

会長企画シンポジウム

📅 2025年7月10日(木) 13:50 ~ 15:20 📍 第1会場 (文化会館棟 1F 大ホール)

会長企画シンポジウム2 (I-PSY2)**小児期からの生涯にわたる肺高血圧診療の最適化に向けての基礎的・臨床的な取り組み**

座長：澤田 博文 (三重大学医学部附属病院 小児科)

座長：阿部 弘太郎 (九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)

[I-PSY2-1]

Translational Impact of Basic Research in Pulmonary Arterial Hypertension

○Marlene Rabinovitch (Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, California)

[I-PSY2-2]

血流が生み出すシェアストレスから肺動脈性肺高血圧症に挑む

○篠原 務¹, 三谷 義英², Rabinovitch Marlene³ (1.名古屋市立大学大学院 新生児小児医学, 2.三重大学大学院 小児科学, 3.スタンフォード大学 小児循環器科)

[I-PSY2-3]

マウスを用いた基礎研究からアプローチする小児期からの肺高血圧症の病態解明

○内田 敬子 (東京医科大学 細胞生理学分野)

[I-PSY2-4]

小児期独自の肺高血圧病態に対する治療・管理の最適化に向けて～PHラットモデル、肺発達関連肺高血圧・IPAHのスクリーニングと早期診断～

○澤田 博文^{1,3}, 三谷 義英^{2,3}, 武岡 真美³, 坪谷 尚季³, 大矢 和伸³, 乙部 裕³, 淀谷 典子³, 大橋 啓之³, 原田 智哉³, 丸山 一男⁴, 平山 雅浩³ (1.三重大学医学部附属病院・小児AYAがんトータルケアセンター, 2.三重大学医学部附属病院・周産母子センター, 3.三重大学医学部 小児科学, 4.鈴鹿医療科学大学 救命救急科)

[I-PSY2-5]

小児における先天性心疾患を伴う肺高血圧症例の短期予後：JACPHR登録症例の検討

○石井 卓¹, 内田 敬子², 細川 奨³, 石田 秀和⁴, 高月 晋一⁵, 住友 直文⁶, 稲井 慶⁷, 福島 裕之⁸, 小垣 滋豊⁹, 山岸 敬幸¹⁰, 土井 庄三郎¹ (1.東京科学大学 小児科, 2.東京医科大学 細胞生理学, 3.武蔵野赤十字病院 小児科, 4.大阪大学 大学院医学系研究科 小児科学, 5.東邦大学医療センター大森病院 小児科, 6.慶應義塾大学医学部小児科, 7.東京女子医科大学 循環器小児科・成人先天性心疾患科, 8.東京歯科大学市川総合病院小児科, 9.大阪急性期・総合医療センター小児科・新生児科, 10.東京都立小児総合医療センター)

会長企画シンポジウム

📅 2025年7月10日(木) 13:50 ~ 15:20 🏢 第1会場 (文化会館棟 1F 大ホール)

会長企画シンポジウム2 (I-PSY2)

小児期からの生涯にわたる肺高血圧診療の最適化に向けての基礎的・臨床的な取り組み

座長：澤田 博文 (三重大学医学部附属病院 小児科)

座長：阿部 弘太郎 (九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)

[I-PSY2-1] Translational Impact of Basic Research in Pulmonary Arterial Hypertension

○Marlene Rabinovitch (Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, California)

キーワード：pulmonary hypertension、genetics、inflammation

Our group investigates how mutations in specific genes are functionally linked to pulmonary arterial hypertension (PAH). We reported that a heterozygous mutation in BMPR2 leads to endothelial mesenchymal transition, impaired pulmonary arterial (PA) endothelial (EC) regeneration, increased smooth muscle cell (SMC) proliferation, mitochondrial dysfunction, reduced DNA damage repair, decreased elastin fiber assembly and heightened propensity to inflammation both in PAEC and in monocytes. We have since found that in monocytes, reduced BMPR2 causes phosphorylation of KAP1 (TRIM28) resulting in the loss of its methylase activity. Consequently, there is an increase in endogenous retroviral elements (HERVs) causing STAT1 interferon signaling and chronic inflammation. Moreover, the loss of KAP1 methylase activity also prevents inactivation of inflammatory genes on the X chromosome, a feature important in females. Family members that have a mutation in BMPR2 without PAH have mechanisms that improve signaling from the normal BMPR2 receptor that is not mutant. We have also determined that other mutations associated with PAH reduce BMPR2 mediated gene regulation. For example, loss of TBX4, a gene expressed in SMC leads to a reduction in BMP10 and as a consequence a decrease in BMPR2 mediated genes in PAEC, one of which is TMEM100. Replacing TMEM100 in PAEC reverses the adverse consequences of the mutation in TBX4. In other studies we investigated how a mutation in SOX17 causes severe PAH particularly in association with high flow (shear stress) seen in congenital heart defects. We found that the BMPR2 dependent gene TMEM100 is additively reduced by a combination of high shear and loss of SOX17. Thus increasing TMEM100 can potentially reverse PAH resulting from mutations in BMPR2, SOX17 and TBX4 and perhaps other PAH mutant or dysregulated genes.

会長企画シンポジウム

2025年7月10日(木) 13:50 ~ 15:20 第1会場 (文化会館棟 1F 大ホール)

会長企画シンポジウム2 (I-PSY2)

小児期からの生涯にわたる肺高血圧診療の最適化に向けての基礎的・臨床的な取り組み

座長：澤田 博文 (三重大学医学部附属病院 小児科)

座長：阿部 弘太郎 (九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)

[I-PSY2-2] 血流が生み出すシェアストレスから肺動脈性肺高血圧症に挑む

○篠原 務¹, 三谷 義英², Rabinovitch Marlene³ (1.名古屋市立大学大学院 新生児小児医学, 2.三重大学大学院 小児科学, 3.スタンフォード大学 小児循環器科)

キーワード：肺動脈性肺高血圧症、シェアストレス、血管内皮細胞

「なぜ重症肺動脈性肺高血圧症 (PAH) において血管収縮物質のエンドセリン1産生が亢進し、血管拡張物質の一酸化窒素産生が低下するのか。」血流が生み出すメカノストレスをスタンフォード大学の小児循環器医ラビノビッチ教授のもとで学び、幾度も目から鱗が落ちた。シェアストレス(Wall Shear Stress, WSS)とは血流が血管の最も内側に位置する血管内皮細胞(Endothelial Cells, EC)に与える「ずり応力」であり、血流と同じ方向に平行に力が働く。常に血流に晒されているECはこのWSSを鋭敏に感じ取り、血管収縮物質と拡張物質を巧みに調整して産生し、血管平滑筋(Smooth muscle cells, SMC)に受け渡して収縮と弛緩の舵を取り、血管径を調整させて自ら感じるWSSを15-20 dyn/cm²程度に一定にしている。WSSは血流速度や血液粘性度に比例し、血管径の3乗に反比例する。例えば運動により心拍出量が上昇し血流速度が増すと、血管径を広げてWSSを一定に保とうとECは血管拡張物質を多く産生する。一方で、血流を感じないECは、血管を開いておく必要がないため血管を収縮させるように働くのである。つまり冒頭の問いに対する答えは、大半の肺細動脈がすでに閉塞しており血流をECが感じていないためと理解できる。

では「なぜ、もともと血流を感じていた血管がPAHでは進行性に閉塞していくのか。」近年のシミュレーション医学の進歩により、左-右短絡を伴う先天性心疾患で生じる高肺血流そのものや、何らかの刺激に伴って肺細動脈の拡張が障害された状態では病的なほど高い100 dyn/cm²を超えるWSSが生じていることが示された。我々はその病的な高WSS刺激がECに対して「内皮間葉転換」を引き起こし、ECがSMC様細胞に姿を変え増殖し、血管が閉塞していく現象とそのメカニズムを見出し報告した。今後は、根本的な原因はさまざまでも、PAHに共通する病的な高WSSを感じ取る特殊なメカノセンサーに着目した新たな治療薬の開発を進めていきたい。

会長企画シンポジウム

📅 2025年7月10日(木) 13:50 ~ 15:20 📍 第1会場 (文化会館棟 1F 大ホール)

会長企画シンポジウム2 (I-PSY2)

小児期からの生涯にわたる肺高血圧診療の最適化に向けての基礎的・臨床的な取り組み

座長：澤田 博文 (三重大学医学部附属病院 小児科)

座長：阿部 弘太郎 (九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)

[I-PSY2-3] マウスを用いた基礎研究からアプローチする小児期からの肺高血圧症の病態解明

○内田 敬子 (東京医科大学 細胞生理学分野)

キーワード：肺高血圧症、マウス、基礎研究

肺高血圧症 (pulmonary hypertension, PH) は平均肺動脈圧の上昇で定義される難治性疾患である。病理組織上、肺血管の収縮、肺動脈壁の肥厚、肺細動脈の筋性化、毛細血管の希薄化、血管内血栓形成、叢状病変 (血管リモデリング) などの肺血管の特徴があり、血管リモデリングが進行すると不可逆性となる。演者は、5群から成るPHの臨床分類の中で、小児期からの肺高血圧症として特に着目すべき、第1群の特発性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH) / 遺伝子肺動脈性肺高血圧症 (HPAH) ならびに先天性心疾患に伴うPH (CHD-PH)、第3群の呼吸器疾患による肺高血圧症のうち肺の発育障害によるPHを対象として、PHの基礎研究に携わってきた。肺動脈平滑筋特異的に発現する細胞内カルシウム放出チャネルである2型IP₃受容体の欠損によるPHの増悪機構、気道としての肺発生・発育と肺血管内皮の成熟の両者に機能するTBX4の機能低下によるPHの発症機構、22q11.2欠失症候群モデルマウスの肺動脈の可視化による肺動脈発生の検討を中心に、マウスを用いた基礎研究を紹介し、既報のPHマウスモデルも合わせてレビューする。

会長企画シンポジウム

⌚ 2025年7月10日(木) 13:50 ~ 15:20 血 第1会場 (文化会館棟 1F 大ホール)

会長企画シンポジウム2 (I-PSY2)

小児期からの生涯にわたる肺高血圧診療の最適化に向けての基礎的・臨床的な取り組み

座長：澤田 博文 (三重大学医学部附属病院 小児科)

座長：阿部 弘太郎 (九州大学大学院医学研究院 循環器内科学)

[I-PSY2-4] 小児期独自の肺高血圧病態に対する治療・管理の最適化に向けて～PHラットモデル、肺発達関連肺高血圧・IPAHのスクリーニングと早期診断～

○澤田 博文^{1,3}, 三谷 義英^{2,3}, 武岡 真美³, 坪谷 尚季³, 大矢 和伸³, 乙部 裕³, 淀谷 典子³, 大橋 啓之³, 原田 智哉³, 丸山 一男⁴, 平山 雅浩³ (1.三重大学医学部附属病院・小児AYAがんトータルケアセンター, 2.三重大学医学部附属病院・周産母子センター, 3.三重大学医学部 小児科学, 4.鈴鹿医療科学大学 救命救急科)

キーワード：肺高血圧、肺発達疾患、モデル動物

小児肺高血圧 (PH) は、成人と多くの共通点があるが、疫学、病因、診断・評価・治療法等に違いがあり、予後最適化のため独自のアプローチが必要である。気管支肺異形成

(BPD)、先天性横隔膜ヘルニア (CDH) などの肺発達疾患 (developmental lung disorders、DLD) 関連PH (DLD-PH) が多いことは特徴的である。また本邦独自の学校心臓検診は、特発性・遺伝性肺高血圧症(IHPAH)の診断における役割が報告される。発表では、小児期PHについての当研究グループの最近の知見から3点を共有したい。(1) 炎症機序阻害と周産期障害ラットモデルの病態解析:ケモカイン受容体受容体欠損ratでは、既存のPH治療薬の効果が促進され、その機序として、血管内皮障害/BMPR2-TGFβ不均衡の改善、平滑筋脱分化の抑制が示された。また、周産期の低酸素やNO阻害は、周産期侵襲により、エピゲノム変化や肺発達阻害等の機序を介しPH増悪につながる。(2) DLD-PHの治療管理: 当医療圏において、超早産児56名中、PH治療を要した10名 (18%) ならびに、CDH49名中、長期PH治療を要した7名 (18%) において、2歳時には心エコーではPHの軽快を確認したが、心臓カテーテル検査では、大多数がmild PHを示し、長期フォローが必要である。

(3) 小児期IPAH診断における心電図スクリーニングの意義: 全国の小児循環器修練施設において、診断時年齢6歳以上のIHPAH患者88例 (男51、女37、診断年齢10.7歳)の調査では、36例(41%)は学校検診を契機に診断され、多くは高度PH (mPAP≧60mmHg) を示すが、症状の軽い (WHOFC I-II) の患者であった。心電図は、合計219回分が収集され、診断時88例、診断前29例 (33%) の心電図を解析した。心電図上は、80%の患者でRVHを示す。小児PHの特徴を捉え、またわが国の医療保健体制も踏まえ、小児PHに特化した管理法、治療法を、独自に議論していく必要がある。

会長企画シンポジウム

■ 2025年7月10日(木) 13:50～15:20 ■ 第1会場（文化会館棟 1F 大ホール）

会長企画シンポジウム2 (I-PSY2)

小児期からの生涯にわたる肺高血圧診療の最適化に向けての基礎的・臨床的な取り組み

座長：澤田 博文（三重大学医学部附属病院 小児科）

座長：阿部 弘太郎（九州大学大学院医学研究院 循環器内科学）

[I-PSY2-5] 小児における先天性心疾患を伴う肺高血圧症例の短期予後：JACPHR登録症例の検討

○石井 卓¹, 内田 敬子², 細川 奨³, 石田 秀和⁴, 高月 晋一⁵, 住友 直文⁶, 稲井 慶⁷, 福島 裕之⁸, 小垣 滋豊⁹, 山岸 敬幸¹⁰, 土井 庄三郎¹ (1.東京科学大学 小児科, 2.東京医科大学 細胞生理学, 3.武蔵野赤十字病院 小児科, 4.大阪大学 大学院医学系研究科 小児科学, 5.東邦大学医療センター大森病院 小児科, 6.慶應義塾大学医学部小児科, 7.東京女子医科大学 循環器小児科・成人先天性心疾患科, 8.東京歯科大学市川総合病院小児科, 9.大阪急性期・総合医療センター小児科・新生児科, 10.東京都立小児総合医療センター)

キーワード：肺高血圧、先天性心疾患、レジストリ研究

【背景】先天性心疾患を伴う肺高血圧症（CHD-PH）に関する小児例の報告は少なく、予後についても不明な点が多い。【方法】2024年12月までに本邦のCHD-PH多施設症例登録研究（JACPHR）に登録された447例のうち、Fontan循環症例を除く16歳未満の症例かつ1回以上フォローアップ登録がある症例について、短期の生存率と心血管イベント回避率の検討を行った。【結果】対象128例の男女比に差はなく、登録時年齢の中央値は7.2歳（0.7～15.9歳）、染色体異常などの併存疾患を有する症例は87例（68.0%）、21トリソミーは49例（38.3%）であった。基礎心疾患ではpost-tricuspid shuntが55例（43.0%）と多く、肺高血圧症の臨床分類では修復術後の症例が多かった（48例、39.7%）。登録時の平均肺動脈圧（mPAP）の中央値は25mmHg（13～72）、肺血管抵抗係数の中央値は4.0WU・m²（0.8～17.9）であった。登録時の肺高血圧標的治療については、薬物治療なし46例（35.9%）、単剤治療37例（28.9%）、併用療法45例（35.2%）であった。生存率は1年時、2年時とも97.9%、心血管イベント回避率は1年時96.8%、2年時94.3%であった。Log-rank検定により、イベント発生曲線を比較した結果、高肺血管抵抗係数（>6WU・m²）、高平均肺動脈圧（≥40mmHg）、診断時年齢5歳以上、高BNP（≥50pg/ml）の群で心血管イベント回避率が有意に低かった。また、Cox比例ハザード回帰分析で、診断時年齢5歳以上、併存疾患あり、投薬なし、登録時mPAP40mmHg以上、登録時BNP50pg/ml以上を共変量として調整したところ、診断時年齢（ハザード比 8.0、p=0.025）と登録時mPAP（ハザード比 17.4、p=0.008）が統計的に有意なリスク因子であった。【結論】小児CHD-PHにおいても高いmPAPは短期の心血管イベント発生の有意なリスク因子であることが明らかになった。長期予後については引き続き検討を行う必要がある。