

日本医学会連合加盟学会連携フォーラム

■ 2026年7月10日(金) 16:30 ~ 17:30 | Ⅱ 第1会場 (Conference Hall A)

[JMSF] 日本医学会連合加盟学会連携フォーラム (II-JMSF)

心血管の解剖学と小児循環器学の融合による臨床心臓発生学

座長:八代 健太(京都府立医科大学 形態機能形態科学)

座長:内田 敬子(東京医科大学 細胞生理学分野)

[II-JMSF-1] 発生学から見た心臓流出路の形態形成

○八代 健太 (京都府立医科大学)

[II-JMSF-2] 家系遺伝子解析から探る先天性心臓流出路異常の発症機構の解明

○井上 忠^{1,2}, 内田 敬子^{1,3}, 古道 一樹^{1,4}, 山岸 敬幸^{1,5} (1.慶應義塾大学 医学部 小児科, 2.東京都済生会中央病院, 3.東京医科大学 細胞生理学分野, 4.東京都立大塚病院 小児科, 5.東京都立小児総合医療センター)

[II-JMSF-3] 心臓流出路を構成する細胞系譜間の協調的な発生を支える足場タンパク質DLG1のはたらき

○向後 晶子, 向後 寛, 山本 華子, 松崎 利行 (群馬大学)

[II-JMSF-4] 心筋緻密化障害の病態解明

○廣野 恵一, 西山 真未, 坪井 香織里, 寶田 真也, 岡部 真子, 仲岡 英幸, 伊吹 圭二郎, 小澤 綾佳 (富山大学附属病院 小児科)

[II-JMSF-5] 拡散テンソル画像による両大血管右室起始症の心筋線維走行解析

○藤井 瀬菜, 高桑 徹也 (京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻)

日本医学会連合加盟学会連携フォーラム

2026年7月10日(金) 16:30 ~ 17:30 | 第1会場 (Conference Hall A)

[JMSF] 日本医学会連合加盟学会連携フォーラム (II-JMSF)

心血管の解剖学と小児循環器学の融合による臨床心臓発生学

座長:八代 健太(京都府立医科大学 形態機能形態科学)

座長:内田 敬子(東京医科大学 細胞生理学分野)

[II-JMSF-1] 発生学から見た心臓流出路の形態形成

○八代 健太 (京都府立医科大学)

キーワード：転写因子Pitx2、内臓錯位症候群、大動脈と肺動脈の空間配置

先天的な左右軸形成異常（内臓錯位症候群）は、複雑先天性心疾患を高率に合併する。脊椎動物における左右非対称性の確立には、TGFβスーパーファミリーに属する*Nodal*シグナルが中心的役割を担い、その下流で左側臓器の形態を規定する転写因子*Pitx2*がマウス胚の左側側板中胚葉に特異的に誘導される。*Pitx2*発現細胞は出生後までその発現を維持し、左心房および左右心室の一部、さらに心臓流出路の形成に寄与する。*Pitx2*の片側性発現に必須のエンハンサー

asymmetric enhancer (ASE) を欠損した*Pitx2*^{ΔASE/ΔASE}変異マウスでは、心筒のルーピング方向は保たれるにもかかわらず、*Pitx2*の左側特異的発現が消失し、atrial right isomerismと大血管転位を呈する。しかし、遺伝的左右非対称性プログラムの下で*Pitx2*が流出路における大血管の位置関係をいかに制御するかは、未解明である。

本研究では、*Pitx2*^{ΔASE/ΔASE}変異マウスを用いたsingle-cell RNA-seqおよび三次元イメージング解析により、PITX2が流出路形態形成に果たす役割を解析した。これらの結果に基づき、我々は以下のモデルを提唱する。（1）PITX2は微小管動態を直接制御し、*Pitx2*発現細胞が平面内極性シグナルに応答して流出路内を左から右へ回旋移動する。（2）この細胞移動が神経堤細胞の遊走経路をらせん状に誘導し、流出路中隔の螺旋形成をもたらす。（3）その結果、大動脈幹と肺動脈幹の正しい空間配置が確立される。ここで、本研究の成果を共有し、流出路形態形成の分子機構について議論を深めたい。

日本医学会連合加盟学会連携フォーラム

2026年7月10日(金) 16:30～17:30 | 第1会場 (Conference Hall A)

[JMSF] 日本医学会連合加盟学会連携フォーラム (II-JMSF)

心血管の解剖学と小児循環器学の融合による臨床心臓発生学

座長:八代 健太(京都府立医科大学 形態機能形態科学)

座長:内田 敬子(東京医科大学 細胞生理学分野)

[II-JMSF-2] 家系遺伝子解析から探る先天性心臓流出路異常の発症機構の解明

○井上 忠^{1,2}, 内田 敬子^{1,3}, 古道 一樹^{1,4}, 山岸 敬幸^{1,5} (1.慶應義塾大学 医学部 小児科, 2.東京都済生会中央病院, 3.東京医科大学 細胞生理学分野, 4.東京都立大塚病院 小児科, 5.東京都立小児総合医療センター)

キーワード：遺伝解析、心臓発生、心臓流出路

【背景】先天性心臓流出路異常は小児期から成人期まで生涯医療を要し、近年、次世代への遺伝を考える重要性も増している。私たちは総動脈幹症（TA）家系を発端に、*TMEM260* c.1617del (Keio-Tohoku variant: KTV)が、日本人TA患者の約3割の原因であることを明らかにした。また、Fallot四徴症（TOF）とTAの姉妹例より、TOFの遺伝学的原因として知られる *NOTCH1* と *FLT4* の二重ヘテロバリアントを検出した。そこで、日本人の先天性心臓流出路異常における遺伝子解析とマウスの解析から、発症分子機構の解明を試みた。【方法】22q11.2欠失など、既知の原因を除いた先天性心臓流出路異常253例（TA 31例、TOF 222例うち肺動脈閉鎖（PA-VSD）85例）を対象に、ロングレンジPCRおよびエクソーム解析により *TMEM260*、*NOTCH1*、*FLT4* の遺伝子バリアントを解析した。さらに *Tmem260* ホモ接合ノックアウト (KO) マウスと *Notch1/Flt4* 二重ヘテロ接合 KO マウスを作製した。【結果】*TMEM260* 両アレルの機能喪失型バリアントが、TAの23% (7/31例)、PA-VSDの2.4% (2/85例)で同定された。また、*Tmem260* ホモ接合性 KO マウスは心臓流出路異常を呈した。一方、*NOTCH1* バリアントはTA 1例、TOF 4例で認められ、*FLT4* バリアントはTOF 8例で認められた。*NOTCH1/FLT4* バリアントの二重ヘテロ接合がTA 2例、PA-VSD 1例に同定された。*Notch1/Flt4* 二重ヘテロ接合 KO マウスでは、単独 KO マウス (*Notch1*: 0%、*Flt4*: 17%) と比べ高頻度 (50%) に心臓流出路異常が認められた。【結語】先天性心疾患の家系例は従来まれとされてきたが、日本におけるTAでは *TMEM260* バリアントによる常染色体潜性遺伝の家系例が多いことが示唆された。また単独で TOF の原因となる *NOTCH1*、*FLT4* の両バリアントを有すると、心臓流出路異常の重症度が増すことがヒトとマウスの解析により明らかになった。心臓流出路異常の新たな発症機構解明ならびに遺伝カウンセリングの充実に繋がることが期待される。

日本医学会連合加盟学会連携フォーラム

2026年7月10日(金) 16:30 ~ 17:30 | 第1会場 (Conference Hall A)

[JMSF] 日本医学会連合加盟学会連携フォーラム (II-JMSF)

心血管の解剖学と小児循環器学の融合による臨床心臓発生学

座長:八代 健太(京都府立医科大学 形態機能形態科学)

座長:内田 敬子(東京医科大学 細胞生理学分野)

[II-JMSF-3] 心臓流出路を構成する細胞系譜間の協調的な発生を支える足場タンパク質DLG1のはたらき

○向後 晶子, 向後 寛, 山本 華子, 松崎 利行 (群馬大学)

キーワード: 心臓神経堤、二次心臓領域、心臓流出路

心臓流出路 (OFT) の中隔形成には、心臓神経堤細胞 (NC) と二次心臓領域 (SHF) 由来細胞の精緻な協調が必須である。細胞質足場タンパク質DLG1の全身欠損 (KO) マウスは、高頻度で心室中隔欠損 (VSD) や総動脈管遺残 (PTA) 等の重篤なOFT異常を呈するが、その細胞系譜特異的な役割は未解明であった。

そこで、細胞系譜特異的な2種類のCreドライバー、*Wnt1-Cre* (NC) および *Mef2c-AHF-Cre* (SHF) を用いた系統特異的*Dlg1*コンディショナルKO (cKO) マウスを用いて、流出路発生におけるDLG1の機能を検証した。

その結果、NC特異的*Dlg1* cKOマウスでは、OFTクッション内NCの分布異常が観察され、低頻度でVSDを発症した。また、対照群のE18.5胎仔では、約40%の個体で大動脈弁基部にCNC由来の軟骨様細胞塊が出現するのに対し、NC特異的cKOマウスではこの出現率が100%であったことから、DLG1は、神経堤細胞の軟骨様分化を抑制することが示された。他方のSHF特異的*Dlg1* cKOマウスでは、半月弁の肥厚傾向が認められたが、発育はおおむね正常であった。これらに対し、NCとSHFの両系譜で *Dlg1* を同時欠損させたダブルKOマウスでは、全身KOに近い高頻度でVSDやPTAが再現された。また興味深いことに、これらのマウスでは、VSDの発症と上述の軟骨様細胞の出現は相反する関係にあった。

以上の結果より、足場タンパク質DLG1が、CNCとSHFの両系譜において相補的に機能することで流出路形成の頑健性を支えていることが明らかになった。この知見は、DLG1が系譜間の相互作用を介して正常な流出路発生を担保するプラットフォームであることを示唆している。また、DLG1はCNCの「空間配置」と「細胞分化」という異なる細胞イベントを制御することも示された。DLG1が備える多彩なパートナー分子との相互作用能が、このような多面的な機能の分子基盤となっている可能性が考えられる。

日本医学会連合加盟学会連携フォーラム

2026年7月10日(金) 16:30～17:30 | 第1会場 (Conference Hall A)

[JMSF] 日本医学会連合加盟学会連携フォーラム (II-JMSF)

心血管の解剖学と小児循環器学の融合による臨床心臓発生学

座長:八代 健太(京都府立医科大学 形態機能形態科学)

座長:内田 敬子(東京医科大学 細胞生理学分野)

II-JMSF-4] 心筋緻密化障害の病態解明

○廣野 恵一, 西山 真未, 坪井 香織里, 寶田 真也, 岡部 真子, 仲岡 英幸, 伊吹 圭二郎, 小澤 綾佳 (富山大学附属病院 小児科)

キーワード：心筋緻密化障害、サルコメア、単一細胞トランスクリプトーム

心筋緻密化障害 (LVNC) は、左室心筋の緻密層と非緻密層の2層構造を成す心筋症である。LVNCは心筋症の中で3番目に多い疾患であり、主に小児期に発症し、その大部分は生後1年以内に発症する。LVNCの臨床症状は多様であり、心不全、不整脈、血栓塞栓症などを含み、これらが相まって予後不良の一因となっている。このような早期発症と重篤な臨床経過は、胚発生期におけるLVNCの病因解明が極めて重要であることを示唆している。しかし、本疾患は遺伝的・表現型的に極めて多様であり、その分子病態の本質は十分に解明されていない。

近年、MYH7をはじめとするサルコメア関連遺伝子異常が高頻度に同定され、遺伝学的背景と心筋発生異常との接点が注目されている。本講演では、患者由来MYH7変異導入マウスを用いた解析から、LVNCの病態を「心筋壁形成の時空間的破綻」として再考する。とくに単一細胞トランスクリプトーム解析により、胎生中期E15.5が病態形成の鍵となる時期であり、この段階で未熟心筋細胞の増加、心内膜・心外膜細胞の減少、細胞増殖動態の変化が生じることを示した。さらに、酸化的リン酸化、脂肪酸β酸化、NAD⁺代謝などの代謝経路異常が、構造異常に先行して出現することから、LVNCは発生学的・解剖学的異常に加え、代謝制御異常を伴う疾患として理解すべきと考えられた。この知見は、LVNCの本態が単なる形態形成異常ではなく、心筋発生過程における代謝プログラムの破綻に起因することを示唆する。

本講演では、遺伝子変異の病態的意義から単一細胞レベルの発生学的メカニズムまでを統合的に論じ、臨床心臓発生学としてのLVNC病態解明の最前線を報告する。

日本医学会連合加盟学会連携フォーラム

2026年7月10日(金) 16:30 ~ 17:30 | 第1会場 (Conference Hall A)

[JMSF] 日本医学会連合加盟学会連携フォーラム (II-JMSF)

心血管の解剖学と小児循環器学の融合による臨床心臓発生学

座長:八代 健太(京都府立医科大学 形態機能形態科学)

座長:内田 敬子(東京医科大学 細胞生理学分野)

| [II-JMSF-5] 拡散テンソル画像による両大血管右室起始症の心筋線維走行解析

○藤井 瀬菜, 高桑 徹也 (京都大学大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻)

キーワード: 心筋線維走行、拡散テンソル画像、両大血管右室起始症

心筋線維の三次元的配列と心室の収縮機能は密に関連しており、心筋走行の理解は心機能の解釈において重要である。心筋線維走行に関する研究は解剖学的手法により行われ、左心室壁内においては内層から外層にかけて、右らせん状斜走線維、円周線維、左らせん状斜走線維からなる構造が報告されてきた。しかし、これらの知見の多くは正常心を対象としたものであり、先天性心疾患における心筋線維走行に関する知見は確立していない。近年、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) の発展により、心筋線維走行を三次元的に可視化し、定量的に解析することが可能となってきた。DTIでは心筋線維の主方向を反映する指標としてhelix angleが用いられ、心室壁内における線維配列の経壁的な変化を評価することができる。我々は東京女子医科大学が保有する単心室、修正大血管転移症、両大血管右室起始症 (double outlet right ventricle: DORV) のヒト心臓標本を対象としてDTIデータを取得し、心筋線維走行の解析を進めている。このうちDORV標本4例について、拡散テンソルから主固有ベクトルを算出し、心室壁内におけるhelix angle分布をマッピングするとともに、心内膜側から心外膜側にかけてhelix angleの連続的变化について評価を行った。各症例の解析では、左心室壁内のhelix angle分布において縦および斜走線維の割合が減少し、円周方向線維が相対的に増加する傾向を認めた。各症例の形態学的特徴との関連について検討する。