

一般口演 | 肺循環 (基礎研究)

2025年7月11日(金) 14:55 ~ 15:55 第6会場 (文化会館棟 B1F 第1リハーサル室)

一般口演22 (II-OR22)
肺循環 (基礎研究)

座長：篠原 務 (名古屋市立大学大学院 新生児小児医学)

座長：中釜 悠 (大阪公立大学大学院 医学研究科)

[II-OR22-01]

Stereotactic Body Radiotherapy: A New Noninvasive Way to Conduct Pulmonary Artery Denervation?

○Yunbin Xiao, Manzhen Liao, Taoyue Yao, Yonghui Xie (Department of Cardiology, The Affiliated Children's Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University (Hunan children's hospital))

[II-OR22-02]

動脈管におけるプロスタグランジンE₂受容体EP4の発現と転写制御領域の検討○岡 沙由稀¹, 黒滝 大翼², 菊池 健太², 中山 俊宏^{1,3}, 内田 敬子¹, 横山 詩子¹ (1.東京医科大学 細胞生理学分野, 2.熊本大学 国際先端医学研究機構 免疫ゲノム構造学研究室, 3.東京医科大学 小児科・思春期科分野)

[II-OR22-03]

ヘッジホッグシグナルの阻害は肺動脈性肺高血圧症の進行を抑制する

○櫻井 牧人¹, 細川 奨^{1,2}, 山口 洋平¹, 石井 卓¹ (1.東京科学大学 発生発達病態学分野, 2.武蔵野赤十字病院 小児科)

[II-OR22-04]

ダウン症候群に特異的な肺高血圧症の病態メカニズム解明

○上田 和利, 石田 秀和, 吉原 千華, 上山 敦子, 橋本 和久, 成田 淳, 石井 良, 廣瀬 将樹, 北島 康司 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学)

[II-OR22-05]

肺高血圧発症機序におけるBMPR2遺伝子変異と周産期侵襲の関連

○武岡 真美, 澤田 博文, 三谷 義英, 乙部 裕, 坪谷 尚季, 大矢 和伸, 淀谷 典子, 大橋 啓之, 原田 智哉, 平山 雅浩 (三重大学 医学部 附属病院 小児科)

[II-OR22-06]

ラットPHの右室機能不全におけるBmpr2変異の役割

○大矢 和伸^{1,2}, 澤田 博文², 三谷 義英², 武岡 真美², 淀谷 典子², 大橋 啓之², 平山 雅浩² (1.鈴鹿中央総合病院 小児科, 2.三重大学大学院 医学系研究科 小児科学)

一般口演 | 肺循環 (基礎研究)

2025年7月11日(金) 14:55 ~ 15:55 第6会場 (文化会館棟 B1F 第1リハーサル室)

一般口演22 (II-OR22)**肺循環 (基礎研究)**

座長：篠原 務 (名古屋市立大学大学院 新生児小児医学)

座長：中釜 悠 (大阪公立大学大学院 医学研究科)

[II-OR22-01] Stereotactic Body Radiotherapy: A New Noninvasive Way to Conduct Pulmonary Artery Denervation?

○Yunbin Xiao, Manzhen Liao, Taoyue Yao, Yonghui Xie (Department of Cardiology, The Affiliated Children's Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University (Hunan children's hospital))

キーワード：Pulmonary arterial hypertension、Stereotactic body radiotherapy、Pulmonary artery denervation

OBJECTIVES to investigate the feasibility of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for performing pulmonary artery denervation (PADN).METHODS A total of 12 healthy male New Zealand rabbits were digitally marked on their foreheads and randomly divided into control group (n = 6) and SBRT group (n = 6) at a ratio of 1:1 using Computer-generated random numbers. In SBRT group, rabbits were treated with a single dose of 15 Gray (Gy), then bred for a minimum of 3 months. The rabbit models of acute thromboembolic pulmonary arterial hypertension (ATEPAH) were established by injecting autologous blood clots into the femoral vein (FV). Right ventricular (RV) function and hemodynamics were assessed by echocardiography and right heart catheterization (RHC). Pulmonary artery (PA) sympathetic nerves (SNs) were evaluated by pathological staining.RESULTS The SBRT procedure was successfully performed in all six rabbits. Compared to control group, SBRT-PADN reduced pulmonary artery systolic pressure (PASP) and mean pulmonary artery pressure (mPAP) in ATEPAH rabbits. Meanwhile, SBRT-PADN could attenuate PA dilatation in ATEPAH rabbits. Histological examination revealed evident structural damages in SNs of SBRT-PADN animals, including vacuolization, nuclear pyknosis and digestion chambers. No adverse events had been observed, with sparing of PA of the intima and media were detected up to 90 days post procedure.CONCLUSIONS SBRT could destroy SNs around PA locally, which may represent a novel option for performing PADN. Besides, this study proved its short-term effectiveness and safety.

一般口演 | 肺循環 (基礎研究)

2025年7月11日(金) 14:55 ~ 15:55 第6会場 (文化会館棟 B1F 第1リハーサル室)

一般口演22 (II-OR22)
肺循環 (基礎研究)

座長：篠原 務 (名古屋市立大学大学院 新生児小児医学)

座長：中釜 悠 (大阪公立大学大学院 医学研究科)

[II-OR22-02] 動脈管におけるプロスタグランジンE₂受容体EP4の発現と転写制御領域の検討

○岡 沙由稀¹, 黒滝 大翼², 菊池 健太², 中山 俊宏^{1,3}, 内田 敬子¹, 横山 詩子¹ (1.東京医科大学 細胞生理学分野, 2.熊本大学 国際先端医学研究機構 免疫ゲノム構造学研究室, 3.東京医科大学 小児科・思春期科分野)

キーワード：動脈管、EP4、転写制御領域

【背景】プロスタグランジンE₂(PGE₂)はEP4受容体を介して動脈管を開存させるが、EP4欠損マウスは動脈管開存症を発症することから、PGE₂-EP4シグナルは動脈管閉鎖に必要であることが示唆されている。しかしながら、胎生期の動脈管におけるEP4の発現制御機構は未解明である。【目的】動脈管におけるEP4の発現様式と転写制御領域の検討を目的とした。

【方法】*Ptger4*-IRES2-nlsLacZ マウスを作製し、胎生11日(E11)から出生後14日(P14)にかけてのEP4発現をX-gal染色で評価した。EP4の発現制御機構の検討のため、E14の野生型マウスから上行大動脈と動脈管を採取してATAC-seqとCUT&Tagを行い、E14とE18の上行大動脈と動脈管を用いてbulk RNA-seqを行った。また、*Ptger4*上流部分の欠損マウスを5系統作製した。【結果】X-gal染色では胸腔内臓器のうちE14以降の動脈管でのみEP4発現を認め、その発現は胎生満期に向けて最大となり、P14までに消失した。ATAC-seqとCUT&Tagでは*Ptger4*の上流から次の遺伝子座までの非翻訳領域において、両解析で共通する動脈管特異的なピークが3領域で確認された。これらの部位には転写因子のTfap2、Hox、Fox、Six、Thr、RunxファミリーのDNA結合部位が存在することが示唆された。上記ファミリーに属する9つの転写因子はbulk RNA-seqにおいて動脈管特異的に高発現していた(>2.0-fold change, n=3)。単独でこれら3領域を欠損させたマウスはいずれも動脈管開存症を発症しなかったが、3領域を含む900 kbp (E900) を欠損させると、EP4欠損マウスと同様に、出生直後の動脈管におけるEP4の発現が完全に消失し、動脈管開存症を呈してP2までに死亡した。さらに、転写開始点から670 kbp離れたE900の後半にあたる360 kbpにわたる領域を欠失させたところ、全例で動脈管開存症が認められた。【結語】動脈管における部位特異的、時期特異的なEP4の発現は*Ptger4*上流の複数の領域により制御されている可能性がある。

一般口演 | 肺循環（基礎研究）

2025年7月11日(金) 14:55 ~ 15:55 第6会場（文化会館棟 B1F 第1リハーサル室）

一般口演22 (II-OR22)

肺循環（基礎研究）

座長：篠原 務（名古屋市立大学大学院 新生児小児医学）

座長：中釜 悠（大阪公立大学大学院 医学研究科）

[II-OR22-03] ヘッジホッグシグナルの阻害は肺動脈性肺高血圧症の進行を抑制する

○櫻井 牧人¹, 細川 奨^{1,2}, 山口 洋平¹, 石井 卓¹ (1.東京科学大学 発生発達病態学分野, 2.武蔵野赤十字病院 小児科)

キーワード：肺高血圧症、ヘッジホッグ、血管リモデリング

【背景】ヘッジホッグ（HH）シグナル伝達経路は、胚発生や組織の恒常性維持に重要な役割を果たしており、血管リモデリングや肺動脈性肺高血圧症(PAH)の進行に関与している可能性も示唆されているが、PAHにおける病態生理学的役割は明らかではない。【方法】C57BL/6J雄性マウスを低酸素環境(10% O₂)で3週間飼育し、肺高血圧を誘導した。低酸素暴露1週間後から、特異的HHシグナル阻害剤シクロパミン（H+C群、n=12）、または溶媒（H群、n=12）を14日間投与し、室内気(21% O₂)で飼育した同種の雄性マウス（N群、n=8）をコントロール群とした。心臓カテーテルによる血行動態評価、抽出肺組織の組織学的解析およびシングルセルRNA シークエンスを実施した。また、ヒト肺動脈平滑筋細胞(hPASMNC)を低酸素培養(5% O₂)後、シクロパミンを投与し、細胞増殖アッセイで増殖能を評価した。【結果】H + C群では右室収縮期圧(H + C : 31mmHg vs H : 38mmHg, p<0.01)、Fluton Index (H + C : 0.28 vs H : 0.37, p<0.01)、および肺小動脈の筋性がそれぞれ有意に低下した。またシクロパミン投与は低酸素暴露によるhPASMNCの細胞増殖を濃度依存性に抑制した。シングルセルRNAシークエンスでは、H + C群の抽出肺の血管内皮細胞および平滑筋細胞において、血管平滑筋収縮やcGMP-PKG経路に関連する遺伝子群が抑制されていた。hPASMNCのRNAシークエンスでは、シクロパミン投与は低酸素暴露による細胞外マトリックス制御に関連する遺伝子の発現変化を回復させた。【結論】本研究結果から、HHシグナル阻害が肺動脈性肺高血圧症の進行を抑制する効果を持つことが示唆された。HHシグナルは肺高血圧症の重要な治療標的となる可能性がある。

一般口演 | 肺循環 (基礎研究)

2025年7月11日(金) 14:55 ~ 15:55 第6会場 (文化会館棟 B1F 第1リハーサル室)

一般口演22 (II-OR22)
肺循環 (基礎研究)

座長：篠原 務 (名古屋市立大学大学院 新生児小児医学)

座長：中釜 悠 (大阪公立大学大学院 医学研究科)

[II-OR22-04] ダウン症候群に特異的な肺高血圧症の病態メカニズム解明

○上田 和利, 石田 秀和, 吉原 千華, 上山 敦子, 橋本 和久, 成田 淳, 石井 良, 廣瀬 将樹, 北畠 康司 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学)

キーワード：ダウン症候群、肺高血圧、DYRK1A

【背景と目的】先天性心疾患を伴うダウン症候群 (DS)が肺高血圧 (PH)を合併しやすいことはよく知られている。DSにおけるPHの発症には心内シャントによるshear stressの増加や呼吸器併存症による低換気など様々な病因が関与しているとされており、血管内皮機能不全も一因と考えられている。我々は以前、DS患者由来iPS細胞を用いてDYRK1A / PPARG / EGR1経路が肺血管内皮細胞の機能不全に関与しており、この経路がDS特異的なPH発症に中心的な役割を果たしていることを報告した。本研究の目的は、DSモデルマウスであるTs1CjeにおけるPH発症の分子学的な病態メカニズムを解明し、DSに特異的なPH治療薬を確立することである。【方法】Ts1Cje マウスではマウス16番染色体上のDYRK1A を含む領域がトリソミーである。PHモデルの作成には、低酸素負荷にSU5416投与を加える方法を採用した。PHは右心室/左心室収縮期血圧の測定、右心室/左心室重量の測定、Elastica Van Gieson染色や免疫染色による肺動脈の組織学的所見により評価した。また、レーザーマイクロダイセクションで新鮮凍結切片から肺血管の細胞を採取し、RNAを抽出後にRT-qPCR法によりEGR1、PPARGの発現を評価した。【結果】負荷後のTs1Cjeマウスでは、野生型マウスよりも右心室/左心室収縮期血圧が上昇し、より重度のPHが誘発された。病理学的には中膜肥厚などの血管リモデリングが認められた。免疫染色やRT-qPCR法では、PHを呈したTs1CjeマウスにおいてEGR1の発現増加、PPARGの発現減少が示された。【結論】動物モデルにおいてもiPS細胞と同様にDYRK1A / PPARG / EGR1経路がDS特異的なPH発症の中心的な役割を担っていることが示された。現在、PPARG/EGR1経路を調節する候補薬を用いて、治療効果の評価を行っている。

一般口演 | 肺循環 (基礎研究)

2025年7月11日(金) 14:55 ~ 15:55 第6会場 (文化会館棟 B1F 第1リハーサル室)

一般口演22 (II-OR22)

肺循環 (基礎研究)

座長：篠原 務 (名古屋市立大学大学院 新生児小児医学)

座長：中釜 悠 (大阪公立大学大学院 医学研究科)

[II-OR22-05] 肺高血圧発症機序におけるBMPR2遺伝子変異と周産期侵襲の関連

○武岡 真美, 澤田 博文, 三谷 義英, 乙部 裕, 坪谷 尚季, 大矢 和伸, 淀谷 典子, 大橋 啓之, 原田 智哉, 平山 雅浩 (三重大学 医学部 附属病院 小児科)

キーワード：肺動脈性肺高血圧、BMPR2遺伝子変異、子宮内胎児発育不全

【背景】骨形成蛋白受容体II型(BMPR2)遺伝子変異は、肺動脈性肺高血圧の原因遺伝子で、肺高血圧(PH)発症には付加的因子が必要とされる。また、BMPR2シグナル伝達は肺胞形成異常との関連が示唆される。子宮内胎児発育不全(IUGR)は、肺胞や血管の発達が阻害され、新生児期PHのリスク因子であるが、PH発症における遺伝子変異との関連は明らかでない。【目的】IUGRに至る周産期侵襲は、BMPR2遺伝子変異個体の成体期PHを増悪させるか否かを母体一酸化窒素(NO)阻害IUGRラットモデルで検証する。【方法】IUGRラットは、野生型雌(W)とBmpr2変異雄(B)を交配し、胎生17日から生食(C群)またはNO阻害剤(L-NAME、L群)を浸透圧ポンプを用いて皮下持続投与し作成した。得られた仔ラットを4群(C/W, C/B, L/W, L/B)に分け、生後3日(C/W, n=10[雄]:10[雌]; C/B, n=10:10; L/W, n=10:10; L/B, n=10:10)と7週(C/W, n=23[雄]:17[雌]; C/B, n=18:12; L/W, n=17:20; L/B, n=21:25)の血行動態、肺組織、BMPR2経路を評価した。【結果】新生児期にL群はC群より体重が低く(p<0.05)、肺胞拡大(mean linear intercept [MLI]=72 vs 102, p<0.05)を認めた。日齢21までL群はC群より体重が低く、L/B群はC/W群(p<0.005)、C/B群(p<0.01)、L/W群(p<0.05)より低かった。雌ラットではL/B群はC/W群よりも低く(p<0.05)、発育遅延は軽度であった。肺血管病変はL群で増悪し(筋性化病変=29 vs 42, vessel density=6.4 vs 2.8, p<0.05)、L/B群はL/W群より肺胞拡大(MLI=48 vs 58, p<0.05)を認め、肺血行動態はPH傾向であった。肺BMPR2発現は、L/W群で低下し(p=0.048)、L/B群でさらに低下した(p<0.01)。【結論】Bmpr2変異を有するIUGRラットでは、出生後の顕著な発育遅延と持続性肺胞形成異常を認め、周産期侵襲への脆弱性が示された。BMPR2経路を標的とした周産期障害後心肺後遺症治療の可能性を示唆する。

一般口演 | 肺循環 (基礎研究)

2025年7月11日(金) 14:55 ~ 15:55 第6会場 (文化会館棟 B1F 第1リハーサル室)

一般口演22 (II-OR22)

肺循環 (基礎研究)

座長：篠原 務 (名古屋市立大学大学院 新生児小児医学)

座長：中釜 悠 (大阪公立大学大学院 医学研究科)

[II-OR22-06] ラットPHの右室機能不全における*Bmpr2*変異の役割

○大矢 和伸^{1,2}, 澤田 博文², 三谷 義英², 武岡 真美², 淀谷 典子², 大橋 啓之², 平山 雅浩² (1.鈴鹿中央総合病院 小児科, 2.三重大学大学院 医学系研究科 小児科学)

キーワード：PAH、*Bmpr2*、RV function

【背景】*BMPR2*変異は肺動脈性肺高血圧(PAH)の主要な遺伝的リスク因子であり、疾患重症度や生命予後の悪化と関連する。*BMPR2*変異保因者における臨床像の悪化は肺血管病変によるとされてきたが、*BMPR2*変異はPAHとは独立して右室機能を低下させることが近年の報告で示唆されている。しかし*BMPR2*変異保因者における右室機能障害の機序は不明である。

【仮説】*Bmpr2*変異ラットは野生型同腹仔に比べて右室後負荷とは独立して右室機能が低下しており、右室心筋線維化が関与している。【方法】CRISPR/Cas9ゲノム編集で生成した*Bmpr2*変異ラットおよび野生型同腹仔でモノクロタリン(MCT)-PHモデルを作成し、無治療(n=89)とtadalafil治療下(n=28)のそれぞれでPH進行に伴う右室機能の経時的变化を心エコーとカテーテル検査で評価した。【結果】無治療の疾患後期段階(MCT投与後23-25日)ではRVSPは同等だったが、野生型同腹仔に比べ*Bmpr2*変異ラットはRV-fractional area change (FAC)とcardiac index (CI)が低く(RV-FAC: 41.0±8.3 vs 27.5±11.5%, p<.0001; CI: 413±114 vs 263±93ml/min/kg, p<.0001)、右室心筋で*Nppb*遺伝子発現が増加していた(RQ: 10.1±5.3 vs 15.5±4.6, p=0.03)。一方でtotal pulmonary resistance index (TPRI)は変異ラットの方が高かった(0.16±0.06 vs 0.27±0.09mmHg/ml/min/kg, p<.0001)。Tadalafil治療で生存期間を延長させた場合(28-30日)はRVSP、TPRIともに同等だったが、*Bmpr2*変異ラットはRV-FACが低く(34.4±8.2 vs 23.6±5.4%, p=.0008)、右室心筋で*Nppb*遺伝子発現が増加し(8.4±2.0 vs 11.3±2.6, p=0.02)、右室心筋線維化の範囲が広がった(3.7±2.5 vs 6.6±2.7%, p=0.04)。【結論】PDE5i治療で生存期間を延長させた*Bmpr2*変異ラットは、後負荷と独立した右室機能障害と進行性の右室心筋線維化を伴う。これらの所見は、PAH治療下での右室機能と線維化に対する補助的戦略を正当化するものである。