

Sun. Nov 22, 2020

Track1

シンポジウム | 働き方改革セッション

シンポジウム01 (I-S01)

働き方改革「私たちはどのように働くべきか」

座長:坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院)

座長:岩本 眞理 (済生会横浜市東部病院こどもセンター 総合小児科)

8:00 AM - 9:00 AM Track1

[I-S01-1] 小児循環器・心臓血管外科医の労働環境の実態

○岩本 眞理^{1,2}, 松井 彦朗^{1,3}, 圓尾 文子^{1,4}, 栗嶋 クララ¹, 岩朝 徹^{1,5} (1.日本小児循環器学会 働き方改革委員会, 2.済生会横浜市東部病院 こどもセンター, 3.東京大学医学部 小児科, 4.加古川市民中央病院 心臓血管外科, 5.国立循環器病研究センター病院 小児循環器科)

[I-S01-2] 医師の働き方改革: 大学病院のジレンマ

○益田 宗孝¹, 町田 大輔¹, 合田 真海¹, 鉾崎 竜範¹, 渡辺 重朗¹, 中野 祐介¹, 若宮 卓也¹, 菅野 憲太¹, 志水 利之¹, 仁田 学², 岩本 眞理³ (1.横浜市立大学 心臓血管外科・小児循環器科, 2.横浜市立大学 循環器・腎臓・高血圧内科, 3.済生会横浜市東部病院 小児科)

[I-S01-3] 新生児医療の将来ビジョン策定における日本周産期新生児医学会と日本新生児成育医学会の取り組み

○高橋 尚人 (東京大学 医学部 小児科)

[I-S01-4] よりよい働き方を目指して: 産婦人科における取り組み

○木戸 道子 (日本赤十字社医療センター 第一産婦人科)

Track2

シンポジウム | 肺循環

シンポジウム02 (I-S02)

肺循環「6th World Symposium on PH 2018を、どう解釈し、どう活かすべきか？」

座長:土井 庄三郎 (国立病院機構 災害医療センター)

座長:中山 智孝 (高知大学医学部 小児思春期医学)

3:30 PM - 6:00 PM Track2

[I-S02-1] 【基調講演】 Pediatric PH on 6th

WSPH2018のポイント

○土井 庄三郎 (国立病院機構 災害医療センター)

[I-S02-2] Treatment response and prognosis of pulmonary arterial hypertension with

coincidental congenital heart disease

○高月 晋一 (東邦大学医療センター大森病院 小児科)

[I-S02-3] Hemodynamic definitions at rest/on exercise and treat/repair at present

○中山 智孝 (高知大学医学部小児思春期医学)

[I-S02-4] 周産期障害と肺発達成長障害に関連する小児肺高血圧の臨床像

○澤田 博文^{1,2}, 三谷 義英¹, 淀谷 典子¹, 大橋 啓之¹, 大下 裕法^{1,3}, 大槻 祥一郎¹, 大矢 和伸¹, 坪谷 尚季¹, 早川 豪俊¹, 丸山 一男¹, 平山 雅浩¹ (1.三重大学医学部小児科学, 2.三重大学医学部麻酔集中治療科, 3.名古屋市立大学医学部小児科学)

[I-S02-5] “肺動脈性”肺高血圧症の境界線は、私達が想像していた以上に曖昧である — PAH with overt features of PVOD/PCH involvement—

○永井 礼子^{1,2}, 佐藤 逸美¹, 白石 真大¹, 佐々木 大輔¹, 泉 岳¹, 山澤 弘州¹, 武田 充人¹ (1.北海道大学小児科, 2.東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科)

[I-S02-6] Complex congenital heart disease in Group 5 PH

○岩朝 徹, 黒崎 健一 (国立循環器病研究センター 小児循環器内科)

[I-S02-7] 小児肺高血圧症(PH)の診断と治療: 欧州小児肺血管疾患ネットワーク(EPPVDN)合意声明2019年改訂版

○Sallmon Hannes^{1,4}, Koestenberger Martin^{2,4}, Hansmann Georg^{3,4} (1.シャリテ・ベルリン大学病院 小児循環器部門, 2.グラーツ医科大学 小児科 小児循環器部門, 3.ハノーバー医科大学 小児循環器・集中治療部門, 4.欧州小児肺血管疾患ネットワーク)

[I-S02-8] 小児3群肺高血圧症に対する治療内容と効果の検討

○加藤 太一¹, 深澤 佳絵¹, 山本 英範¹, 沼口 敦², 伊藤 美春³, 齊藤 明子³, 佐藤 義朗³, 内田 広夫⁴, 早川 昌弘³ (1.名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学, 2.名古屋大学医学部附属病院 救急科, 3.名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター新生児部門, 4.名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学)

Track3

シンポジウム | 新しい手術方法の開発

シンポジウム03 (I-S03)

新しい手術方法の開発「治療から再生へー再生医療の

進歩」

座長:笠原 真悟（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科）
座長:上野 高義（大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科）
8:00 AM - 9:30 AM Track3

- [I-S03-1] 【基調講演】 Toward next generation of tissue engineered vascular graftsfor pediatric heart surgery
○新岡 俊治^{1,2}（1.Nationwide Children's Hospital, 2.オハイオ州立大学胸部心臓外科）
- [I-S03-2] 小児心不全に対する再生医療の Update
○平井 健太¹, 大月 審一¹, 馬場 健児¹, 近藤 麻衣子¹, 宋徳 隆裕¹, 福嶋 遥佑¹, 重光 祐輔¹, 原 真祐子¹, 笠原 真悟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）
- [I-S03-3] In Vivo Tissue-Engineered Vascular Graftを用いた肺動脈形成術の中期成績
○中辻 拓興¹, 山岸 正明¹, 前田 吉宜¹, 板谷 慶一¹, 藤田 周平¹, 本宮 久之¹, 神田 圭一², 夜久 均²（1.京都府立医科大学 小児医療センター 小児心臓血管外科, 2.京都府立医科大学 心臓血管外科）
- [I-S03-4] 小児重症心不全に対する再生治療の可能性と未来
○荒木 幹太¹, 上野 高義¹, 金谷 知潤¹, 奥田 直樹¹, 渡邊 卓次¹, 富永 佑児¹, 石井 良², 石田 秀和², 成田 淳², 宮川 繁¹, 澤 芳樹¹（1.大阪大学大学院 医学系研究科 心臓血管外科, 2.大阪大学大学院 医学系研究科 小児科）
- [I-S03-5] トランスレーショナルリサーチとしての心筋再生医療研究
○馬場 志郎（京都大学大学院医学研究科 発生発達医学講座 発達小児科学）

Track7

シンポジウム | 分子医学・再生医療・心臓血管発生

シンポジウム04（ I-S04）

分子医学・再生医療・心臓血管発生「先天性心疾患の理解・治療・予防につなげる臨床心臓発生学」
座長:横山 詩子（東京医科大学 細胞生理学分野）
座長:古道 一樹（慶應義塾大学医学部 小児科）
座長:山岸 敬幸（慶應義塾大学医学部 小児科）※I-S04-1基調講演担当
8:00 AM - 10:00 AM Track7

- [I-S04-1] 【基調講演】 Impact, benefit and safety of mitochondrial transplantation for myocardial protection and its potential application for

the pediatric cardiology

○James D. McCully（Boston Children's Hospital/Harvard Medical School）

- [I-S04-2] 心臓神経堤細胞の世界
○山岸 敬幸（慶應義塾大学 医学部 小児科）
- [I-S04-3] 心筋細胞発生研究と臨床
○八代 健太¹, 榊 真一郎^{1,2}, 井上 聡^{1,3}（1.京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体機能形態科学, 2.東京大学 大学院医学系研究科 小児科学, 3.京都府立医科大学 大学院医学研究科 小児科学）
- [I-S04-4] Fibulin-1は内膜肥厚部で細胞外基質を統合し、動脈管の解剖学的閉鎖を促進する
○伊藤 智子¹, 中川路 太一^{1,2}, 齋藤 純一¹, 二町 尚樹¹, 益田 宗孝^{1,2}, 麻生 俊英³, 石川 義弘¹, 横山 詩子^{1,4}（1.横浜市立大学 循環制御医学, 2.横浜市立大学 外科治療学, 3.神奈川こども医療センター 心臓血管外科, 4.東京医科大学 細胞生理学）
- [I-S04-5] 心房特異的 Pitx2c過剰発現は洞結節の機能を低下させる
○馬場 俊輔^{1,2}, 赤池 徹¹, 新庄 聡子³, 南沢 享¹（1.東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座, 2.東京慈恵会医科大学 小児科学講座, 3.パドバ大学 生物学講座）
- [I-S04-6] TMEM260遺伝子異常を認めた総動脈幹症(Truncus arteriosus:TA)の同胞例
○高瀬 隆太¹, 清松 光貴¹, 井上 忠¹, 前田 靖人¹, 鍵山 慶之¹, 財満 康之², 籠手田 雄介¹, 庄嶋 賢弘², 渡邊 順子¹, 吉浦 考一郎³, 須田 憲治¹（1.久留米大学 医学部 小児科学教室, 2.久留米大学 医学部 外科学講座, 3.長崎大学 原爆後障害医療研究所 人類遺伝学研究分野）
- [I-S04-7] ABL1変異は先天性心疾患を伴う症候群の原因となる～エクソーム解析と質量分析法を応用した遺伝性心室中隔欠損症の網羅的病態解明～
○山本 英範¹, 早野 聡^{1,2}, 奥野 友介³, 小野田 淳人⁴, 加藤 耕治⁵, 長井 典子⁶, 深澤 佳絵¹, 齋藤 伸治⁵, 高橋 義行¹, 加藤 太一¹（1.名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学, 2.中東遠総合医療センター 小児科, 3.名古屋大学医学部附属病院 先端医療臨床研究支援センター, 4.名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児部門, 5.名古屋市立大学大学院医学系研究科 新生児・小児医学分野, 6.岡崎市民病院 小児科）

シンポジウム | 働き方改革セッション

シンポジウム01 (I-S01)

働き方改革「私たちはどのように働くべきか」

座長:坂本 喜三郎 (静岡県立こども病院)

座長:岩本 眞理 (済生会横浜市東部病院こどもセンター 総合小児科)

Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:00 AM Track1

[I-S01-1] 小児循環器・心臓血管外科医の労働環境の実態

○岩本 眞理^{1,2}, 松井 彦朗^{1,3}, 圓尾 文子^{1,4}, 栗嶋 クララ¹, 岩朝 徹^{1,5} (1.日本小児循環器学会 働き方改革委員会, 2.済生会横浜市東部病院 こどもセンター, 3.東京大学医学部 小児科, 4.加古川市民中央病院 心臓血管外科, 5.国立循環器病研究センター病院 小児循環器科)

[I-S01-2] 医師の働き方改革：大学病院のジレンマ

○益田 宗孝¹, 町田 大輔¹, 合田 真海¹, 鉾崎 竜範¹, 渡辺 重朗¹, 中野 祐介¹, 若宮 卓也¹, 菅野 憲太¹, 志水 利之¹, 仁田 学², 岩本 眞理³ (1.横浜市立大学 心臓血管外科・小児循環器科, 2.横浜市立大学 循環器・腎臓・高血圧内科, 3.済生会横浜市東部病院 小児科)

[I-S01-3] 新生児医療の将来ビジョン策定における日本周産期新生児医学会と日本新生児成育医学会の取り組み

○高橋 尚人 (東京大学 医学部 小児科)

[I-S01-4] よりよい働き方を目指して：産婦人科における取り組み

○木戸 道子 (日本赤十字社医療センター 第一産婦人科)

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:00 AM Track1)

[I-S01-1] 小児循環器・心臓血管外科医の労働環境の実態

○岩本 眞理^{1,2}, 松井 彦朗^{1,3}, 圓尾 文子^{1,4}, 栗嶋 クララ¹, 岩朝 徹^{1,5} (1.日本小児循環器学会 働き方改革委員会, 2.済生会横浜市東部病院 こどもセンター, 3.東京大学医学部 小児科, 4.加古川市民中央病院 心臓血管外科, 5.国立循環器病研究センター病院 小児循環器科)

Keywords: 労働環境, チーム制, 施設集約化

【背景】 2019年の労働基本法改訂により、時間外労働時間の上限が設けられ、医師においては2024年までに整備することが義務付けられた。医療の質を保ったまま「時間外労働時間の上限の実現」をどのようにするのか、私たちは「働き方改革」の方策に取り組まなければならない。【目的】小児循環器に関わる医師における働き方改革の取り組みの現状と問題点を明らかにして学会としての方策構築に役立てることを目的として、アンケート調査を実施することとした。【方法】日本小児循環器学会会員のうち医師会員を対象に WEBでのアンケート調査を6月末から7月の1か月を期限として施行した。調査内容は1：プロフィール（性別・年齢・卒後年数・勤務地・勤務施設・回答者の所属する科と立場、専門医資格の有無）。2：労働環境（1か月あたりの当直回数・退勤時間・1週間の勤務時間・時間外呼び出し回数・1日休みの回数・平均睡眠時間）。3：労働環境にたいする意見：（医師数が適正か・労働環境への満足度・休みが十分か・小児循環器に携わる診療を将来続けていけると思うか・続けていけない要因）。4：働き方改革の方策について：（回答者の診療チームの診療体制・今後リモート業務の可能性・働き方改革の方策としてチーム制・タスクシフト・施設集約化への意見）である。【成績】7月末まで調査期間とし、集計後成績をまとめる予定である。【結論】小児循環器に関わる医師における労働環境の実態をふまえ、医療の質を保ちながら働き方改革の方策をどのようにたてていくか討論していきたい。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:00 AM Track1)

[I-S01-2] 医師の働き方改革：大学病院のジレンマ

○益田 宗孝¹, 町田 大輔¹, 合田 真海¹, 鉾崎 竜範¹, 渡辺 重朗¹, 中野 祐介¹, 若宮 卓也¹, 菅野 憲太¹, 志水 利之¹, 仁田 学², 岩本 眞理³ (1.横浜市立大学 心臓血管外科・小児循環器科, 2.横浜市立大学 循環器・腎臓・高血圧内科, 3.済生会横浜市東部病院 小児科)

Keywords: 医師の働き方, 大学, 小児循環器

医師の時間外労働規制が2024年4月から施行されることが決まっており、一般労働者の時間外労働の上限年間720時間に対して、医師は通常年間960時間（A水準）が上限となり、地域医療確保暫定特例水準（B水準）や集中的技能向上水準（C水準：研修医や高度技能育成が公益上必要な分野に受持する医師）が認められた場合のみ年間1860時間まで時間外勤務することが可能になります。連続勤務時間制限28時間、勤務間インターバル9時間の確保に加えて、宿日直が時間外になる場合や、外勤や一部の自己研鑽も労働時間に含まれることとなります。オンコールについても、労働実態によっては勤務時間に含まれることとなります。小児心臓血管外科医や小児循環器医の働き方からは、現状ではこの時間外の上限を守ることは難しいと考えています。しかも、大学病院においては、診療以外に、教育や研究の責務が生じている上に、民間との給与格差を埋めるためや地域医療を守るために外勤を余儀なくされており、今後の勤務体制の維持、特に急患や重症例に対する診療体制の維持が難しくなると考えています。人員を増加することが一番簡単な対応策ですが、小児心臓血管外科医や小児循環器医は医師が足りない領域の一つであり、また、大学病院の経営上からも増員は容易ではありません。小児病院へ集約化して、効率を上げる方法も有効な手段と考えますが、学生や研修医の教育、及び、この領域への医師のリクルートを考えた場合、大学がこの領域から撤退することは将来的に得策とは思えません。Nurse practitionerの導入、事務補助の導入など、医師から他職種へのタスクシフトを進めることも、大学病院という特殊な診療機関に対して、人材確保の観点から国や学会からの援助を期待するものである。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:00 AM Track1)

[I-S01-3] 新生児医療の将来ビジョン策定における日本周産期新生児医学会と日本新生児成育医学会の取り組み

○高橋 尚人（東京大学 医学部 小児科）

Keywords: 専攻医採用シーリング, 働き方改革, 時間外労働時間

NICU医療は最も過酷な医療現場の一つとされている。それでも2004年の日本周産期・新生児医学会の専門医制度設立から2020年までに938名の周産期専門医（新生児）が誕生している。厚労省は現在小児科医が不足しているとは考えておらず、将来の小児人口減少を勘案し、小児科医の養成を抑制する方向で、すでに複数の都府県で専攻医採用シーリングが課せられている。また厚労省は小児科サブスペ領域間の医師偏在について特段の配慮をしていない。一方、2024年には医師の時間外労働時間の上限規制が施行され、A水準で年間960時間、B水準で1860時間以内に抑える必要がある。このような状況から、新生児医の労働環境調査が必要とされ、2017年に新生児成育医学会は新生児医療施設259に対してアンケート調査を行った。133施設、813名の医師から回答があり、NICU当直の回数は月6回が多いが、北海道・東北地方では10回以上の医師も存在し、時間外労働時間については月120時間が最多だったが、160時間以上も17%存在し、北海道・東北と中国・四国地方が多かった。一方、周産期専門医の研修施設認定には年間10例以上の超低出生体重児入院などの要件が課されているが、今後要件を満たせない施設が出てくると予想され、専門医の研修制度も再構築が必要となって来ている。そこで、新生児成育医学会は将来ビジョン策定のためにさらに詳細な調査を行うこととし、2019年から2020年7月にかけて、周産期医療圏における施設構成と状況および医師の勤務実態の調査を行った。現在、その回答を集計中である。今後は、厚労省に対して小児科医削減方針の緩和とサブスペ領域偏在の調整を求めて行く必要がある。また都道府県レベルを超えた地域間連携も考慮し、さらに各都道府県においても一層の集約化と施設役割分担による効率化を図る必要があると考えている。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:00 AM Track1)

[I-S01-4] よりよい働き方を目指して：産婦人科における取り組み

○木戸 道子（日本赤十字社医療センター 第一産婦人科）

Keywords: 働き方改革, 交代制勤務, 女性医師

産婦人科では当直やオンコールが多く、労働時間が長いことがかねてから問題となっている。また、科の特性から女性医師のニーズが高いため、近年急速にその割合が高まっており、女性医師が能力を発揮し継続的に就労できる環境を整備することが医療体制の持続発展のために不可欠となっている。しかし、時間の読めない分娩や手術がある産婦人科において、責任ある仕事を行いつつ、自身の家庭におけるさまざまな問題に対処することは現実には難しい。一方、勤務緩和をカバーする側の負担感や不公平感が働きにくさにつながっていることも解決すべき課題である。このため、学会や医会では、性別に関わらず医師が働きやすい環境作りや女性医師の就労支援について、実態調査やホームページでの情報提供、学会における講習会などでの学会員への啓発、行政への提言などさまざまな活動を組織として積極的に行なっている。

医師の過重労働は医療事故、バーンアウトを招き、医療安全、患者サービス、医療者のキャリア継続など多くの点でデメリットが大きく、医師自身の心身の健康、ワークライフバランスを向上させることは、安全で質の高い医療を提供するために重要である。近年、ようやく国において医師の働き方改革についての検討が行われ、時間外労働の上限規制、宿日直や自己研鑽についての見直しなどの施策がスタートした。それぞれの医療機関におい

ても、当直明けの勤務緩和、交代制勤務の導入など、改善に向けての取り組み事例も増えてきている。自施設における交代制勤務の運用経験をもとに、見えてきた課題とその解決に向けての取り組みについても当日は紹介したい。

シンポジウム | 肺循環

シンポジウム02 (I-S02)

肺循環「6th World Symposium on PH 2018を、どう解釈し、どう活かすべきか？」

座長:土井 庄三郎 (国立病院機構 災害医療センター)

座長:中山 智孝 (高知大学医学部 小児思春期医学)

Sun. Nov 22, 2020 3:30 PM - 6:00 PM Track2

[I-S02-1] 【基調講演】 Pediatric PH on 6th WSPH2018のポイント

○土井 庄三郎 (国立病院機構 災害医療センター)

[I-S02-2] Treatment response and prognosis of pulmonary arterial hypertension with coincidental congenital heart disease

○高月 晋一 (東邦大学医療センター大森病院 小児科)

[I-S02-3] Hemodynamic definitions at rest/on exercise and treat/repair at present

○中山 智孝 (高知大学医学部小児思春期医学)

[I-S02-4] 周産期障害と肺発達成長障害に関連する小児肺高血圧の臨床像

○澤田 博文^{1,2}, 三谷 義英¹, 淀谷 典子¹, 大橋 啓之¹, 大下 裕法^{1,3}, 大槻 祥一郎¹, 大矢 和伸¹, 坪谷 尚季¹, 早川 豪俊¹, 丸山 一男¹, 平山 雅浩¹ (1.三重大学医学部小児科学, 2.三重大学医学部麻酔集中治療学, 3.名古屋市立大学医学部小児科学)

[I-S02-5] “肺動脈性”肺高血圧症の境界線は、私達が想像していた以上に曖昧である — PAH with overt features of PVOD/PCH involvement —

○永井 礼子^{1,2}, 佐藤 逸美¹, 白石 真大¹, 佐々木 大輔¹, 泉 岳¹, 山澤 弘州¹, 武田 充人¹ (1.北海道大学小児科, 2.東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科)

[I-S02-6] Complex congenital heart disease in Group 5 PH

○岩朝 徹, 黒崎 健一 (国立循環器病研究センター 小児循環器内科)

[I-S02-7] 小児肺高血圧症(PH)の診断と治療: 欧州小児肺血管疾患ネットワーク (EPPVDN)合意声明2019年改訂版

○Sallmon Hannes^{1,4}, Koestenberger Martin^{2,4}, Hansmann Georg^{3,4} (1.シャリテ・ベルリン大学病院 小児循環器部門, 2.グラーツ医科大学 小児科 小児循環器部門, 3.ハノーバー医科大学 小児循環器・集中治療部門, 4.欧州小児肺血管疾患ネットワーク)

[I-S02-8] 小児3群肺高血圧症に対する治療内容と効果の検討

○加藤 太一¹, 深澤 佳絵¹, 山本 英範¹, 沼口 敦², 伊藤 美春³, 齊藤 明子³, 佐藤 義朗³, 内田 広夫⁴, 早川 昌弘³ (1.名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学, 2.名古屋大学医学部附属病院 救急科, 3.名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター新生児部門, 4.名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学)

(Sun. Nov 22, 2020 3:30 PM - 6:00 PM Track2)

[I-S02-1] 【基調講演】 Pediatric PH on 6th WSPH2018のポイント

○土井 庄三郎 (国立病院機構 災害医療センター)

Keywords: CCB, Down症候群, Reversed Potts shunt

本シンポジウムの基調講演として、6th WSPH2018を振り返ることとする。成人 PHの定義変更に合わせる形で、小児 PHの定義を $mPAP > 20\text{mmHg}$ としたのは、血圧の低い小児ではむしろ好ましいが、成人での基準 $PVR \geq 3\text{WU}$ を用いることは妥当では無く、小児ではあくまでも $PVR_i \geq 2 \sim 3\text{WU} \cdot \text{m}^2$ を用いるべきと考える。6th WSPH2018の小児 PHのポイントは以下の4点と考えられる。第1に小児 IPAH/HPAHにおいても、AVT responderにはCCBの投与を推奨したことである。この際のAVTには吸入一酸化窒素を用いるのが鑑別に容易で、臨床症状としては血管攣縮が非常に強いことを念頭に置く必要がある。第2に小児で多い complex CHDを5群として分類したことである。以前より提唱されていた Pulmonary Hypertensive Vascular Disease (PHVD)の概念を取り入れ、single ventricle/Fontan circulationをPHの分類に含めたことは意義が深い。第3に小児特有の病態であるBPDやCDHなどのDevelopmental Lung Disordersを3群として分類し、中でもDown症候群を1つのphenotypeとして取り上げ、多くの因子がPH発症に関与していることを浮き彫りにした。第4にIPAH/HPAHの肺移植までの姑息bridgesとして、Reversed Potts shuntを提案したことである。成績の芳しくない肺移植へのタイミングやdonorの獲得が難しいこともあり、後負荷軽減による右心機能の改善と心拍出量の保持が可能となる。ASD creationに比し効果は期待され、今後は適応の拡大も検討の余地があるように思われる。以上のポイントに付け加えて、今後わたしたちがなすべき道標を示してくれている。

(Sun. Nov 22, 2020 3:30 PM - 6:00 PM Track2)

[I-S02-2] Treatment response and prognosis of pulmonary arterial hypertension with coincidental congenital heart disease

○高月 晋一 (東邦大学医療センター大森病院 小児科)

Keywords: 肺高血圧, coincidental, 先天性心疾患

<背景> Coincidental congenital heart disease (Co-CHD)に伴う肺動脈性肺高血圧 (PAH)の病態は特発性PAHに似るが、臨床像や肺血管拡張薬への治療反応性、予後については十分報告されていない。<目的>小児および若年成人期に発症したCo-CHDに伴うPAHの臨床像や治療反応性および予後を、特発性PAHと比較検討した。<方法>Co-CHD PAHの11例と、特発性PAHの50例の臨床データを後方視的に検討した。Co-CHDは、simple CHDを伴いPAH発症以前に高肺血流による臨床症状や検査所見がない症例であり、post-operative PAH症例は除外した。治療反応性は診断時と治療1年目の血行動態の変化で検討した。<結果>Co-CHDはASD (7例)、VSD (3例)、PDA (1例)であり、全例女性であった。CHDを指摘された年齢は生後3ヶ月 (1ヶ月-20歳)、PAH発症年齢は9歳 (2-20歳)であり、治療開始時の肺血行動態は、平均PA圧が69 mmHg (49-100mmHg)、肺血管抵抗値が $26.5 \text{ Wood} \cdot \text{m}^2$ (9.5-45.4 $\text{Wood} \cdot \text{m}^2$)、心係数が 3.0 l/min/m^2 (2.1-3.8 l/min/m^2)であり、特発性PAH (男女比 26:24、発症年齢 9歳 (2-17歳))と同等であった。肺血管拡張薬は、epoprostenolが5例、PDE 5 阻害薬が8例、エンドセリン受容体拮抗薬が7例で、combination therapyを受けていたのが8例 (73%)であった。初回カテーテルにおける急性血管拡張能試験で反応例は認めず、治療開始1年目の血行動態では、平均PA圧、肺血管抵抗値、心係数は有意な改善を認めなかった (中央値: 76 vs 78 mmHg、 $26.7 \text{ vs } 27.9 \text{ Wood} \cdot \text{m}^2$ 、 $3.1 \text{ vs } 3.3 \text{ l/min/m}^2$)。治療開始から13年 (3-19年)の経過観察中に、4例 (36%)が死亡、3例 (27%)が肺移植 (待機中を含む)を受けており、特発性PAHに比して移植を回避した生存率は低かった (37% vs 82%, $p=0.04$)。<結論>Co-CHDに伴うPAHは発症時の血行動態は特発性PAHと同等であるが、肺血管拡張薬への反応性は低く、生命予後は不良であった。

(Sun. Nov 22, 2020 3:30 PM - 6:00 PM Track2)

[I-S02-3] Hemodynamic definitions at rest/on exercise and treat/repair at present

○中山 智孝 (高知大学医学部小児思春期医学)

Keywords: 肺高血圧, 小児, 定義

肺高血圧の定義は長らく、安静時の mPAP ≥ 25 mmHg が用いられてきたが、2018年の第6回 WSPHでは mPAP ≥ 20 mmHgへ変更するという提言がなされた。健常者の mPAP上限が20mmHgであること、mPAP 21-24mmHgの症例（主に成人の強皮症、慢性肺血栓塞栓症、COPDでの検討）は ≤ 20 mmHgの症例と比較して、低い運動耐容能や高い入院率・死亡率が根拠とされている。また PAHの定義には、mPAP ≥ 20 mmHgかつ PAWP ≤ 15 mmHgとともに、肺血管抵抗(PVR) ≥ 3 Wood Unitsが付加された。現時点では mPAP 21-24mmHgの症例に対する既存薬の効果や安全性に関するデータが少なく改めて検証される必要がある。胎児期の生理的に高い PVRは出生後、急速に低下し mPAPは3か月までに成人と同等レベルに至るため、生後3か月以上の小児でも成人に倣い PHの定義が改変されることになった。PVRについては小児（特に CHD-PAH）では従来から適用されてきた $PVR_i \geq 3 \text{ Wood Units} \cdot \text{m}^2$ が推奨されている。運動誘発性 PH（運動時 mPAP ≥ 30 mmHg）は病態生理に不確かな部分が多く、第4回 WSPHでは取り消された経緯があるが、軽度の肺血管閉塞性病変を有する症例では症状が安静時に乏しく運動時のみ出現し、健常者に比べ運動に伴う心拍出量増加に対する mPAP上昇の程度が大きく、PHの早期診断の重要性から第6回 WSPHで運動誘発性 PHの概念が再検討された。しかし運動時の PAWP測定精度や左心疾患との鑑別など課題もあり、小児での検討は少ない。短絡性 CHD-PAHでは肺血管閉塞性病変の重症度や可逆性、手術適応を評価する目的で従来から急性肺血管反応性試験（AVT）が検討されてきた。AVTに用いられる薬剤や反応性の定義には統一性に欠き、短絡閉鎖術後の長期予後との関連にも不明な点が多い。さらに年齢や CHDの種類、併存症や症候群合併など多因子の影響を受ける。PVR上昇した CHD-PAHに対する閉鎖術の適応については長期的視点に立って検討すべきである。

(Sun. Nov 22, 2020 3:30 PM - 6:00 PM Track2)

[I-S02-4] 周産期障害と肺発達成長障害に関連する小児肺高血圧の臨床像

○澤田 博文^{1,2}, 三谷 義英¹, 淀谷 典子¹, 大橋 啓之¹, 大下 裕法^{1,3}, 大槻 祥一郎¹, 大矢 和伸¹, 坪谷 尚季¹, 早川 豪俊¹, 丸山 一男¹, 平山 雅浩¹ (1.三重大大学医学部小児科学, 2.三重大大学医学部麻酔集中治療学, 3.名古屋市立大学医学部小児科学)

Keywords: 肺高血圧, 新生児, 気管支肺炎異形成

肺高血圧(PH)は、WHO臨床分類では、PHの機序により大きく5群に分けられるが、小児のPHでは、周産期の障害、肺の発達成長障害、および肺低形成の重要性が強調されている。これらに含まれる小児PHの基礎疾患として、気管支肺炎異形成（BPD）、先天性横隔膜ヘルニア（CDH）、ダウン症候群などの染色体異常が挙げられる。当院でのフォローアップ例の臨床像を提示し、課題を検討する。方法：BPD、CDHに伴うPH例、特異なPHを呈する左右シャント疾患例について臨床所見を検討する。結果：BPD-PH児では、気道感染、閉塞性睡眠時無呼吸などにより、乳児期早期にPH急性増悪をきたした。学童期以降の遠隔期には無症状例でも平均肺動脈圧20-25mmHgの軽度PHを認めた。CDH-PHでは、重症例において急性期PHに対してNO吸入に加え、epoprostenol、PDE5阻害剤、Iloprost吸入を用い管理し、遠隔期では、呼吸器病変による急性増悪を認めた。無症状で肺動脈圧の上昇のない例でも、患側肺の血管低形成を認め、健側肺の血管閉塞により肺動脈圧は著明に上昇した。両方の疾患群で、PDE5阻害剤を中心に治療された。特異なPHを呈する左右シャント疾患例では、肺組織上、肺胞の構

造異常の合併が高頻度に認められた、術後も $20 < m \text{ PAP} < 25 \text{ mmHg}$ の軽度肺高血圧が持続した。考察：小児 PHの原因として、BPDやCDHなどの肺疾患は先天性心疾患に次ぐ頻度であり10%以上を占める。最近、早産児では学童期から成人期にも平均肺動脈圧が高いことなど、成人期にも肺循環障害が持続することが相次いで報告されている。CDHにおいては、肺血管の左右アンバランスは成人期まで持続する可能性がある。今後、成人 PH領域においても、これらの疾患群の意義が問われる可能性があると考えた。

(Sun. Nov 22, 2020 3:30 PM - 6:00 PM Track2)

[I-S02-5] “肺動脈性”肺高血圧症の境界線は、私達が想像していた以上に曖昧である — PAH with overt features of PVOD/PCH involvement—

○永井 礼子^{1,2}, 佐藤 逸美¹, 白石 真大¹, 佐々木 大輔¹, 泉 岳¹, 山澤 弘州¹, 武田 充人¹ (1.北海道大学小児科, 2.東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科)

Keywords: 肺動脈性肺高血圧症, 肺静脈閉塞性疾患/肺毛細血管腫症, 肺血管拡張剤

2018年に開催された6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (6th WSPH)において、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) の分類にもいくつかの改訂がなされた。1'群とされていた肺静脈閉塞性疾患 pulmonary veno-occlusive disease: PVOD/肺毛細血管腫症 pulmonary capillary haemangiomatosis: PCH 「PVOD/PCH」については1.6群「PAH with overt features of venous/capillaries(PVOD/PCH) involvement」、すなわち「PVOD/PCHの明確な特徴を有するPAH」と修正された。これにより“肺動脈性”肺高血圧症が、肺毛細血管病変や肺静脈病変による肺高血圧症とオーバーラップすることが明確となったと言える。そしてこれらの病態の重複によって、肺血管拡張剤が無効な（もしくは有害な）重症PAHの病態を説明できる可能性がある。しかしながら、各種のPAHにPVOD/PCHが合併しているのかどうかを見極めるのは、特に小児では非常に困難である。本講演では実際に「PAH with overt features of venous/capillaries(PVOD/PCH) involvement」が疑われた小児例とその臨床経過、肺病理像等についてお話した上で、この病態への対応を提案したいと考えている。

(Sun. Nov 22, 2020 3:30 PM - 6:00 PM Track2)

[I-S02-6] Complex congenital heart disease in Group 5 PH

○岩朝 徹, 黒崎 健一 (国立循環器病研究センター 小児循環器内科)

Keywords: 肺高血圧, フォンタン, 肺血管拡張薬

ニース分類5群に属するPHは、「PH with unclear and / or multifocal mechanisms」定義され、この中にcomplex congenital heart diseaseが分類されている。これに該当する疾患は主にFontan candidateと、主要体肺側副血管を伴うファロー四徴・肺動脈閉鎖である。今回Fontan candidate/Fontan後の患者の肺血管拡張薬の使用について検討した。フォンタン患者に対しての肺血管拡張薬の使用は様々な報告がなされており、一部は有効性が示唆されている。これらを踏まえ当科で2003年(Bosentan販売開始)以後にカテーテル検査を行い、フォンタンに到達している371例について解析した。54例(14%)で肺血管拡張薬の使用歴があり、317例は使用していない。肺血管拡張薬使用例は有意に年齢層が低年齢であった。肺血管拡張薬使用例では最終テーテル検査時のCVP(10.8 ± 4.6 vs $9.2 \pm 3.3 \text{ mmHg}$)・CI(3.61 ± 0.12 vs $2.85 \pm 0.05 \text{ L/min/m}^2$)が高値であった。PVRI(1.38 ± 0.08 vs $1.29 \pm 0.03 \text{ Wood単位} \cdot \text{m}^2$)には差が無く、SVRが有意に低いためPVR/SVRは有意に高い値(0.081 ± 0.004 vs 0.053 ± 0.003)であった。使用例の年齢層が低いことによる影響も考えられるが、よりコンディションの悪い症例に投与

されているとも考えられた。PVRの高い症例で有効と感じられた症例もあったが、failed Fontan症例では低いSVRが更に低下することで病態を悪化させており、投与を中止した。我々の検討ではフォンタン循環に対する肺血管拡張薬は、一概によいと言える状況にない。一部の限られた、肺血管抵抗の高い症例で副作用に留意しつつ使用すべき状況と思われる。

(Sun. Nov 22, 2020 3:30 PM - 6:00 PM Track2)

[I-S02-7] 小児肺高血圧症(PH)の診断と治療：欧州小児肺血管疾患ネットワーク(EPPVDN)合意声明2019年改訂版

○Sallmon Hannes^{1,4}, Koestenberger Martin^{2,4}, Hansmann Georg^{3,4} (1.シャリテ・ベルリン大学病院 小児循環器部門, 2.グラーツ医科大学 小児科 小児循環器部門, 3.ハノーバー医科大学 小児循環器・集中治療部門, 4.欧州小児肺血管疾患ネットワーク)

Keywords: 肺高血圧症, 気管支肺異形成, 新生児遷延性肺高血圧症

Aim: To define and develop effective, innovative diagnostic methods and treatment options in all forms of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease.

Methods: Clinical trials, meta-analyses, guidelines, and other articles that include pediatric data were searched using the term "pulmonary hypertension" and other keywords. Class of recommendation and level of evidence were assigned based on ESC/AHA definitions and on pediatric data only, or on adult studies that included >10% children or studies that enrolled adults with CHD. New definitions presented by the World Symposium on PH 2018 were included.

Results: We generated 10 tables with graded recommendations. The topics include diagnosis, monitoring, genetics, biomarkers, cardiac catheterization, echocardiography, cardiac MR/chest CT, associated forms of PH, ICU, lung transplantation, and treatment of pediatric PH. A simplified adult PAH risk score based on the 2015 ESC/ERS PH guidelines emphasizes particularly the prognostic value of mean right atrial pressure, cardiac index, WHO functional class, and NT-proBNP. We subsequently developed a pediatric PAH risk score that needs to be validated in future studies. The evolving strategy of upfront (or early rapid sequence) combination pharmacotherapy may further improve outcome of pediatric PAH. A set of specific recommendations on the management of PH in low-income regions was developed.

Conclusions: These executive, up-to-date guidelines provide a specific, comprehensive, detailed but practical framework for the optimal clinical care of children and young adults with PH.

(Sun. Nov 22, 2020 3:30 PM - 6:00 PM Track2)

[I-S02-8] 小児3群肺高血圧症に対する治療内容と効果の検討

○加藤 太一¹, 深澤 佳絵¹, 山本 英範¹, 沼口 敦², 伊藤 美春³, 齊藤 明子³, 佐藤 義朗³, 内田 広夫⁴, 早川 昌弘³ (1.名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学, 2.名古屋大学医学部附属病院 救急科, 3.名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター新生児部門, 4.名古屋大学大学院医学系研究科 小児外科学)

Keywords: 肺高血圧症, 横隔膜ヘルニア, 慢性肺疾患

【背景】肺高血圧症において、2018年の World Symposiumでは、小児のタスクフォースによって3群すなわち呼吸器疾患に関連する肺高血圧症（以下 PH）として developmental lung disordersが初めて詳細に記載された。し

かしながら小児における3群 PH の治療に関してまとまった報告は少ない。【目的・方法】小児の3群 PHに対する治療とその効果を明らかにするために、2009年1月から2019年12月において当院で治療を行った横隔膜ヘルニア（以下 CDH）または慢性肺疾患（以下 CLD）の症例を対象とした。染色体異常を有する症例、PH以外の原因で経過中に死亡した例を除く19例について両群の治療内容、治療期間、予後を比較検討した。【結果】CDH群14例、CLD群5例について解析を行った。CDH群、CLD群それぞれの中央値は、在胎週数は37週4日、25週2日（ $P<.05$ ）、出生体重は2631g、670g（ $P<.05$ ）、Apgar1分値 4点、4点（ $P=0.74$ ）、Apgar5分値 4点、7点（ $P<.05$ ）であった。投薬はCDH群でエンドセリン拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害剤、ベラプロストの3剤併用4例、2剤併用3例、単剤8例、CLD群で、3剤併用3例、2剤併用2例、単剤1例とCLD群で多剤併用が多い傾向があった。1歳を超えた症例のうち、生後1年で無治療になったのはCDH群12例中4例、CLD群4例中0例（ $P=0.51$ ）、経過観察中に投薬を終了できた症例における投薬期間はCDH群で312日（IQR 124日、418日）、CLD群で1177日（IQR 821日、1185日）であった（ $P=0.11$ ）。【結語】小児3群 PHにおいては、治療によって投薬を中止しうる症例があることが成人と大きく異なる点であることが明らかとなった。またCDH群に対してCLD群の方が長期の投薬期間を要する傾向があった。小児の3群 PHは成人とは基礎疾患・臨床像が異なっており、症例の集積を経て、適切な治療戦略を確立する必要がある。

シンポジウム | 新しい手術方法の開発

シンポジウム03 (I-S03)

新しい手術方法の開発「治療から再生へー再生医療の進歩」

座長: 笠原 真悟 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 心臓血管外科)

座長: 上野 高義 (大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科)

Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:30 AM Track3

[I-S03-1] 【基調講演】 Toward next generation of tissue engineered vascular grafts for pediatric heart surgery

○新岡 俊治^{1,2} (1. Nationwide Children's Hospital, 2. オハイオ州立大学胸部心臓外科)

[I-S03-2] 小児心不全に対する再生医療の Update

○平井 健太¹, 大月 審一¹, 馬場 健児¹, 近藤 麻衣子¹, 栄徳 隆裕¹, 福島 遥佑¹, 重光 祐輔¹, 原 真祐子¹, 笠原 真悟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)

[I-S03-3] In Vivo Tissue-Engineered Vascular Graftを用いた肺動脈形成術の中期成績

○中辻 拓興¹, 山岸 正明¹, 前田 吉宜¹, 板谷 慶一¹, 藤田 周平¹, 本宮 久之¹, 神田 圭一², 夜久 均² (1. 京都府立医科大学 小児医療センター 小児心臓血管外科, 2. 京都府立医科大学 心臓血管外科)

[I-S03-4] 小児重症心不全に対する再生治療の可能性と未来

○荒木 幹太¹, 上野 高義¹, 金谷 知潤¹, 奥田 直樹¹, 渡邊 卓次¹, 富永 佑児¹, 石井 良², 石田 秀和², 成田 淳², 宮川 繁¹, 澤 芳樹¹ (1. 大阪大学大学院 医学系研究科 心臓血管外科, 2. 大阪大学大学院 医学系研究科 小児科)

[I-S03-5] トランスレーショナルリサーチとしての心筋再生医療研究

○馬場 志郎 (京都大学大学院医学研究科 発生発達医学講座 発達小児科学)

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:30 AM Track3)

[I-S03-1] 【基調講演】 Toward next generation of tissue engineered vascular grafts for pediatric heart surgery

○新岡 俊治^{1,2} (1.Nationwide Children's Hospital, 2.オハイオ州立大学胸部心臓外科)

Keywords: Tissue Engineering, Extracardiac Fontan, Vascular graft

We developed the first tissue engineered vascular graft (TEVG) consisting of a biodegradable scaffold seeded with bone marrow-derived mononuclear cells (BM-MNCs) for the repair of congenital heart defects in children and confirmed its significant potential via an initial clinical trial. 25 patients underwent an extracardiac Fontan using TEVG in Tokyo. There was no graft-related mortality. There was no evidence of aneurysmal formation, graft rupture, graft infection, or calcification. Ten patients (40%) had asymptomatic graft stenosis. Six of 10 patients underwent successful balloon angioplasty. Angiographical assessment shows the growth of grafts. Current efforts are aimed at designing an improved TEVG to address stenosis, the most significant complication observed in our clinical trial. Based on animal experimental data, we figured out that higher dose cell seeding on the graft could reduce the stenosis rate in mouse model. We also characterized the prevalence and nature of thrombosis within our polyester scaffolds, determined whether thrombi degrade or remodel, and characterized cell infiltration to obtain a better understanding of the early sequence of events during TEVG remodeling. We have applied new protocol to FDA for the second generation of TEVG, including a rapid cell seeding technique, administration of Losartan, and higher dose of cell seeding in 24 patients as Fontan conduits. The carefully designed second clinical trial in USA under the supervision of the FDA will be started in 2020.

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:30 AM Track3)

[I-S03-2] 小児心不全に対する再生医療の Update

○平井 健太¹, 大月 審一¹, 馬場 健児¹, 近藤 麻衣子¹, 栄徳 隆裕¹, 福嶋 遥佑¹, 重光 祐輔¹, 原 真祐子¹, 笠原 真悟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: 再生医療, 拡張型心筋症, 細胞移植

心臓内幹細胞(CDCs)移植は、欧米では心筋梗塞、筋ジストロフィー、肺高血圧症などの成人症例で臨床試験が多数報告されている。当院では2011～2015年にかけて小児単心室症に対する CDCs移植の第1/2相臨床研究を計48症例に対して行い、世界に先駆けて移植に伴う安全性や心機能の向上、特に心機能不良群での予後改善効果を確認してきた。一方、小児拡張型心筋症(DCM)に対する CDCsの効果は不明であり、かつ再現性が高く臨床病態像を反映した大型動物の DCMモデルの報告もされていない。

我々はびまん性冠動脈微小血栓による新規ブタ DCMモデルを開発し、CDCs移植による心機能改善、線維化抑制効果を発揮する有効細胞投与量を決定した。また冠血流を遮断せず CDCs移植を行うことで、有効性を保ちつつ移植に伴うリスクを低減しうることを見出した。Exosome分泌抑制物質を使用した CDCsをブタに移植すると同様の治療効果を示さないことから、CDCsが分泌する Exosomeを介して内在性心血管細胞の自己修復機能を再活性化させることで、心筋線維化領域の縮小と心機能の向上に寄与することが示唆された。

一連の前臨床研究成果を踏まえ、2017年より小児 DCMに対する CDCs移植の第1相臨床研究 (TICAP-DCM試験)を開始した。計5症例で微量の心筋生検組織から培養した CDCsを自家移植し、安全性や有効性を確認した。治癒機序として、移植する CDCsより分泌される Exosomeに含まれる特定の microRNAの発現量と細胞移植後の線維化抑

制度との間に有意な相関関係があり、ヒト心筋培養細胞の microRNA過剰発現実験では有意な抗炎症や細胞死抑制作用を認めた。

本講演では、ブタ DCMモデルによる前臨床試験から小児 DCMの第1相臨床研究へと繋ぐ CDCs移植の標準治療化を目指したトランスレーショナルリサーチの概要や小児心不全に対する再生医療の新たな臨床ステージとしての Exosomeや microRNAを用いた cell free therapyの可能性につき、最新情報を含めて紹介する。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:30 AM Track3)

[I-S03-3] In Vivo Tissue-Engineered Vascular Graftを用いた肺動脈形成術の中期成績

○中辻 拓興¹, 山岸 正明¹, 前田 吉宣¹, 板谷 慶一¹, 藤田 周平¹, 本宮 久之¹, 神田 圭一², 夜久 均² (1.京都府立医科大学 小児医療センター 小児心臓血管外科, 2.京都府立医科大学 心臓血管外科)

Keywords: 先天性心疾患, 外科治療, 再生医療

【目的】我々は生体内組織形成技術に基づき作成した、in vivo tissue-engineered vascular graft (in vivo-TEVG)を、小児の主要体肺側副動脈(MAPCA)症例の肺動脈(PA)形成に応用してきた。今回 in vivo-TEVGによるPA形成の中期成績について検討する。【方法・対象】 MAPCA症例の初回姑息術時にシリコンチューブ製の鋳型を皮下組織に埋め込み、待機期間を利用し in vivo-TEVGを作成。次回手術時に摘出、in vivo-TEVGをパッチとし、PA形成に使用。術後造影 CTで、PA形態を評価した。2014年7月から2020年1月に、in vivo-TEVG によるPA形成を行なった MAPCA症例4例を対象とした。またうち2例は、使用した in vivo-TEVGの余った組織片を用い、組織学的評価および力学的特性を評価した。【結果】 in vivo-TEVG鋳型埋め込み時の年齢、体重の中央値はそれぞれ1.5歳(1-4歳)、8.7kg(中央値7.3-15.4kg)。男児2例、女児2例。いずれも unifocalization(UF)後の吻合部狭窄部の拡大に対して in vivo-TEVGを使用し PA形成術を施行。段階的手術時に2例で in vivo-TEVGによるPA拡大形成術施行。うち1例で直後の CT瘤化・再狭窄なし。もう1例で術後気管支の圧迫による再狭窄(術後6ヵ月)を認め、再度 in vivo-TEVGによる PA形成術を施行、術後狭窄なし。根治術時に2例で in vivo-TEVGによる PA形成術施行。2例(術後6ヵ月、4年)とも瘤化・再狭窄なし。組織学的評価では in vivo-TEVGの表面は平滑、主にコラーゲン線維とわずかな線維芽細胞で構成され、弾性線維や平滑筋細胞は認めず。壁厚は平均200μmであった。力学的特性は縫合糸保持強度は平均2.26N、破裂圧力は平均3057mmHg。【考察】周囲組織の圧迫による再狭窄例を1例認めたが、in vivo-TEVGによる PA形成術の中期成績は良好であった。in vivo-TEVGは力学的特性からも肺動脈形成に安全に使用できることが示された。多段階手術が必要となる先天性心疾患において、in vivo-TEVGは自己心膜の代替組織となりうる。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:30 AM Track3)

[I-S03-4] 小児重症心不全に対する再生治療の可能性と未来

○荒木 幹太¹, 上野 高義¹, 金谷 知潤¹, 奥田 直樹¹, 渡邊 卓次¹, 富永 佑児¹, 石井 良², 石田 秀和², 成田 淳², 宮川 繁¹, 澤 芳樹¹ (1.大阪大学大学院 医学系研究科 心臓血管外科, 2.大阪大学大学院 医学系研究科 小児科)

Keywords: 小児重症心不全, 再生治療, 筋芽細胞治療

現在、重症心不全(HF)に対する最終治療は心臓移植であるが、その限界により次世代治療が研究されはじめて久しい。しかし、臨床応用されている治療は少なく、更なる発展が望まれている。我々は再生治療に注目し、筋芽細胞(MC)のサイトカイン効果による血管新生や幹細胞集積を軸とした HF治療を橋渡し研究にて証明し、保険治療にま

で到達した。その中で拡張型心筋症(DCM)患者にも効果がある事に注目し、小児 HFへの適応拡大の為、小児 DCM患者4例に MC治療を行った。その結果、1例は心臓移植を行ったが、残り3例は治療後の心機能の改善、又は維持を認め1年以上に渡り外来管理中である。MC治療に反応する responderの存在は我々の経験から明らかであり、今後は更に症例を積み重ね responderの条件を明確にし、小児 HFへ応用していきたい。

一方、現在先天性心疾患(CHD)患者のほとんどが成人期に達するが、その解剖や遺残病変等による右心不全の合併が生命予後を悪化させるとされている。原因として、右室心筋への長期の圧、容量負荷により、慢性的な心筋虚血が細胞機能障害をもたらしていると考えられている。このメカニズムを鑑みても、右心不全を伴う CHD患者にも MC治療は有効であると考えられ、圧負荷右心不全モデルを用いた前臨床試験を行い、心筋細胞の肥大抑制作用、血管新生作用、及び右室機能の改善を示した。この結果を基に右心不全に対する MC治療の臨床試験を計画中である。

我々は更なる効果を期待し、iPS細胞から誘導した心筋細胞による再生医療研究も行っており、移植された iPS細胞由来心筋細胞のホスト心筋との電氣的同期などを証明した。このことから、MC治療のサイトカイン補充療法を更に発展した効果も期待される為、CHD合併 HF患者に対する臨床応用にむけた前臨床試験を開始している。

【まとめ】

小児 HFに対する新たな治療戦略としての再生治療は、まだ研究段階を脱していないが、大いなる可能性を秘めており、今後更なる発展が望まれる。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 9:30 AM Track3)

[I-S03-5] トランスレーショナルリサーチとしての心筋再生医療研究

○馬場 志郎 (京都大学大学院医学研究科 発生発達医学講座 発達小児科学)

Keywords: 心筋再生, 再生医療, トランスレーショナルリサーチ

心筋再生医療は心不全に対する細胞移植療法に端を発し、現在 各疾患病態研究や創薬開発に発展している。これら研究は日進月歩であり、臨床応用へはあと一歩のところまで到達したが、実際 臨床応用には未だ超えるべき問題がある。我々の研究室では、胚性幹細胞 (ES細胞)、精巣幹細胞 (mGS細胞)、人工万能細胞 (iPS細胞)を使用し一貫して臨床応用につながる基礎研究を継続してきた。今回、その結果の一部と今後の発展について発表する。研究室立ち上げ当初、ES細胞を用いた心筋細胞分化と移植による心筋症改善について心筋症モデルマウスを用いた実験で証明した。mGS細胞を使用した実験においても、分化心筋細胞を心筋梗塞モデルマウスに移植することで心機能改善を証明した。この in vitroの心筋分化は、マウス ES, iPS細胞ではヒストン脱アセチル化酵素阻害によってより効率的に分化することが判明し、有効な細胞治療について報告した。心筋分化だけでなく、心筋症の心不全発症機序についても、マウス心筋細胞を用いた実験ではミトコンドリア機能の抑制によって起こることが証明され、心不全の発症の初期から治療介入が可能である可能性を示唆した。近年は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー iPS細胞を用いた心不全発症・進展機序を細胞内カルシウム変化やオートファジー含めた細胞死の研究で臨床応用に近づく治療法開発を行っている。同様に家族性心筋症発症家系から得た iPS細胞の研究も行っており、遺伝子異常が心筋分化初期段階から影響を及ぼしている可能性について証明しつつある。それとは別に致死性遺伝性不整脈疾患である QT延長症候群 iPS細胞を用いた新規検査方法の開発にも成功し、本疾患の診断方法を補助できる新しいプロトコルを作成中である。

シンポジウム | 分子医学・再生医療・心臓血管発生

シンポジウム04 (I-S04)

分子医学・再生医療・心臓血管発生「先天性心疾患の理解・治療・予防につなげる臨床心臓発生学」

座長:横山 詩子(東京医科大学 細胞生理学分野)

座長:古道 一樹(慶應義塾大学医学部 小児科)

座長:山岸 敬幸(慶應義塾大学医学部 小児科) ※I-S04-1基調講演担当

Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 10:00 AM Track7

[I-S04-1] 【基調講演】 Impact, benefit and safety of mitochondrial transplantation for myocardial protection and its potential application for the pediatric cardiology

○James D. McCully (Boston Children's Hospital/Harvard Medical School)

[I-S04-2] 心臓神経堤細胞の世界

○山岸 敬幸 (慶應義塾大学 医学部 小児科)

[I-S04-3] 心筋細胞発生研究と臨床

○八代 健太¹, 榊 真一郎^{1,2}, 井上 聡^{1,3} (1.京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体機能形態科学, 2.東京大学 大学院医学系研究科 小児科学, 3.京都府立医科大学 大学院医学研究科 小児科学)

[I-S04-4] Fibulin-1は内膜肥厚部で細胞外基質を統合し、動脈管の解剖学的閉鎖を促進する

○伊藤 智子¹, 中川路 太一^{1,2}, 齋藤 純一¹, 二町 尚樹¹, 益田 宗孝^{1,2}, 麻生 俊英³, 石川 義弘¹, 横山 詩子^{1,4} (1.横浜市立大学 循環制御医学, 2.横浜市立大学 外科治療学, 3.神奈川こども医療センター 心臓血管外科, 4.東京医科大学 細胞生理学)

[I-S04-5] 心房特異的 Pitx2c過剰発現は洞結節の機能を低下させる

○馬場 俊輔^{1,2}, 赤池 徹¹, 新庄 聡子³, 南沢 享¹ (1.東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座, 2.東京慈恵会医科大学 小児科学講座, 3.パドバ大学 生物学講座)

[I-S04-6] TMEM260遺伝子異常を認めた総動脈幹症(Truncus arteriosus:TA)の同胞例

○高瀬 隆太¹, 清松 光貴¹, 井上 忠¹, 前田 靖人¹, 鍵山 慶之¹, 財満 康之², 籠手田 雄介¹, 庄嶋 賢弘², 渡邊 順子¹, 吉浦 考一郎³, 須田 憲治¹ (1.久留米大学 医学部 小児科学教室, 2.久留米大学 医学部 外科学講座, 3.長崎大学 原爆後障害医療研究所 人類遺伝学研究分野)

[I-S04-7] ABL1変異は先天性心疾患を伴う症候群の原因となる～エクソーム解析と質量分析法を応用した遺伝性心室中隔欠損症の網羅的病態解明～

○山本 英範¹, 早野 聡^{1,2}, 奥野 友介³, 小野田 淳人⁴, 加藤 耕治⁵, 長井 典子⁶, 深澤 佳絵¹, 齋藤 伸治⁵, 高橋 義行¹, 加藤 太一¹ (1.名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学, 2.中東遠総合医療センター 小児科, 3.名古屋大学医学部附属病院 先端医療臨床研究支援センター, 4.名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児部門, 5.名古屋市立大学大学院医学系研究科 新生児・小児医学分野, 6.岡崎市民病院 小児科)

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 10:00 AM Track7)

[I-S04-1] 【基調講演】 Impact, benefit and safety of mitochondrial transplantation for myocardial protection and its potential application for the pediatric cardiology

○James D. McCully (Boston Children's Hospital/Harvard Medical School)

To ameliorate the effects of myocardial ischemia/reperfusion injury (IRI) we have utilized a novel therapeutic approach, mitochondrial transplantation, in which myocardial mitochondria damaged by ischemia/reperfusion injury are replaced or augmented with viable, respiration competent mitochondria obtained from the patient's own body. The isolated mitochondria can be delivered by direct injection or by intra coronary delivery to the myocardium where they are rapidly internalized by cardiac cells by actin dependent endocytosis and then fuse with resident mitochondria and remain viable for at least 28 days. The transplanted mitochondria increase total tissue ATP content and ATP synthesis and upregulate cardioprotective cytokines and proteomic pathways for the mitochondrion and the generation of precursor metabolites for energy and cellular respiration. Mitochondrial transplantation is not associated with adverse short- or long-term complications related to mitochondrial delivery such as arrhythmia, intramyocardial hematoma, scarring, or immune or inflammatory responses. The efficacy of mitochondrial transplantation has been demonstrated in in vitro and in vivo animal studies to rescue myocardial cells and significantly enhance post-ischemic functional recovery. In a single-center study of patients requiring extracorporeal membrane oxygenation for post-cardiotomy cardiogenic shock following IRI, mitochondria transplantation has been shown to be associated with improved cardiac function and short-term outcomes for post-cardiotomy ECMO related to ischemia/reperfusion injury.

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 10:00 AM Track7)

[I-S04-2] 心臓神経堤細胞の世界

○山岸 敬幸 (慶應義塾大学 医学部 小児科)

Keywords: 発生, 流出路, 先天性心疾患

神経堤細胞 (neural crest cell) は、今をときめく iPS細胞を遡ること約150年、1868年に Wilhelm Hisによって発見された、胎生期の多分化能を有する細胞集団である。神経管の背側に起源し、間葉細胞として体の前後軸に対して分節的に遊走し、交感・副交感神経細胞、メラニン色素細胞など様々な細胞に分化する。発見から100年余を経た1983年、Margaret Kirbyらによって神経堤細胞が心臓大血管の発生にも関与することが明らかにされ、耳胞から体節3までの神経管に起源する細胞群は心臓神経堤細胞と呼ばれるようになった。心臓神経堤細胞は、第 III、IV、VI咽頭弓動脈に分布し、間葉系細胞として大動脈弓の形成に関与する。さらに、心臓流出路 (円錐動脈幹) まで達して中隔を形成する。今世紀初頭、心臓流出路・大動脈弓異常を高率に合併する22q11.2欠失症候群の主要な責任遺伝子として TBX1が特定された。私たちは、胎生期の Tbx1が心臓神経堤細胞には発現せず、当時心臓流出路を形成する新たな心臓前駆細胞として発見された二次心臓領域細胞に発現することを明らかにした。この結果は、心臓流出路・大動脈弓の形成には二次心臓領域細胞と心臓神経堤細胞の相互作用が必須であり、その異常の発生時期や程度により一連の心臓流出路・大動脈弓異常スペクトラムが発症するという新たな概念につながった。また最近、神経堤細胞は冠動脈の発生にも関与することが示されている。心臓神経堤細胞は、外胚葉の神経管から生まれ、旅立ち、長い距離を移動して中胚葉系の組織・臓器である心臓大血管の発生に関与する、極めてユニークな多分化能細胞である。その起源、形質転換、移動、そして移動後の分化の分子機序が次々と明らかにされている。この独特な神経堤細胞の世界を堪能し、臨床心臓発生学の理解を深めてい

ただければ幸いである。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 10:00 AM Track7)

[I-S04-3] 心筋細胞発生研究と臨床

○八代 健太¹, 榊 真一郎^{1,2}, 井上 聡^{1,3} (1.京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体機能形態科学, 2.東京大学 大学院医学系研究科 小児科学, 3.京都府立医科大学 大学院医学研究科 小児科学)

Keywords: 多能性幹細胞, 心筋分化, 再生医療

1998年に James Thomson博士(ウイスコンシン大学)らによりヒト胚性幹(ES)細胞の樹立の報告につづき、2006年には山中伸弥博士(京都大学)らによって人工多能性幹(iPS)細胞が報告されて以来、再生医療、疾患研究モデルの確立および創薬に、多能性幹細胞(ES/iPS)を応用し役立てることが大きく期待され、精力的な研究と挑戦が行われてきた。特に、令和2年は iPS細胞由来の心筋シートを用いた重症心不全に対する再生医療元年となり、多能性幹細胞から心臓を構成する細胞を生み出す技術とその応用に関し、成人先天性心疾患の治療への応用も期待されるところである。このような現在の潮流を踏まえ、私たちの研究グループのオリジナルのデータを交えながら、心臓の発生に関する最新の基礎科学的知見を軸に、成人先天性心疾患における発生生物学的な視点からの問題提起、多能性幹細胞から心臓を構成する細胞を生み出す方法論の現状と応用に向けた今後の課題に関し、広く議論を展開したい。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 10:00 AM Track7)

[I-S04-4] Fibulin-1は内膜肥厚部で細胞外基質を統合し、動脈管の解剖学的閉鎖を促進する

○伊藤 智子¹, 中川路 太一^{1,2}, 齋藤 純一¹, 二町 尚樹¹, 益田 宗孝^{1,2}, 麻生 俊英³, 石川 義弘¹, 横山 詩子^{1,4} (1.横浜市立大学 循環制御医学, 2.横浜市立大学 外科治療学, 3.神奈川こども医療センター 心臓血管外科, 4.東京医科大学 細胞生理学)

Keywords: Fibulin-1, 動脈管, 内膜肥厚

【背景】動脈管内膜肥厚は複数の細胞外基質と中膜より遊走する平滑筋細胞からなる。細胞外基質同士が相互作用し、平滑筋細胞の内皮細胞に向けた一方向性細胞遊走を誘導し内膜肥厚を形成する機序は解明されていない。Fibulin-1は様々な細胞外基質と結合し、発生段階で組織形成に関与する。動脈管閉鎖における fibulin-1の役割を検討した。【方法と結果】免疫染色で fibulin-1欠損マウス動脈管は内膜肥厚が弱く7匹全例が開存していた。胎生21日目ラット動脈管初代平滑筋培養細胞(rDASMCs)のマイクロアレイ解析で EP4刺激で最も発現が増加した遺伝子は Fbln1だった(28倍)。ラット動脈管 FACS解析で、fibulin-1は平滑筋、versicanは内皮由来だった。Versicanは fibulin-1結合蛋白で細胞遊走に関与する。そこで fibulin-1と versicanに着目し、DASMCの内皮に向かう一方向性遊走を、シリコン製インサート内に rDASMCsとヒト内皮細胞を同一平面上で培養し評価した所、rDASMCsは EP4刺激後に内皮細胞方向へ著明に遊走した。siRNAを用いて平滑筋細胞の fibulin-1又は内皮細胞の versicanの発現を抑制すると、rDASMCsの内皮細胞への方向性を持った遊走は抑制された(n=6-12, p<0.001)。免疫染色で、fibulin-1と versican V0/V1 は野性型新生児マウスの動脈管内膜肥厚部に共局在し、versicanのヒアルロン酸結合部位変異マウス新生児の30%が動脈管開存症だった。EP4欠損マウス新生児では fibulin-1の発現が著明に抑制され全例動脈管開存症だったが、fibulin-1リコンビナント蛋白を添加すると内膜肥厚がレスキューされた(n=8-10, p<0.01)。ヒト動脈管組織でも fibulin-1と versicanは同様の発現を示した。【結語】PGE2-EP4 刺激で平滑筋細胞より分泌される Fibulin-1 は、内皮細胞由来の versicanと、

versican結合蛋白であるヒアルロン酸と複合体を形成し、内皮下に平滑筋細胞を一方向性に遊走させ、秩序正しく内膜肥厚形成を誘導する可能性が示された。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 10:00 AM Track7)

[I-S04-5] 心房特異的 Pitx2c過剰発現は洞結節の機能を低下させる

○馬場 俊輔^{1,2}, 赤池 徹¹, 新庄 聡子³, 南沢 享¹ (1.東京慈恵会医科大学 細胞生理学講座, 2.東京慈恵会医科大学 小児科学講座, 3.パドバ大学 生物学講座)

Keywords: Pitx2c, 洞結節, 不整脈

背景：洞結節は心機能の維持にとって必須であり、特殊心筋細胞群からなる。しかし、洞結節形成の分子機序については不明な点が多く残されている。左房に強く発現し心臓の左右軸を決定するために重要な転写因子である Pitx2cのノックアウトマウスでは、洞結節の機能が抑制され、左房に異所性ペースメーカー様の細胞群が出現する。このことは、Pitx2cには固有心筋がペースメーカー細胞へ分化するのを抑制する働きがあることが示唆する。目的：右房への Pitx2c過剰発現は洞結節の機能を低下させる、という仮説を検証する。方法：心房特異的に発現するサルコリピン遺伝子の内因性遺伝子座に Cre遺伝子を発現させたマウスと、CAGプロモーターを用いて loxP配列の間に Pitx2c遺伝子を導入したマウスの2種類のマウスを交配させ、心房特異的に Pitx2cが過剰発現したマウスを作成した。その後、作成した Pitx2c^{flox/cre+}マウス(過剰発現群: OE)と Pitx2c^{flox/cre-}マウス(コントロール群: CON)、Pitx2c^{flox-/cre-}マウス(野生型群: WT)の表現型を調べた。結果：OE群は CON群、WT群に比べ、右房における Pitx2cの発現が高かった。組織重量や心エコー検査では各群に有意な違いを認めなかった(n=7-11, n=9-10)。経静脈心内ペースピング検査では、OE群は CON群、WT群に比べ洞結節回復時間の延長を認めた(n=3-5)。植込み型テレメトリ心電図検査では、OE群では CON群、WT群の比べ、最小心拍数、最大心拍数、平均心拍数、総心拍数に差を認めなかったものの、心拍数のばらつきが有意に拡大した(n=5-10)。さらに、OE群では異所性心房調律や洞停止、接合部の補充収縮の所見を認めた。結語：心房特異的な Pitx2cの過剰発現は、洞結節の機能を低下させ、心拍数ばらつきを増加させた。本研究は、洞結節が右房側で正常に分化し、機能を維持するためには、発生段階の右房において Pitx2cの適切な発現抑制が必要であることを示唆する。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 10:00 AM Track7)

[I-S04-6] TMEM260遺伝子異常を認めた総動脈幹症(Truncus arteriosus:TA)の同胞例

○高瀬 隆太¹, 清松 光貴¹, 井上 忠¹, 前田 靖人¹, 鍵山 慶之¹, 財満 康之², 籠手田 雄介¹, 庄嶋 賢弘², 渡邊 順子¹, 吉浦 考一郎³, 須田 憲治¹ (1.久留米大学 医学部 小児科学教室, 2.久留米大学 医学部 外科学講座, 3.長崎大学 原爆後障害医療研究所 人類遺伝学研究分野)

Keywords: 総動脈幹症, 遺伝子診断, エキソームシーケンス

【要旨】総動脈幹症(TA)は総動脈幹が上行大動脈と第6弓中枢部を含む肺動脈とに分離されずに中隔形成のないまま経過したもので、全先天性心疾患の0.7~0.82%と非常に稀な疾患である。先天性心疾患のうち遺伝子異常や環境要因などの原因が単一で明らかな症例は約15%とされ、残りの約85%は多因子遺伝と考えられている。今回、エキソームシーケンスにて責任遺伝子を同定できた TAの同胞例を経験したので報告する。【症例】家族歴に特記すべきことなく、近親婚ではない。発端者は、自然妊娠成立後、近医産婦人科にて胎児心疾患の指摘なく、在胎39週5日、自然分娩で第2子として出生した。日齢1にチアノーゼ及び心雑音を指摘され、TA(Collett-Edwards 2型)と診断した。生後早期よりコントロール不良の心不全を来し、日齢5に両側肺動脈絞扼

術を施行した。Gバンド分染法では正常女性核型であり、FISH法でも22q11.2欠失は認めなかった。左難聴以外の大きな問題なく、経過観察中である。前児1歳時に、自然妊娠にて第3子の妊娠成立。在胎21週5日に胎児心臓超音波検査にてTAを指摘され、在胎39週3日、自然分娩で出生した。TA (Collett-Edwards 3型)、右側大動脈弓、心室中隔欠損症と診断し、同様の戦略で日齢4に両側肺動脈絞扼術を施行し、以後経過観察中である。尚、第2子と同様に左腎の疑いあり、Gバンド分染法では正常男性核型であり、FISH法でも22q11.2欠失は認めていない。同胞例であり両親の同意を得て、未診断疾患イニシアチブ (IRUD) の協力でエクソームシーケンズ解析を実施し、TMEM260遺伝子のフレームシフト変異(c.1616 del G:p.W 539fs)を認めた。同遺伝子でのTAの同胞例の報告あり今回の責任遺伝子と考えられた。同遺伝子異常では腎機能障害の報告があり、今後注意深く経過観察を行う。

(Sun. Nov 22, 2020 8:00 AM - 10:00 AM Track7)

[I-S04-7] ABL1変異は先天性心疾患を伴う症候群の原因となる～エクソーム解析と質量分析法を応用した遺伝性心室中隔欠損症の網羅的病態解明～

○山本 英範¹, 早野 聡^{1,2}, 奥野 友介³, 小野田 淳人⁴, 加藤 耕治⁵, 長井 典子⁶, 深澤 佳絵¹, 齋藤 伸治⁵, 高橋 義行¹, 加藤 太一¹ (1.名古屋大学大学院医学系研究科 小児科学, 2.中東遠総合医療センター 小児科, 3.名古屋大学医学部附属病院 先端医療臨床研究支援センター, 4.名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児部門, 5.名古屋市立大学大学院医学系研究科 新生児・小児医学分野, 6.岡崎市民病院 小児科)

Keywords: エクソーム解析, プロテオーム解析, 遺伝性心疾患

【緒言・目的】常染色体優性遺伝形式の心室中隔欠損症 (VSD) の家系において、エクソーム解析を用いてABL1を原因遺伝子と特定した。さらに質量分析法を用いて遺伝子変異と表現型との関連についての網羅的検討を行ったので報告する。

【方法】3世代にわたるVSD家系の全員 (本人または保護者) から書面で同意を取得後、エクソーム解析により候補遺伝子を絞った。HEK293細胞に野生型・変異型候補遺伝子を導入して強制発現実験を行いウエスタンブロット (WB) 法で評価した。さらに質量分析法によるプロテオーム解析を行い、測定された蛋白の Medical subject headings (MeSH) termを用いて表現型との関連を検討した。

【結果】家系内のVSD患者は高率に指関節拘縮や translucent skinを合併しており、VSDと同一の遺伝子変異に由来する可能性が示唆された。エクソーム解析ではABL1(NM_007313)のチロシンキナーゼドメイン内に新規変異 (c.1522A>C, p.I508L) を認め、家系の全員で遺伝子型と表現型が合致した。強制発現実験のWB法では、Abl1およびその下流のSTAT5におけるチロシンのリン酸化亢進が確認され、機能獲得型変異であることが示された。さらにリン酸化プロテオーム解析を行い、表現型に強く関連する MeSH term (Congenital heart defects, Congenital limb deformities, hypopigmentation) を付与された蛋白を抽出したところ、表現型の原因となりうる蛋白 Xおよび蛋白 Yのリン酸化が統計学的有意に亢進していることが確認された。

【考察】ABL1は骨髄細胞でBCRと融合遺伝子を形成することで慢性骨髄性白血病の原因となることが知られているが、生殖細胞における機能獲得型変異で先天性心疾患などの原因となることが2017年に初めて報告された。既報は2報のみであり、またABL1変異と表現型の関連については十分に証明されていない。我々の同定した変異は新規変異であり、さらに本報告は表現型との関連を示す初めての報告である。