

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) 14:00 ~ 15:00 | 会場 ミニオーラル会場 1 (Conference Hall C)

[JSCDJS-P1] 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-P1)

ミニオーラル (eポスター) 1

座長: 白井 学(国立循環器病研究センター)

座長: 岩瀬 晃康(東京大学アイソトープ総合センター)

[II-JSCDJS-P1-1] 心筋緻密化に寄与するGFRA2陽性心臓前駆細胞のin vivoにおける細胞系譜追跡解析

○ 上山 敦子^{1,2}, 宮西 真希¹, 橋本 和久², 上田 和利², 吉原 千華², 松尾 和彦¹, 佐波 理恵¹, 石田 秀和², 北畠 康司², 八代 健太¹ (1. 京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体機能形態科学, 2. 大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学)

[II-JSCDJS-P1-2] 福山型筋ジストロフィー患者由来のヒトiPS細胞分化心筋を用いた心筋症発症メカニズムの解明

○ 福村 史哲, 馬場 志郎, 門屋 卓己, 赤木 健太郎, 平田 拓也, 吉田 健司, 滝田 順子 (京都大学大学院 医学研究科 発達小児科学講座)

[II-JSCDJS-P1-3] 患者iPS細胞由来心筋細胞を用いたコネクシン45変異の機能解析

○ 古谷 喜幸¹, 羽山 恵美子¹, 西井 明子^{2,3,4}, 川口 奈奈子¹, 島田 光世¹, 中西 敏雄¹, 稲井 慶¹ (1. 東京女子医科大学 循環器小児・成人先天性心疾患科, 2. 東京女子医科大学 統合教育学修センター, 3. 東京女子医科大学 予防医学科, 4. 東京女子医科大学 循環器内科)

[II-JSCDJS-P1-4] 自己免疫性血管炎における自己抗体プロファイリングのためのPhIP-seq基盤の構築

○ 中釜 瞬, 中釜 悠, 城戸 康年 (大阪公立大学大学院 医学研究科 ウイルス寄生虫学分野)

[II-JSCDJS-P1-5] レポーターゼブラフィッシュを用いた、EP4発現調節機序の解明

○ 吉田 賢司^{1,2}, 内田 敬子¹, 南沢 享^{1,3}, 川原 玄理⁴, 林 由起子⁴, 横山 詩子¹ (1. 東京医科大学 細胞生理学分野, 2. 東京慈恵会医科大学 小児科学講座, 3. ビューティ & ウェルネス専門職大学, 4. 東京医科大学 病態生理学分野)

[II-JSCDJS-P1-6] 小児心臓血管外科手術前後における腸内細菌叢の構成変化の検討

○ 井上 善紀¹, 小谷 恭弘¹, 清水 秀二^{1,2}, 笠原 真悟¹ (1. 岡山大学学術研究院 医歯薬学域 心臓血管外科, 2. 国立循環器病研究センター 研究企画調整室)

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) 14:00 ~ 15:00 | ミニオーラル会場 1 (Conference Hall C)

[JSCDJS-P1] 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-P1)

ミニオーラル (eポスター) 1

座長:白井 学(国立循環器病研究センター)

座長:岩瀬 晃康(東京大学アイソトープ総合センター)

II-JSCDJS-P1-1] 心筋緻密化に寄与するGFRA2陽性心臓前駆細胞のin vivoにおける細胞系譜追跡解析

○上山 敦子^{1,2}, 宮西 真希¹, 橋本 和久², 上田 和利², 吉原 千華², 松尾 和彦¹, 佐波 理恵¹, 石田 秀和², 北畠 康司², 八代 健太¹ (1.京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体機能形態科学, 2.大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学)

キーワード：心筋緻密化、細胞系譜、透明化・3Dイメージ

【背景】心筋緻密化障害は胎生期の心室肉柱形成異常を特徴とし、拡張型心筋症様の臨床像を呈する予後不良疾患であるが、その遺伝的・分子機構は未だ十分に解明されていない。我々独自の先行研究では、心臓前駆細胞 (CPCs) 特異的表面抗原として神経栄養因子受容体である *Gfra2* 遺伝子を同定し、*Gfra1/2* 二重ノックアウト変異マウスが心筋緻密化障害様表現型を示すことを見出した。この背景には、心筋分化後に活性化される NOTCH シグナル経路の異常が関与しているが、*Gfra1/2* 関連シグナルと NOTCH シグナルの関連機構は未解明である。今回我々は、緻密化障害の原因となる細胞系譜を同定するため、*Gfra2* 陽性 CPCs の in vivo における細胞系譜追跡解析を行った。【方法】*Gfra2-CreERT2* ノックインマウスと *Rosa26^{CAG-loxP-STOP-loxP}-tdTomato* Cre レポーターマウスを交配し、E7.5 胚の妊娠雌マウスにタモキシフェンを経口投与し、*Gfra2* 陽性 CPCs を tdTomato で標識した。心円筒形成後の胚を抗 TNNI3 抗体および抗 tdTomato 抗体で全胚蛍光染色し、CUBIC 法による透明化後に光シート蛍光顕微鏡を用いて三次元イメージング解析を行った。【結果・考察】*Gfra2* 陽性 CPCs は先行研究と一致して、第1・第2心臓領域由来の左右心室、心室中隔、右室流出路に分布していることを確認した。これらの CPCs が心筋だけでなく心内膜へも寄与している可能性も考えられたため、組織切片を用いて詳細な局在の解析を進めている。またタモキシフェン投与時期や解剖時期を変更して系譜追跡を行い、陽性細胞の分布変化を解析中である。本発表では、これまでに得られた知見を報告する。

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) 14:00 ~ 15:00 | ミニオーラル会場 1 (Conference Hall C)

[JSCDJS-P1] 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-P1)

ミニオーラル (eポスター) 1

座長:白井 学(国立循環器病研究センター)

座長:岩瀬 晃康(東京大学アイソトープ総合センター)

[II-JSCDJS-P1-2] 福山型筋ジストロフィー患者由来のヒトiPS細胞分化心筋を用いた心筋症発症メカニズムの解明

○福村 史哲, 馬場 志郎, 門屋 卓己, 赤木 健太郎, 平田 拓也, 吉田 健司, 滝田 順子 (京都大学大学院 医学研究科 発達小児科学講座)

キーワード: 福山型筋ジストロフィー、心筋症、iPS細胞

【背景】福山型筋ジストロフィー(FCMD)は進行性の神経筋疾患であり、FKTN遺伝子の変異により発症する。FCMDの生命予後を規定するのは呼吸筋力低下による重度の呼吸不全と心筋症である。FKTN遺伝子によって転写されるFukutinタンパクは細胞膜蛋白上の糖鎖を伸長するが、FCMDでは糖鎖の伸長が起きない。しかし、この現象と心筋症との関連は不明である。

【目的】ヒトiPS細胞を用いたin vitroの実験系により、糖鎖伸長障害と心筋症発症メカニズムの関連を解明する。【方法】FCMD患者、健常者からiPS細胞を樹立(F-iPS、C-iPS)。次に糖鎖の伸長について分化心筋細胞で糖鎖抗体の蛍光輝度を比較して検証した。さらに単細胞に分離した状態での細胞サイズ、拍動数を測定した。また、Caインジケーターにより細胞内Ca濃度変化率を、多電極アレイにより擬似的なQT時間であるField potential duration (FPD)を算出した。統計処理は不等分散の2検体におけるt検定を用い、有意差としてp値0.05未満を採用した。

【結果】F-iPS由来心筋細胞(F-CM)は、C-iPS由来心筋細胞(C-CM)と比較して糖鎖の蛍光輝度は有意に低下していた($p=0.02$)。細胞サイズは有意差はなかった($p=0.17$)。拍動数はC-CM 65.3 ± 14.6 bpm、F-CM 56.2 ± 5.6 bpmであり、F-CMで低い傾向であったが有意差は認めなかった(C-CM vs. F-CM: $p=0.28$)。Ca動態について有意差はなかった(C-CM vs. F-CM: $p=0.68$)。FPDをFridericia法により補正した値はC-CMで 241.7 ± 29.3 ms、F-CMでは 274.6 ± 36.4 msとより長い傾向はあったが、有意差は認めなかった(C-CM vs. F-CM: $p=0.34$)。【考察】統計上有意差は出ないが、F-CMによりFCMD心筋症における心筋脆弱性が再現されうる可能性があると考えられた。【結論】FCMD患者由来のiPS心筋においては、コントロール株と比較してin vitroで形態、表現型の統計的な有意差は確認できなかったが、拍動数の低下と補正FPDの延長を呈する可能性がある。

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) 14:00 ~ 15:00 | ミニオーラル会場 1 (Conference Hall C)

[JSCDJS-P1] 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-P1)

ミニオーラル (eポスター) 1

座長:白井 学(国立循環器病研究センター)

座長:岩瀬 晃康(東京大学アイソトープ総合センター)

II-JSCDJS-P1-3] 患者iPS細胞由来心筋細胞を用いたコネキシン45変異の機能解析

○古谷 喜幸¹, 羽山 恵美子¹, 西井 明子^{2,3,4}, 川口 奈奈子¹, 島田 光世¹, 中西 敏雄¹, 稲井 慶¹ (1.東京女子医科大学 循環器小児・成人先天性心疾患科, 2.東京女子医科大学 統合教育学修センター, 3.東京女子医科大学 予防医学科, 4.東京女子医科大学 循環器内科)

キーワード: ヒトiPS細胞分化心筋細胞、心機能、興奮伝搬速度

【背景】 遺伝性心疾患患者由来iPS細胞 (iPSC) から分化誘導した心筋細胞 (iPSC-CM) は、患者心筋を代替する疾患モデルとして、遺伝子変異に伴う細胞機能変化の評価に有用である。コネキシン (Cx) はギャップジャンクションを構成する蛋白であり、心臓ではCx40、Cx43、Cx45が発現する。Cx45は心臓において刺激伝導系に局限して発現し、Cx45の変異 (p.R75H) は心房に局限した伝導障害を引き起こすことが報告されている。【目的】 iPSC-CMを用いてCx45変異による電気生理学的影響を評価すること。【方法】 健常者およびCx45変異 (p.R75H) を有する患者の不死化B細胞株に山中因子を導入しiPSCを樹立した。さらに、患者iPSCに対しゲノム編集により変異を修復した。各iPSCから接着法により心筋細胞へ分化誘導し、乳酸含有培地により純化した。得られたiPSC-CMを多点平面微小電極プローブ (MED64, Alpha MED Scientific) 上で接着・培養し、細胞外電位 (field potential) を記録した。【結果】 健常および変異修復株を含むすべてのiPSCはTRA-1-60、SSEA4、Oct4を発現し、三胚葉分化能を示した。MEDシステムによる解析では、Cx45変異を有するiPSC-CMにおいてFPDは健常に比べ短縮し、興奮伝播速度は低下した。現在、変異修復iPSC由来心筋細胞における電気生理学的評価を進めている。【結論】 患者由来iPSC-CMを用いることで、Cx45変異に伴う興奮伝播速度低下などの電気生理学的変化を検出し得た。さらにゲノム編集により変異を修復した細胞株を用いることで、変異に起因する細胞機能変化をより明確にできる可能性が示唆された。

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) 14:00 ~ 15:00 | ミニオーラル会場 1 (Conference Hall C)

[JSCDJS-P1] 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-P1)

ミニオーラル (eポスター) 1

座長: 白井 学(国立循環器病研究センター)

座長: 岩瀬 晃康(東京大学アイソトープ総合センター)

[II-JSCDJS-P1-4] 自己免疫性血管炎における自己抗体プロファイリングのための PhIP-seq 基盤の構築

○中釜 瞬, 中釜 悠, 城戸 康年 (大阪公立大学大学院 医学研究科 ウイルス寄生虫学分野)

キーワード: Autoimmune disease、PhIP-seq、Vasculitis

Introduction: Phage immunoprecipitation sequencing (PhIP-seq) enables high-throughput and unbiased identification of antibody-antigen interactions. Here, we report the construction and validation of a PhIP-seq platform designed for autoantibody profiling in autoimmune vasculitis. Methods: Human protein sequence data was obtained from the UniProt database and computationally divided into 62-amino acid peptides with 31-amino acid overlaps. Peptide sequences were reverse-translated into coding oligonucleotides and cloned into T7 phage DNA to generate a phage-display library. Serum samples or commercial antibodies were incubated with the phage library for immunoprecipitation, followed by amplification and next-generation sequencing (NGS) of enriched phage DNA to quantify peptide-specific antibody binding. Results: The library contained 352,000 peptides derived from 20,000 human proteins. NGS confirmed the presence of more than 98% of the designed peptide-coding sequences. Application of this platform to identical serum samples across independent experiments demonstrated reproducible enrichment of specific peptide signals. In addition, analysis using commercial antibodies successfully identified the corresponding target peptides, supporting robustness of the platform for detecting antigen-antibody interactions. Discussion: We established a PhIP-seq platform enabling unbiased, proteome-wide analysis of autoantibody repertoires. Ongoing analyses will apply this platform to serum samples from patients with autoimmune vasculitis to explore disease-associated autoantibody profiles.

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) 14:00 ~ 15:00 | ミニオーラル会場 1 (Conference Hall C)

[JSCDJS-P1] 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-P1)

ミニオーラル (eポスター) 1

座長:白井 学(国立循環器病研究センター)

座長:岩瀬 晃康(東京大学アイソトープ総合センター)

| [II-JSCDJS-P1-5] レポーターゼブラフィッシュを用いた、EP4発現調節機序の解明

○吉田 賢司^{1,2}, 内田 敬子¹, 南沢 享^{1,3}, 川原 玄理⁴, 林 由起子⁴, 横山 詩子¹ (1.東京医科大学 細胞生理学分野, 2. 東京慈恵会医科大学 小児科学講座, 3.ビューティ & ウェルネス専門職大学, 4.東京医科大学 病態生理学分野)

キーワード: EP4、reporter zebrafish、drug screening

Background: Prostaglandin E₂ receptor, EP4, expression increases in the ductus arteriosus (DA) at birth and greatly contributes to its closure. However, the molecular mechanisms regulating EP4 expression remain unclear. Zebrafish lay large number of eggs, and transparent larvae allow high-throughput screening and direct observation of the developmental process with fluorescent reporters.

Objective: The aim of this study was to establish a reporter zebrafish line to identify factors regulating EP4 expression.

Methods: We injected the upstream region of *ptger4b* and GFP cDNA into fertilized eggs with the Tol2 transposon system. We examined fluorescent signals of the zebrafish lines in comparison with the endogenous *ptger4b* expression pattern which was confirmed by *in situ* hybridization, and conducted drug screening using the line.

Results: Focusing on the potential promoter regions of the zebrafish *ptger4b*, highly homologous to the human PTGER4 gene encoding EP4, we established two transgenic lines, Lines 1246 and 315. We detected endogenous *ptger4b* expression in the neural crest. It was consistent with the EGFP signal in Line 1246. The drug screening using pooled compounds identified 76 candidates enhancing fluorescence intensity out of 3090 compounds in the FDA-approved drug library. Most of the drugs had purposes other than cardiovascular disease, such as infectious diseases.

Conclusion: We identified *ptger4b* gene expression in the neural crest, the origin of the DA, in Line 1246. We will further narrow down the candidates to identify compounds that regulate EP4 expression.

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) 14:00 ~ 15:00 | ミニオーラル会場 1 (Conference Hall C)

[JSCDJS-P1] 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-P1)

ミニオーラル (eポスター) 1

座長:白井 学(国立循環器病研究センター)

座長:岩瀬 晃康(東京大学アイソトープ総合センター)

II-JSCDJS-P1-6] 小児心臓血管外科手術前後における腸内細菌叢の構成変化の検討

○井上 善紀¹, 小谷 恭弘¹, 清水 秀二^{1,2}, 笠原 真悟¹ (1.岡山大学学術研究院 医歯薬学域 心臓血管外科, 2.国立循環器病研究センター 研究企画調整室)

キーワード: 腸内細菌叢、周術期、16S rRNA

【背景】近年、小児期の腸内細菌叢の異常と心血管イベントの発生との関係が注目されているが、小児心臓血管外科手術が、患児の腸内細菌叢にどのような影響を与えるかについては十分には明らかとなっていない。【目的】本研究では小児心臓血管外科手術の前後で糞便を採取し、手術・周術期治療が腸内細菌叢にどのような影響を及ぼすかについて検討した。【方法】日齢1日から2歳児の計24例に対して、術前・術後に糞便を採取し、16S rRNA V3/V4領域の細菌DNAを、次世代シーケンサーを用いて測定し、腸内細菌叢の構成を調べた。【結果】周術期に使用した抗生剤は、Cephazolin 21例、sulbactam/ampicillin 2例、meropenem/vancomycin 1例であった。α多様性の指標であるShannon indexは、1ヶ月未満の新生児では、1ヶ月以上の患児と比べ術前・術後ともに低下していた ($P < 0.01$)。β多様性を調べる主座標分析では、1ヶ月未満の新生児と1ヶ月以上の患児の間に有意な隔たりを認めた ($P < 0.01$ by PERMANOVA)。また、1ヶ月未満の新生児においては、Bifidobacteriumの占有率が術後に有意に低下することが明らかとなった ($P < 0.05$)。【考察】1ヶ月未満の新生児と1ヶ月以上の乳児では、腸内細菌叢の多様性が大きく異なることが明らかとなった。1ヶ月未満の新生児においては、腸内細菌叢の多様性が乏しいため、周術期に投与された抗生剤の影響により、抗生剤に感受性のあるbifidobacterium等の腸内細菌の占有率が大きく変化する可能性があることが分かった。【結論】患児の年齢により心臓血管外科手術前後での腸内細菌叢の構成変化は大きく異なっており、新生児では特に細菌叢の正常化に向けた介入が必要であることが示唆された。