-05] 再生型人工血管バイオチューブの小児外科へ
の応用をめざして: 小口径動脈バイパスの可
能性

○中山 泰秀, 古越 真耶, 巽 英介 (国立循環器病研
究センター研究所 人工臓器部)

会長要望演題

会長要望演題06 (III-YB06)

Bench-to-Bedside in Pediatric Cardiology

座長:栄徳 隆裕 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 小児医科学 循環器グループ)

座長:前田 潤 (慶應義塾大学医学部 小児科)

Sat. Jul 7, 2018 1:00 PM - 1:50 PM 第2会場 (301)

[III-YB06-01] 新しいブタ拡張型心筋症モデルの開発と心臓内幹細胞治療の効果検証 ～大型動物実験からヒト第1相臨床試験へ～

○平井 健太¹, 大月 審一¹, 馬場 健児¹, 近藤 麻衣子¹, 栗田 佳彦¹, 福島 遥佑¹, 重光 祐輔¹, 原 真祐
子¹, 後藤 拓弥², 逢坂 大樹², 王 英正³ (1.岡山大学病院 小児循環器科, 2.岡山大学病院 心臓血
管外科, 3.岡山大学病院 新医療研究開発センター 再生医療部)

[III-YB06-02] 拡張型心筋症に対する再生誘導創薬を用いた新たな治療法の開発

○木戸 高志, 上野 高義, 宮川 繁, 戸田 宏一, 倉谷 徹, 澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科心
臓血管外科)

[III-YB06-03] 心筋緻密化障害における遺伝子・表現型相関

○廣野 恵一¹, 畑 由紀子², 寶田 真也¹, 岡部 真子¹, 宮尾 成明¹, 齋藤 和由¹, 小澤 綾佳¹, 西田 尚樹², 市田 露子¹ (1.富山大学 医学部 小児科, 2.富山大学 医学部 法医学)

[III-YB06-04] 超高耐圧バルーンを用いたステントの裂開(unzip)と今後の展望

○藤本 一途¹, 藤井 隆成², 簗 義仁², 樽井 俊², 宮原 義典², 石野 幸三², 富田 英² (1.国立循環器
病研究センター 小児循環器科, 2.昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター)

[III-YB06-05] 再生型人工血管バイオチューブの小児外科への応用をめざして: 小口径 動脈バイパスの可能性

○中山 泰秀, 古越 真耶, 巽 英介 (国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部)

(Sat. Jul 7, 2018 1:00 PM - 1:50 PM 第2会場)

[III-YB06-01] 新しいブタ拡張型心筋症モデルの開発と心臓内幹細胞治療の効果検証 ～大型動物実験からヒト第1相臨床試験へ～

○平井 健太¹, 大月 審一¹, 馬場 健児¹, 近藤 麻衣子¹, 栗田 佳彦¹, 福嶋 遥佑¹, 重光 祐輔¹, 原 真祐子¹, 後藤 拓弥², 逢坂 大樹², 王 英正³ (1.岡山大学病院 小児循環器科, 2.岡山大学病院 心臓血管外科, 3.岡山大学病院 新医療研究開発センター 再生医療部)

Keywords: 拡張型心筋症, 細胞治療, 再生医療

【緒言】当院では単心室症に対する心臓内幹細胞(CDCs)治療の第1/2相臨床研究を合計48症例に対して行い、その安全性や治療効果を確認してきた。一方、拡張型心筋症(DCM)に対する CDCsの治療効果は不明であり、かつ治療評価が可能な大型動物の DCMモデルはこれまで報告されていない。【目的】びまん性冠動脈微小塞栓による新規ブタ DCMモデルを開発し、CDCsの治療評価を行う。【方法】家畜ブタ(30kg)に対し、微小塞栓物質であるエンボスフィア(100-300 μ m)1.0 $\times$ 10⁴個を冠動脈3枝に分けて投与し、DCMモデルを作成した。モデル作成から2週間後に、細胞治療として CDCs(9.0 $\times$ 10⁶個)または placeboを冠動脈3枝に分けて投与し、治療から4週間後に効果判定を行った。【結果】13頭のうち10頭(77%)で DCMモデル作成に成功した(EF 38.2 $\pm$ 3.3%)。上記10頭を CDCs群(n=5)、placebo群(n=5)に振り分け、細胞治療を行った。治療に伴う有害事象は全例で認めず、placebo群の EFは変化なかったが(治療前: 38.4 $\pm$ 3.8%、治療後: 37.5 $\pm$ 2.2%、P=0.65)、CDCs群の EFは有意に改善した(治療前: 38.0 $\pm$ 3.1%、治療後: 43.5 $\pm$ 2.5%、P=0.017)。心筋病理切片のピクロシロウスレッド染色では、CDCs群で心筋線維化領域の有意な縮小を認めた(CDCs群: 9.6 $\pm$ 4.2%、placebo群: 18.2 $\pm$ 4.1%、P<0.01)。また、CDCs群において、細胞周期関連タンパクである Ki67陽性心筋細胞の増加(CDCs群: 46.9 $\pm$ 6.0個/10⁶心筋細胞、27.2 $\pm$ 3.6個/10⁶心筋細胞、P<0.01)、毛細血管密度の増加(CDCs群: 876.0 $\pm$ 251.2/mm²、placebo群: 644.6 $\pm$ 131.5/mm²、P<0.01)を認め、CDCs治療により新規心筋細胞の増加や血管新生が促されることが示唆された。【結語】新規ブタ DCMモデルを確立し、CDCsの安全性と治療効果を確認した。この結果を元に、当院では小児 DCMに対する CDCs治療の第1相臨床研究(TICAP-DCM試験: NCT03129568)を登録実施中である。

(Sat. Jul 7, 2018 1:00 PM - 1:50 PM 第2会場)

[III-YB06-02] 拡張型心筋症に対する再生誘導創薬を用いた新たな治療法の開発

○木戸 高志, 上野 高義, 宮川 繁, 戸田 宏一, 倉谷 徹, 澤 芳樹 (大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科)

Keywords: 拡張型心筋症, 再生誘導, 骨髄間葉系幹細胞

背景:近年末期心不全に至る前段階での治療介入の必要性が高まっており、特に小児では心移植機会が少ない為、そのニーズは高いと考えられる。骨髄間葉系幹細胞は心臓再生治療におけるソースとして報告されており、High-mobility group box 1(HMGB1)は骨髄間葉系幹細胞を組織障害部位へ遊走させる作用がある。HMGB1は他領域での臨床試験段階にある薬剤であり、新たな心不全治療薬として早期に臨床応用可能と考えられる。そこで今回、前臨床研究として拡張型心筋症ハムスターに対する HMGB1断片フラグメントの心室リモデリング抑制効果について検討した。方法:HMGB1の間葉系幹細胞動員作用を有するアミノ酸残基を用い、断片フラグメントを合成した。20週齢の J2N-kハムスターを用い、HMGB1断片フラグメント投与群(15匹, 3mg/kg)と PBS投与群(14匹, 3ml/kg)に分け、4日間連続静脈投与を行った。投与前、投与後4週、6週目に心臓超音波検査を行い、その後心臓を摘出し組織学的検査を行った。結果:治療群は有意に LVEFが良好であり(治療群 vs 対照群4週目, 43 $\pm$ 9% vs 32 $\pm$ 10%, p= 0.012, 6週目, 39 $\pm$ 6% vs 30 $\pm$ 7%, p=0.002), 心筋線維化率が低く(17 $\pm$ 4% vs 23 $\pm$ 5%, p=0.04), 毛細血管密度が高く(660 $\pm$ 160/mm² vs 479 $\pm$ 44/mm², p=0.003), PDGFR, CD29陽性の間葉系幹細胞数が多く(12 $\pm$ 6/視野 vs 3 $\pm$ 3/視野, p<

0.001), TSG-6及び VEGFの発現量が高かった($p=0.03, 0.04$). 結論: 拡張型心筋症モデルハムスターに対する HMGB1 断片フラグメントは、心筋への骨髄間葉系幹細胞の遊走を介し心室リモデリングを抑制すると考えられ、新たな心不全治療薬となる可能性が示唆された。

(Sat. Jul 7, 2018 1:00 PM - 1:50 PM 第2会場)

[III-YB06-03] 心筋緻密化障害における遺伝子・表現型相関

○廣野 恵¹, 畑 由紀子², 實田 真也¹, 岡部 真子¹, 宮尾 成明¹, 齋藤 和由¹, 小澤 綾佳¹, 西田 尚樹², 市田 路子¹ (1. 富山大学 医学部 小児科, 2. 富山大学 医学部 法医学)

Keywords: 心筋緻密化障害, 遺伝子変異, 心不全

【目的】心筋緻密化障害は、多彩な症状を呈する小児期に発症することが多い多様な遺伝形式を有する心筋症であるが、その臨床像と遺伝子変異、予後についてはまだまだ不明の部分が多い。【方法】対象は18歳以下の心筋緻密化障害患者とした。心筋緻密化障害患者を以下の4群に分類した：心機能が正常で左室径の拡大を認めない群（正常群）、先天性心疾患を伴う群（CHD群）、不整脈を伴う群（不整脈群）、心機能が低下し左室径の拡大を認める群（DCM群）。4群における予後および臨床的な特徴と遺伝子変異の頻度とその相関について検討を行った。【成績】対象患者は203名（男子116名、女子87名）で、診断時年齢は中央値で4ヶ月であった。心室頻拍は17例（8.4%）であり、不整脈群にて6例（15.0%）、DCM群にて6例（7.0%）、CHD群にて5例（12.5%）であった。死亡例および心臓移植例は31例（15.3%）であり、DCM群にて21例（28%）、不整脈群にて4例（10%）、CHD群にて3例（7.5%）であり、生存時間分析においても、DCM群の予後は不良であった（ $p<0.05$ ）。死亡および心臓移植に対しては、左室駆出率が45%以下（オッズ比25.84、 $p<0.05$ ）、および左室拡張期末期径のZ値が4.77以上（オッズ比6.16、 $p<0.05$ ）が予後不良因子であった。遺伝子変異は145例中71例（49.0%）に見いだされ、正常群にて10例（38.5%）、CHD群20例（66.7%）、不整脈群8例（36.4%）、DCM群33例（49.3%）であった。遺伝子別ではMYH7変異が25例（17.2%）、TAZ変異が9例（6.2%）見いだされ、TAZ変異を有する症例は予後が不良であった。MYH7変異はCHD群とDCM群に、TAZ変異はDCM群に多く見られた。さらに、二遺伝子変異が見いだされた症例では予後が不良であった。【結論】表現型別に臨床症状・所見および予後に特徴が見られた。心筋緻密化障害の表現型と遺伝子変異を組み合わせることで予後がより明らかとなり、診療や治療介入に有用と思われた。

(Sat. Jul 7, 2018 1:00 PM - 1:50 PM 第2会場)

[III-YB06-04] 超高耐圧バルーンを用いたステントの裂開(unzip)と今後の展望

○藤本 一途¹, 藤井 隆成², 簗 義仁², 樽井 俊², 宮原 義典², 石野 幸三², 富田 英² (1. 国立循環器病研究センター 小児循環器科, 2. 昭和大学病院 小児循環器・成人先天性心疾患センター)

Keywords: ステント, 超高耐圧バルーン, 動物実験

【背景】乳幼児期に成人の血管径まで拡大出来ない小・中口径ステントを留置せざるを得ない場合、成長にともなうsize mismatchに対して外科治療が必要となる。【目的】小・中口径ステントを超高耐圧バルーンで拡大し、小口径のバルーンでステントを長軸状に裂開(unzip)可能か検討すること。【方法】1) Bench test; 冠動脈用のLiberte stent (LS)と末梢血管用のGenesis renal stent (GS)・Express vascular SD stent (ES)計11個を体外の血管モデルに留置しステント最大拡張径(MDD)より大きなバルーン径のConquestにより段階的に後拡大し、unzipの有無を確認した。2) Animal Experiment; 透視下に上記ステント計7個とOmnalink Elite (OE)1個をミ

ニブタの中小血管に留置。1)と同様に後拡大し、生体内で unzip・造影による血管損傷・組織学的な周囲の血管損傷の有無を確認した。【結果】留置したステント径は bench test・animal experimentともに中央値4mmで1) LS, GS, ESを unzipできる最小バルーン径は、MDDのそれぞれ1.5, 2.2, 1.7倍であった。2)生体内でも unzipは再現性をもって可能で LS, GS, ESを unzip出来る最小バルーン径は、MDDのそれぞれ1.5, 1.8, 1.7倍であった。ES5mm上に OE7mmを重ねて留置して Conquest 10mmで両ステントの unzipを試みたが部分的な unzipのみで waistが残存した。大口径ステントの留置による一期的なステント unzipより、段階的な unzipの後に大口径ステントを留置する必要があることが示唆された。unzip後の造影・組織学的検索ともに周囲の血管損傷を認めず 1),2)とも超高耐圧バルーンの破裂は無かった。【結語】MDDの1.5-1.8倍径の超高耐圧バルーンで後拡大することにより、留置後急性期における生体内での小・中口径ステントの unzipは可能であった。今後留置後慢性期に unzipしたステント上に大口径のステントやカバードステントを狭窄なく安全に留置可能か検討が必要である。

(Sat. Jul 7, 2018 1:00 PM - 1:50 PM 第2会場)

[III-YB06-05] 再生型人工血管バイオチューブの小児外科への応用をめざして：小口径動脈バイパスの可能性

○中山 泰秀, 古越 真耶, 巽 英介 (国立循環器病研究センター研究所 人工臓器部)

Keywords: 再生医療, 小口径人工血管, 動脈バイパス

【目的】我々が提唱する新組織工学技術である生体内組織形成術(IBTA)を用いると、鋳型を皮下に2ヶ月程埋込むだけで、自己結合組織からなる自家移植用組織管(バイオチューブ)を作製することができ、昨年度に口径、長さ、厚さ、形状などバイオチューブの設計の多様性について、さらに、幼犬への代用動脈として移植後に成長性を有することを報告した。本研究では、バイオチューブを初めて動脈バイパスとして動物に移植し、その生体内での機能性を調べた。

【方法と結果】円柱状あるいは渦巻状の鋳型を2ヶ月間ビーグル犬の皮下に埋め込むことで、内径3-4mm長さ7-10cm壁厚さ約1mmのバイオチューブを作製し、アルコール中で保存した。これを生理食塩水で洗浄した後に他のビーグル犬の頸動脈(内径4mm)に連続縫合で端側吻合することで動脈バイパスを作製した。縫合部からの出血は僅かで、生体血管との密着性は良好であった。術後1週間低分子ヘパリン、1ヶ月間抗血小板薬を投与した。バイオチューブは動脈圧に耐え、術後から血栓形成や狭窄、瘤化などの血管異常を認めなかった。エコー観察による拍動流は良好で、生体血管とバイオチューブ内の血流量はほぼ等量が維持された。1ヶ月後の血管造影撮影で血管変形無く、生体血管、バイオチューブとも開存を認めた。現在観察を継続すると共に組織観察による生着性の評価を行っている。

【結語】バイオチューブは透析用シャント血管の狭窄部位のバイパス血管として臨床で既に使用され、低圧高流量系では年単位で開存性が得られている。本研究で初めて動脈バイパスとしての可能性を得ることができた。今後観察期間の延長とともに例数を増やし、開存性が高く成長性が期待できる小口径人工血管として信頼性の獲得をめざし、小児循環器外科の治療の幅を広げることにつなげたい。