

Symposium

📅 Thu. Jul 10, 2025 8:30 AM - 10:00 AM JST | Wed. Jul 9, 2025 11:30 PM - 1:00 AM UTC 🏢 Room5 (Fine Arts Center 1F Reception Room)

Symposium4(I-SY4)

座長：古道 一樹（東京都立大塚病院 小児科）
座長：石田 秀和（大阪大学大学院医学系研究科）

[I-SY4-1]

心臓初期発生研究の進歩と今後の再生医療への応用

○八代 健太 (京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体機能形態科学)

[I-SY4-2]

心疾患治療への応用を目指したミトコンドリア標的型Drug Delivery Systemによる移植幹細胞の機能改変

○丸尾 優爾^{1,2}, 白石 真大¹, 日比野 光恵², 佐々木 大輔¹, 阿部 二郎^{1,2}, 武田 充人¹, 山田 勇磨² (1.北海道大学小児科学教室, 2.北海道大学大学院薬学研究院)

[I-SY4-3]

ヒトiPS細胞由来成熟心筋細胞・心筋組織の作製とその応用

○三木 健嗣¹, 長谷川 然², 永島 利章², 久呉 洋介², 宮川 繁^{1,2} (1.大阪大学 ヒューマン・メタバース疾患研究拠点, 2.大阪大学 大学院医学系研究科 心臓血管外科)

[I-SY4-4]

機能的単心室症患者に対する心臓内幹細胞を用いた治療法開発への取り組みの現状と展望について

○上田 秀明¹, 戸田 光太郎², 岡田 淳雅², 小野 晋¹, 金 成海³, 坂本 喜三郎⁴, 馬場 健児⁵, 笠原 真悟⁶ (1.神奈川県立こども医療センター 循環器内科, 2.株式会社メトセラ, 3.静岡県立こども病院 循環器科, 4.静岡県立こども病院 心臓血管外科, 5.岡山大学 小児科, 6.岡山大学 心臓血管外科)

[I-SY4-5]

位相差X線CT法を用いた奇形心Myofiber Orientationの左右心室間比較

○松島 峻介¹, 松久 弘典¹, 篠原 玄², 森田 紀代造³, 白石 修一⁴, 高橋 昌⁴, 金子 幸裕⁵, 築部 卓郎⁶, 大嶋 義博⁷ (1.兵庫県立こども病院 心臓血管外科, 2.JCHO九州病院 心臓血管外科, 3.榊原サピアタワークリニック 心臓血管外科, 4.新潟大学医歯学総合病院 心臓血管外科, 5.ニューハート・ワタナベ国際病院 心臓血管外科, 6.神戸赤十字病院 心臓血管外科, 7.加古川中央市民病院 心臓血管外科)

Symposium

📅 Thu. Jul 10, 2025 8:30 AM - 10:00 AM JST | Wed. Jul 9, 2025 11:30 PM - 1:00 AM UTC 🏢 Room5 (Fine Arts Center 1F Reception Room)

Symposium4(I-SY4)

座長：古道 一樹（東京都立大塚病院 小児科）
座長：石田 秀和（大阪大学大学院医学系研究科）

[I-SY4-1] 心臓初期発生研究の進歩と今後の再生医療への応用

○八代 健太 (京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体機能形態科学)

Keywords：心臓前駆細胞、心筋分化、心臓の初期発生

先天性心疾患は全出生の約1%に発生し、解剖学的形態異常の中で最も高頻度にみられる疾患である。近年、基礎生物学における解析技術の進展に伴い、胚発生過程における心血管系の形成メカニズムの理解が飛躍的に進んできた。しかし、得られた知見は未だ断片的であり、不明な点も多く残されている。先天性心疾患の分子病態を解明するためには、心血管系発生を制御する分子機構のさらなる理解が不可欠であり、また、その知見の再生医療への応用にも期待が寄せられている。これまでの研究により、哺乳類の心血管系は主に側板中胚葉と心臓神経堤に由来することが明らかになっている。初期胚において、側板中胚葉のうち最も頭側に位置する細胞群が心臓前駆細胞（CPCs）へと分化し、心筋および内皮・心内膜へと分化しながら原始心円筒を形成する。原始心円筒は右方向へ屈曲（ルーピング）し、流出路の平滑筋の起源となる心臓神経堤細胞の流入を受け入れながら、複数の細胞系譜が局所で相互に影響し合い、二心房二心室を持つ特有の解剖学的構造を形成する。近年、CPCsは胚体内での特徴的な挙動や分子特性に基づき、二つの主要なサブクラスに分類されるようになった。また、次世代シーケンサーを用いたシングルセル解析の導入により、従来にない解像度で心臓形成に関与する細胞の特性が明らかにされつつある。本講演では、哺乳類の心臓大血管の形態形成を概観し、心臓初期発生を制御する分子機構の最新知見と、それらの再生医療への応用可能性について議論する。

Symposium

📅 Thu. Jul 10, 2025 8:30 AM - 10:00 AM JST | Wed. Jul 9, 2025 11:30 PM - 1:00 AM UTC 🏢 Room5 (Fine Arts Center 1F Reception Room)

Symposium4(I-SY4)

座長：古道 一樹（東京都立大塚病院 小児科）
座長：石田 秀和（大阪大学大学院医学系研究科）

[I-SY4-2] 心疾患治療への応用を目指したミトコンドリア標的型Drug Delivery Systemによる移植幹細胞の機能改変

○丸尾 優爾^{1,2}, 白石 真大¹, 日比野 光恵², 佐々木 大輔¹, 阿部 二郎^{1,2}, 武田 充人¹, 山田 勇磨² (1.北海道大学小児科学教室, 2.北海道大学大学院薬学研究院)

Keywords：間葉系幹細胞、ミトコンドリア、コエンザイムQ10

我々は、ミトコンドリア標的型Drug Delivery SystemであるMITO-Porterを使用し、心臓由来細胞ミトコンドリアに対して、ミトコンドリア機能性分子であるレスベラトロールやコエンザイムQ10（CoQ10）を導入したミトコンドリア活性化心臓由来細胞（MITO cell）の開発に成功してきた（Abe et al., J Control Release, 2018; Sasaki et al., Sci Rep, 2022）。さらにマイクロ流体デバイスを用いることで、CoQ10を封入したMITO-Porterを大量に調製することに成功した（Hibino et al., J Pharm Sci, 2019）。そしてドキソルビシン心筋症モデルマウスや心筋虚血再灌流傷害モデルマウス・ラットに対するMITO cell細胞移植療法は、従来の細胞移植療法よりも高い予防・治療効果があることを報告した（Abe et al., J Control Release, 2018; Shiraishi et al., J Control Release, 2024）。しかし、MITO cell作製のための心臓由来細胞の調達には外科的処置が必要であり、採取できる細胞数にも限界があり、臨床応用のためには大量精製が可能で汎用性の高い細胞移植用幹細胞を探す必要があった。そこで我々は、臨床応用の進んでいる間葉系幹細胞（MSC）に新たに着目し、CoQ10を封入したMITO-Porterによって、MSCのミトコンドリア機能を改変できることを見出した（Maruo et al., Biol Pharm Bull, 2024）。ミトコンドリア機能を改変したMSCの有効性について動物モデルを用いて実証し、臨床応用へ向けた橋渡し研究を行うことを目標としている。

Symposium

📅 Thu. Jul 10, 2025 8:30 AM - 10:00 AM JST | Wed. Jul 9, 2025 11:30 PM - 1:00 AM UTC 🏢 Room5 (Fine Arts Center 1F Reception Room)

Symposium4(I-SY4)

座長：古道 一樹（東京都立大塚病院 小児科）
座長：石田 秀和（大阪大学大学院医学系研究科）

[I-SY4-3] ヒトiPS細胞由来成熟心筋細胞・心筋組織の作製とその応用

○三木 健嗣¹, 長谷川 然², 永島 利章², 久呉 洋介², 宮川 繁^{1,2} (1.大阪大学 ヒューマン・メタバース疾患研究拠点, 2.大阪大学 大学院医学系研究科 心臓血管外科)

Keywords：ヒトiPS細胞、Engineered Heart Tissue、拘束型心筋症

ヒトiPS細胞が誕生して18年が経過し、様々な疾患で臨床応用が開始されている。ヒトiPS細胞由来心筋細胞に関しては、分化誘導法および精製法の改良が進み、現在では高純度な分化心筋細胞を安定して得ることが可能となった。しかし、その成熟度は胎児レベルにとどまり、未熟な心筋細胞である点が大きな課題となっている。我々は、分化心筋細胞の成熟化の指標としてトロポニンIのアイソフォームスイッチに着目し、これを指標とした約9,000種の化合物スクリーニングにより、ヒトiPS細胞由来心筋細胞を新生児レベルにまで成熟させる化合物を見出した。その化合物を使用した結果、培養2週間でトロポニンI3を含む遺伝子発現の亢進、T管形成、サルコメア長の延長、代謝機能の向上、電気生理学的な成熟化が確認された。現在は、組織工学的手法を用いて、分化心筋細胞を活用したヒトiPS細胞由来心筋組織(Engineered Heart Tissue, EHT)を構築し、収縮動態を評価できるプラットフォームを確立した。本技術を活用することで、小児心筋症の病態解明および治療法の開発を進めている。本シンポジウムでは、分化心筋細胞の成熟化法に加え、現在取り組んでいる小児拘束型心筋症の病態モデル構築及び新規モダリティの探索について紹介し、これからの小児心筋症におけるヒトiPS細胞の利活用の可能性についても議論したい。

Symposium

📅 Thu. Jul 10, 2025 8:30 AM - 10:00 AM JST | Wed. Jul 9, 2025 11:30 PM - 1:00 AM UTC 🏢 Room5 (Fine Arts Center 1F Reception Room)

Symposium4(I-SY4)

座長：古道 一樹（東京都立大塚病院 小児科）
座長：石田 秀和（大阪大学大学院医学系研究科）

[I-SY4-4] 機能的単心室症患者に対する心臓内幹細胞を用いた治療法開発への取り組みの現状と展望について

○上田 秀明¹, 戸田 光太郎², 岡田 淳雅², 小野 晋¹, 金 成海³, 坂本 喜三郎⁴, 馬場 健児⁵, 笠原 真悟⁶ (1. 神奈川県立こども医療センター 循環器内科, 2. 株式会社メトセラ, 3. 静岡県立こども病院 循環器科, 4. 静岡県立こども病院 心臓血管外科, 5. 岡山大学 小児科, 6. 岡山大学 心臓血管外科)

Keywords：幹細胞、再生医療、JRM-001

【背景】近年、幹細胞を用いた心疾患に対する再生医療等製品の開発が盛んに進められているが、その作用機序については未だ解明されていない。また安定製造に向けた技術的課題も多い。JRM-001は、自己由来の心臓内幹細胞を用いて製造する再生医療等製品（冠動脈内投与）で、機能的単心室症の患者を対象に2016年から多施設共同の企業治験を開始した。しかしながら、患者毎に細胞増殖能のばらつきがあること、製造に用いる自己血清に必要な採血量が多い等の課題から、実用化に向けた抜本的な解決が必要と判断し、症例登録を中断していた。【方法】製法見直しにより、製造工程に用いる自己血清を代替血清に変更し、培養成績を高める製造条件の検討を開発企業で実施した。製造堅牢性の確認のため、治験と同条件で複数医療機関から心組織提供を受けて試験製造を行い、培養成績及び製品特性を多面的に評価した。また、得られた細胞が放出する液性因子の解析を中心に、他細胞との共培養による影響評価等を進め、機能的単心室症患者の予後改善に寄与する可能性のある機序の探索も行った。【結果】改良製法で製造を行った全30ロットで、培養成功と品質試験適合が確認され、治験の条件で安定的に増殖できることを確認した。異なる心組織提供施設からでも、一定の細胞増殖特性や品質特性を持ったJRM-001が製造された。その後、治験製品製造施設での改良製法による試験製造のデータをPMDAに提出し、治験再開に関する最終合意を得た。心臓内幹細胞の持つ特性として、強い抗炎症作用を持つ他、線維化の抑制、心筋増殖促進・心筋細胞保護につながる因子が多数放出されていることを確認した。【結論】細胞治療による機能的単心室症患者の心機能改善効果は、今後の治験で評価される。改良製法により培養成績が向上し、安定した製造ができることが示されたことにより、今後の治験における治験や症例登録の進捗が期待される。

Symposium

🎫 Thu. Jul 10, 2025 8:30 AM - 10:00 AM JST | Wed. Jul 9, 2025 11:30 PM - 1:00 AM UTC 🏠 Room5 (Fine Arts Center 1F Reception Room)

Symposium4(I-SY4)

座長：古道 一樹（東京都立大塚病院 小児科）
座長：石田 秀和（大阪大学大学院医学系研究科）

[I-SY4-5] 位相差X線CT法を用いた奇形心Myofiber Orientationの左右心室間比較

○松島 峻介¹, 松久 弘典¹, 篠原 玄², 森田 紀代造³, 白石 修一⁴, 高橋 昌⁴, 金子 幸裕⁵, 築部 卓郎⁶, 大嶋 義博⁷ (1.兵庫県立こども病院 心臓血管外科, 2.JCHO九州病院 心臓血管外科, 3.榊原サピアタワークリニック 心臓血管外科, 4.新潟大学医歯学総合病院 心臓血管外科, 5.ニューハート・ワタナベ国際病院 心臓血管外科, 6.神戸赤十字病院 心臓血管外科, 7.加古川中央市民病院 心臓血管外科)

Keywords：心筋線維走行、右室体心室、SPRing-8

【目的】

右室と左室の体心室としての遠隔期心室機能の差異に組織構造的な要因が考えられるが、先天性心疾患における心筋線維走行 (Myofiber Orientation) の知見は未だ乏しい。位相差X線CT法では心筋をPerimysium単位で観察することが可能であり、各種心標本にてその解析を行った。

【方法】

正常心、心室中隔欠損例、右側相同心、左側相同心、心室逆位例それぞれ3標本の計15標本を対象とした。3D画像で各心室の自由壁中央を心表面と平行にスライスし、各画像で心筋線維のHelical Angle (HA) を求め心外膜面 (X=0) から心内膜面 (X=1) へプロットしHA曲線を作成した。各HA曲線の形状、3次近似時の変曲点 (Xi)、線形近似時の傾き (sHA)、そしてスライス毎のHA変化率中央値 (dHA) を左右心室間で比較した。結果はmedian [range] で表記した。

【結果】

全標本で右室左室共にHAは心外膜面のleft-handedから心内膜面のright-handedへ変移した。HAが心内膜面へ向かうにつれて左室では持続的に上昇するか壁中央にプラトーを形成する一方、右室ではプラトーから始まり心内膜面近くで急峻に上昇する傾向があった。Xiは左室で0.51 [0.37-0.62]、右室で0.41 [-4.5-0.83] であり左室Xiが壁中央 (X=0.5) に有意に近かった ($p < 0.01$)。sHAは左室で114 [65-148]°, 右室で71 [35-104]°であり全標本において左室が高かった。dHAは左室で102 [60-120]°, 右室で55 [10-120]°であり左室が有意に高かった ($p < 0.01$)。

【考察】

Myofiber OrientationはCardiac Loopingとは独立していた。プラトーを形成し壁中央付近を変曲点として3次近似されるHA曲線はしばしば層状と表現される心室壁構造と一致する。収縮力が強いとされるHelical Fiberを左室は右室に比べてより有する所見を正常心と各奇形心に共通して認め、Helical Fiberの違いが体心室機能の優劣の一端である可能性が考えられた。