

日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション

■ 2026年7月10日(金) 10:40 ~ 11:40 | 第6会場 (Room 604)

[JSCDJS-OR] 日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション (II-JSCDJS-OR)

一般口演

座長: 古道 一樹(東京都立大塚病院 小児科)

座長: 仲岡 英幸(富山大学 学術研究部医学系小児科講座)

[II-JSCDJS-OR-1] 小児拘束型心筋症における心臓線維芽細胞・心筋細胞間相互作用の病態解明

○吉原 千華, 橋本 和久, 上山 敦子, 上田 和利, 林田 由伽, 長野 広樹, 加藤 温子, 石井 良, 成田 淳, 石田 秀和 (大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学)

[II-JSCDJS-OR-2] 小児拘束型心筋症患者のiPS細胞由来心筋細胞を用いた拡張不全の病態解析

○水野 雄太^{1,2,3}, 伊藤 正道³, 小川 陽介^{1,2,4}, 中釜 悠^{1,5}, 犬塚 亮¹, 小室 一成⁶, 武田 憲彦³ (1. 東京大学医学部附属病院 小児科, 2. 東京大学大学院医学系研究科 小児科学, 3. 東京大学大学院 医学系研究科 循環器学, 4. 東京大学大学院 医学系研究科 遺伝情報学, 5. 大阪公立大学大学院 医学系研究科 寄生虫学, 6. 東京大学大学院 医学系研究科 先端循環器医学講座)

[II-JSCDJS-OR-3] Myh6/Myh7の2重変異マウスモデルにおける拡張相肥大心筋症の病態解析

○齋藤 和由¹, 吉村 文², 佐藤 迪夫³, 鳥越 大輔⁴, 尾池 雄一³, 浅井 ゆみこ¹, 川田 潤一¹, 吉川 哲史¹, 長尾 静子² (1. 藤田医科大学 医学部 小児科学, 2. 藤田医科大学 医科学研究所病態モデルセンター, 3. 熊本大学大学院 生命科学研究部 分子遺伝学講座, 4. 熊本大学 生命資源研究支援センター)

[II-JSCDJS-OR-4] テトラヒドロピオプテリン治療は低酸素が引き起こす発達段階におけるブタの脳の構造ネットワーク障害を軽減する

○Akihisa Furuta^{1,2}, Artur Agaronyan^{1,2}, Van Lam², Kumi Kobayashi^{1,2}, Kei Kobayashi², Stephen Lin³, Paul Wang³, Tsang-Wei Tu³, Nobuyuki Ishibashi^{1,2,4} (1. Anatomy and Neurobiology, Boston University, 2. Neuroscience Research, Childrens National Hospital, 3. Department of Radiology, Howard University, 4. Boston Childrens Hospital)

[II-JSCDJS-OR-5] BMP9遺伝子欠損は低酸素誘発性内皮細胞増殖を抑制し肺高血圧症進行を軽減する

○櫻井 牧人¹, 山口 洋平¹, 細川 奨², 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-JSCDJS-OR-6] Hox遺伝子発現維持/消失に伴う神経堤細胞の心臓咽頭領域形成

○岩瀬 晃康^{1,2}, 来田 真友子², 原田 恭弘³, 川村 晃久³, 中川 修^{3,4}, 鈴木 穰⁵, 和田 洋一郎¹, 栗原 由紀子^{2,6}, 宮川 - 富田 幸子^{2,7}, 栗原 裕基^{1,2,8} (1. 東京大学 アイソトープ総合センター, 2. 東京大学 大学院 医学系研究科 代謝生理化学分野, 3. 立命館大学 生命科学部 生命医科学科, 4. 国立循環器病研究センター 病態ゲノム, 5. 東京大学 新領域メディカル情報生命, 6. 女子栄養大学 代謝生理化学, 7. 帝京平成大学 健康メディカル学部 医療スポーツ学科動物医療コース, 8. 熊本大学 国際先端医学研究機構)

日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション

2026年7月10日(金) 10:40 ~ 11:40 | 第6会場 (Room 604)

[JSCDJS-OR] 日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション (II-JSCDJS-OR)

一般口演

座長:古道 一樹(東京都立大塚病院 小児科)

座長:仲岡 英幸(富山大学 学術研究部医学系小児科講座)

II-JSCDJS-OR-1] 小児拘束型心筋症における心臓線維芽細胞・心筋細胞間相互作用の病態解明

○吉原 千華, 橋本 和久, 上山 敦子, 上田 和利, 林田 由伽, 長野 広樹, 加藤 温子, 石井 良, 成田 淳, 石田 秀和 (大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学)

キーワード：拘束型心筋症、iPS細胞、線維芽細胞

【背景】拘束型心筋症(RCM)では複数の病原遺伝子が報告されているが、約半数の症例では遺伝子変異が見つからず、また、同じ遺伝子変異でも異なる臨床像を呈するなど、RCMの病態は心筋細胞の遺伝子変異だけでは説明がつかない。これまで我々は、心臓の重要な構成細胞である心臓線維芽細胞(Cardiac fibroblast: CF)に着目し、RCM-CFが病態形成に重要な役割を果たしていることを報告した。今回、患者iPS細胞とゲノム編集技術を用い、RCMにおけるCF-CM間の相互作用が病態に果たす役割を解析した。

【方法】ヘテロ接合の*TNNI3*(心筋トロポニンI)変異をもつ小児RCM患者よりiPS細胞株を樹立し、さらに変異修復株を確立した。それぞれのiPS細胞をCMに分化させ、CFとの共培養をおこない、CM-CF間で互いに与える影響を解析した。

【結果】RCM-CMが健常CFに与える影響を解析するため、それぞれのiPS-CMと健常CFを共培養した。共培養したCFの生理学的機能（増殖・遊走・接着・細胞死）を解析したが有意差は認められなかった。RNA-seq解析では、患者由来*TNNI3*変異CMと共培養した健常CFの遺伝子発現パターンは、遺伝子修復CMと共培養したCFとは異なっていた。さらに、患者由来*TNNI3*変異CMと共培養したCFと、健常iPS-CMとを再度共培養すると、健常iPS-CMの拡張能が有意に低下した。

【結語】CMとCFの間で双方向性の病態形成作用があることが示唆された。CMとCFは互いに影響しあい、RCMの病態形成に関与していると考えられる。

日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション

2026年7月10日(金) 10:40 ~ 11:40 | 第6会場 (Room 604)

[JSCDJS-OR] 日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション (II-JSCDJS-OR)

一般口演

座長:古道 一樹(東京都立大塚病院 小児科)

座長:仲岡 英幸(富山大学 学術研究部医学系小児科講座)

【II-JSCDJS-OR-2】小児拘束型心筋症患者のiPS細胞由来心筋細胞を用いた拡張不全の病態解析

○水野 雄太^{1,2,3}, 伊藤 正道³, 小川 陽介^{1,2,4}, 中釜 悠^{1,5}, 犬塚 亮¹, 小室 一成⁶, 武田 憲彦³ (1.東京大学医学部附属病院 小児科, 2.東京大学大学院医学系研究科 小児科学, 3.東京大学大学院 医学系研究科 循環器学, 4.東京大学大学院 医学系研究科 遺伝情報学, 5.大阪公立大学大学院 医学系研究科 寄生虫学, 6.東京大学大学院 医学系研究科 先端循環器医学講座)

キーワード：拘束型心筋症、iPS細胞、拡張不全

【背景】拘束型心筋症（RCM）は心室拡張機能低下を特徴とし、効果的な薬物治療は確立しておらず、現状では心臓移植が唯一の治療である。RCMは補助人工心臓での管理が困難で移植待機も難しく、特に小児期発症例では診断から2年以内の死亡率が約40%と高く極めて予後不良である。その一方で、拡張不全を含む病態の分子機序は十分に解明されておらず、新たな病態モデルの確立が求められている。患者由来iPS細胞から分化誘導したiPS細胞由来心筋細胞（iPSC-CM）は、患者の遺伝学的背景を反映したヒト心筋病態をin vitroで非侵襲的かつ再現性高く解析可能なツールとして注目されており、RCMの病態解明にも有用と考えられる。【目的】小児RCM患者由来iPSC-CMを用いて、拡張不全を含むRCMの病態メカニズムをin vitroで多面的に解析するためのプラットフォームを構築し、その有用性を検討する。【方法】当院の小児RCM患者のうち遺伝子変異が同定された3例の末梢血からiPS細胞を樹立し、iPSC-CMへ分化誘導した。各症例にはMYH7、FLNC、TNNT3の変異を認めた。これら患者由来iPSC-CMと健常対照iPSC-CMを同一条件下で培養し、心筋収縮能に加えて拡張能を評価するため、受動張力の測定が可能なモーションアナライザーデバイスを用いた運動解析系を構築した。さらに、拡張不全の機序を力学的側面から解明するため、原子間力顕微鏡による細胞弾性評価を行う実験系を確立した。加えて、カルシウム動態解析、RNAシーケンス、isogenic control株を用いた機能比較を現在実施中である。【結論】小児RCM患者のiPSC-CMと多面的機能解析を組み合わせたin vitro疾患モデルを構築し、病態解析に向けたプラットフォームを提示した。本研究は、小児RCMの拡張障害の分子基盤解明および新規治療戦略開発に寄与する可能性がある。

日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション

2026年7月10日(金) 10:40 ~ 11:40 | 第6会場 (Room 604)

[JSCDJS-OR] 日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション (II-JSCDJS-OR)

一般口演

座長:古道 一樹(東京都立大塚病院 小児科)

座長:仲岡 英幸(富山大学 学術研究部医学系小児科講座)

II-JSCDJS-OR-3] Myh6/Myh7の2重変異マウスモデルにおける拡張相肥大型心筋症の病態解析

○齋藤 和由¹, 吉村 文², 佐藤 迪夫³, 鳥越 大輔⁴, 尾池 雄一³, 浅井 ゆみこ¹, 川田 潤一¹, 吉川 哲史¹, 長尾 静子² (1. 藤田医科大学 医学部 小児科学, 2. 藤田医科大学 医科学研究所病態モデルセンター, 3. 熊本大学大学院 生命科学 研究部 分子遺伝学講座, 4. 熊本大学 生命資源研究支援センター)

キーワード: 拡張相肥大型心筋症、複数変異、マウスモデル

【背景】肥大型心筋症(HCM)の約10%は、長期的に左室収縮能の低下と左室拡大が生じ、拡張型心筋症様(拡張相肥大型心筋症: D-HCM)に移行していくことが知られているが、その分子機構は十分に解明されていない。MYH6およびMYH7はいずれも心筋サルコメアを構成する主要分子であり、それぞれの遺伝子変異は心筋症の原因となることが知られている。私たちはMYH6変異とMYH7変異を併せ持つ家系において、HCMからD-HCMへの移行が高頻度かつ急速であることを見出し、二重変異が心筋の構造および機能破綻に与える影響に着目した。【目的】MYH6およびMYH7二重変異による心筋病態の分子学的および機能的特徴を明らかにすること。【方法】CRISPR-Cas9システムを用いてMyh6およびMyh7に変異を導入したマウス(C57BL/6J背景)を作製した。単独変異および二重変異マウスを用い、摘出心臓の病理組織学的解析、RNA-seq等によるオミックス解析、心電図および心エコーによる生理学的心機能評価を実施した。【結果】Myh6ではフレームシフト変異(fs/+), Myh7ではアミノ酸欠損を伴う変異(del/+)が得られ、いずれもホモ接合体は胎生致死であった。二重変異マウスの出生数は有意に少なかったが出生後の生命予後は良好であった。Myh6(fs/+)では組織異常は明らかではないが左室拡張障害を示唆する所見が得られ、Myh7(del/+)では左室肥大およびびまん性線維化が認められた。二重変異マウスでは両表現型を併せ持ち、心肥大と拡張能低下を認め、組織並びにその分子機構に関して解析を進めている。また妊娠出産したメスのMyh7(del/+)変異マウスでは一部にD-HCM様の左室形態の変化を生じた。【結語】Myh6(fs/+)やMyh7(del/+)の各変異は病的な意義が示唆された。二重変異は心臓発生に有意に影響するようであるが、出生後の生命予後は良好であり、異なる働きをすることが示唆された。

日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション

2026年7月10日(金) 10:40 ~ 11:40 | 第6会場 (Room 604)

[JSCDJS-OR] 日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション (II-JSCDJS-OR)

一般口演

座長:古道 一樹(東京都立大塚病院 小児科)

座長:仲岡 英幸(富山大学 学術研究部医学系小児科講座)

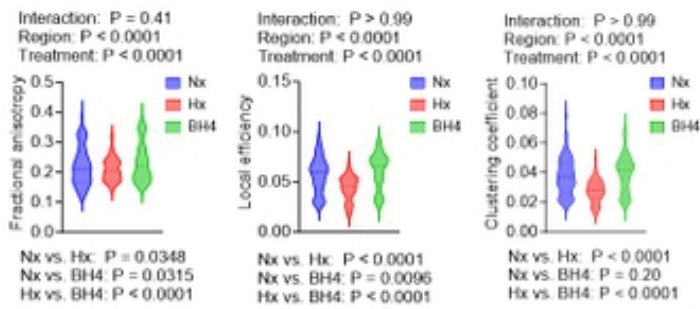
[II-JSCDJS-OR-4] テトラヒドロbiopterin治療は低酸素が引き起こす発達段階におけるブタの脳の構造ネットワーク障害を軽減する

○Akihisa Furuta^{1,2}, Artur Agaronyan^{1,2}, Van Lam², Kumi Kobayashi^{1,2}, Kei Kobayashi², Stephen Lin³, Paul Wang³, Tsang-Wei Tu³, Nobuyuki Ishibashi^{1,2,4} (1.Anatomy and Neurobiology, Boston University, 2.Neuroscience Research, Childrens National Hospital, 3.Department of Radiology, Howard University, 4.Boston Childrens Hospital)

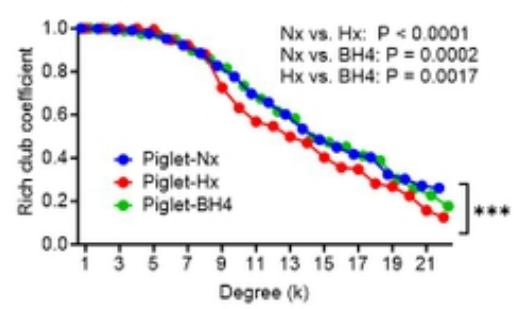
キーワード : Structural connectivity、Hypoxia、tetrahydrobiopterin

Background: Reduced oxygen delivery in congenital heart disease (CHD) causes delayed brain maturation and white matter (WM) abnormalities in utero. No treatment currently exists. We previously demonstrated that tetrahydrobiopterin (BH4) treatment during hypoxia improves WM maturation in mice. This study assessed the efficacy in the developing porcine brain. Methods: We used the piglet model of developmental hypoxia (10.5% O₂, day 3 to 14) that can reproduce immature brain development seen in newborns with CHD. Nineteen piglets were assigned to control (n=7), hypoxia (n=8), or hypoxia+BH4 (n=4). BH4 was administered at 20 mg/kg/day during hypoxia. Brains were analyzed by diffusion tensor imaging (DTI) and histology on day 14. Results: DTI showed reduced fractional anisotropy (FA) in WM following hypoxia. Network analysis demonstrated hypoxia-induced reductions in local structural connectivity and alterations in rich club organization, similar to the fetus/neonate with CHD. Node-based analyses revealed impaired structural connectivity in the anterior prefrontal, insular, and primary somatosensory cortices ($P < 0.05$). Electron microscopy studies identified impairments of myelination following hypoxia. BH4 treatment during hypoxia normalized WM FA, restored hypoxia-induced network alterations, and preserved nodal connectivity in anterolateral regions. Conclusion: Given the established safety profile of BH4 and its FDA approval for use during pregnancy, these results highlight its translational potential as a prenatal intervention to improve brain maturation in fetuses with CHD.

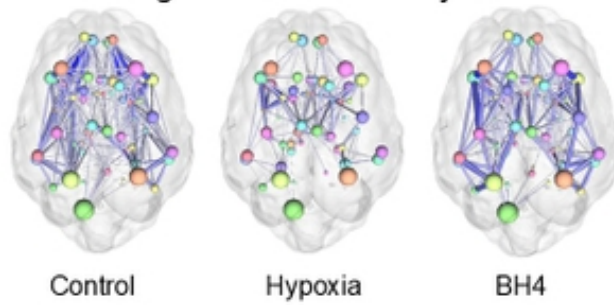
● Local network



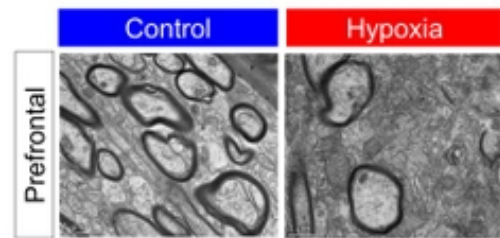
● Rich club coefficient



● 3D image of brain connectivity



● Electron microscopy



日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション

2026年7月10日(金) 10:40 ~ 11:40 | 第6会場 (Room 604)

[JSCDJS-OR] 日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション (II-JSCDJS-OR)

一般口演

座長:古道 一樹(東京都立大塚病院 小児科)

座長:仲岡 英幸(富山大学 学術研究部医学系小児科講座)

[II-JSCDJS-OR-5] BMP9遺伝子欠損は低酸素誘発性内皮細胞増殖を抑制し肺高血圧症進行を軽減する○櫻井 牧人¹, 山口 洋平¹, 細川 奨², 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、BMP9、内皮細胞増殖

【背景】BMP9はBMPR2/ALK1複合体の主要リガンドであり、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の原因遺伝子の一つとして知られる。従来、BMP9はPAHに対して内皮恒常性を支える保護的因子と考えられてきた。一方で、BMP9阻害あるいは遺伝子欠損により動物モデルで肺高血圧の進展が抑制される事が報告されており、BMP9のPAHの病態進展における機能的意義は未解明である。【目的】低酸素誘発性肺高血圧動物モデルを用い、内因性BMP9欠損が病態形成に与える影響と分子機序を明らかにすること。【方法】野生型 (WT) およびBmp9ノックアウト

(KO) 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。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Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) を行い、細胞構成比、遺伝子発現、シグナル伝達などを解析した。【結果】Bmp9KO群では右室収縮期圧 (KO: 31mmHg vs WT: 37mmHg, $p < 0.01$)、Fulton Index (KO: 0.27 vs WT: 0.37, $p < 0.01$)、肺小動脈の筋性化がいずれも有意に抑制された。scRNA-seqでは、低酸素暴露で増加する内皮細胞増殖がKO群で抑制され、パスウェイ解析では、KO群においてPI3K-Akt経路、focal adhesionなど増殖・接着関連シグナルの抑制を認めた。遺伝子発現解析では増殖関連遺伝子 (Cdk19, Ntrk2等) の発現がKO群において減弱していた。【結論】慢性低酸素環境下においては、内因性BMP9が内皮細胞の異常増殖を促進し、肺高血圧症の病態進展に寄与していることを示した。Bmp9欠損ではこの内皮細胞状態が抑制され、肺高血圧が軽減された。これらの結果は、BMP9が特定の病態条件下では肺高血圧を進展させる方向に働くことを示し、BMP経路が治療標的となり得る可能性を示唆する。

日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション

2026年7月10日(金) 10:40～11:40 | 第6会場 (Room 604)

[JSCDJS-OR] 日本小児循環器学会・第25回日本心臓血管発生研究会 合同セッション (II-JSCDJS-OR)

一般口演

座長:古道 一樹(東京都立大塚病院 小児科)

座長:仲岡 英幸(富山大学 学術研究部医学系小児科講座)

【II-JSCDJS-OR-6】Hox遺伝子発現維持/消失に伴う神経堤細胞の心臓咽頭領域形成

○岩瀬 晃康^{1,2}, 来田 真友子², 原田 恭弘³, 川村 晃久³, 中川 修^{3,4}, 鈴木 穰⁵, 和田 洋一郎¹, 栗原 由紀子^{2,6}, 宮川 - 富田 幸子^{2,7}, 栗原 裕基^{1,2,8} (1.東京大学 アイソトープ総合センター, 2.東京大学 大学院 医学系研究科 代謝生理化学分野, 3.立命館大学 生命科学部 生命医科学科, 4.国立循環器病研究センター 病態ゲノム, 5.東京大学 新領域 メディカル情報生命, 6.女子栄養大学 代謝生理化学, 7.帝京平成大学 健康メディカル学部 医療スポーツ学科 動物医療コース, 8.熊本大学 国際先端医学研究機構)

キーワード：心臓神経堤細胞、scMultiome (RNA+ATAC)、Visium/Xenium

【背景】神経堤細胞は、胎生初期の神経外胚葉に由来する遊走性を持つ細胞集団で、骨芽細胞、軟骨芽細胞、平滑筋、神経系細胞、色素細胞などに分化する多能性幹細胞である。神経堤細胞は頭尾軸に沿ったHox遺伝子による位置コードがなされ、大血管の中膜平滑筋や大動脈肺動脈中隔、近位冠動脈平滑筋や半月弁などに寄与する。他方で、そもそも神経堤細胞が心臓咽頭領域を遊走する中で構成領域に従ってどのように変化し得るのかといった分化運命制御機構は明らかではない。【目的】そこで、本研究では神経堤細胞の分化運命制御について領域性と共に明らかにすることを目的とした。【方法】神経堤細胞を標識するWnt1-Cre; R26-EYFPマウスを用いて、胚発生に伴う心臓咽頭領域の神経堤由来細胞からシングルセルマルチオミクス (RNA+ATAC-seq) 及びVisium、Xenium空間遺伝子発現データを解析し、中心的な転写因子による系譜追跡実験やエンハンサー活性検証実験を行った。【結果】シングルセルマルチオミクス解析から神経堤細胞の分化状態を特徴付ける遺伝子発現プロファイルが明らかとなり、特に咽頭領域、大血管/動脈管平滑筋、大動脈肺動脈中隔ではHoxコードが維持される一方で、心臓内に侵入した神経堤細胞ではHox遺伝子発現を失うことが明らかになった。これはHox遺伝子のスーパーエンハンサーのクロマチン動態と関連することが示された。さらに遺伝子制御ネットワークを解析することで、咽頭と心臓はOsr1, Sox9の2つの転写因子によって発現領域が分けられ、そのエンハンサー様領域はMeis転写因子とHox遺伝子との関連が示唆された。【考察】神経堤細胞の遺伝子発現状態は寄与領域と対応し、Hox遺伝子の発現維持・消失と関連した転写因子結合モチーフの変化が考えられる。【結論】神経堤細胞の分化系譜は空間的領域性と共にクロマチン動態の変化を伴いながら分化運命が決定される。