

第 17 回 小児心血管分子医学研究会 プログラム・抄録集

日時:平成 26 年 7 月 3 日  ~~18:30-20:30~~
会場:岡山コンベンションセンター展示ホール
(第 50 回日本小児循環器学会 D 会場)
代表世話人: 白石 公
(国立循環器病研究センター小児循環器部)
当番世話人: 浜田 洋通
(東京女子医科大学八千代医療センター小児科)

プログラム

テーマ：「心血管組織に対する再生医療への取り組み」

開会挨拶 18:30 東京女子医科大学八千代医療センター小児科 浜田 洋通

一般演題・宿題報告 18:35-18:50 

「ケモカインレセプター阻害剤を用いた虚血心筋の血管新生治療の研究」

東京女子医科大学八千代医療センター小児科

浜田 洋通

特別講演 座長：東京女子医科大学八千代医療センター小児科 浜田洋通

特別講演I 18:50-19:40

「置換型再生心筋組織の作製に向けた挑戦」

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

関根 秀一 先生

特別講演II 19:40-20:30

「CD34 陽性細胞移植による血管・組織の再生治療」

(公財)先端医療振興財団 先端医療センター 再生治療ユニット

川本 篤彦 先生

閉会挨拶 20:30 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 小垣 滋豊

特別講演 I

置換型再生心筋組織の作製に向けた挑戦

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 関根秀一

再生医療は薬物療法や外科的治療などでは根治できない難治性疾患に対する治療として大きな注目を集めており、将来的には臓器移植に代わる置換型組織の再生も期待されている。我々は細胞シート工学を用いて心筋組織の再構築を迫及してきた。まず、ラット心筋細胞シートを回収し積層化を行ったところ生体外の環境において、積層化された心筋細胞シート間に速やかに形態的かつ電気的な結合が形成され組織全体が同調して自律拍動することを示した。次に、この積層化心筋細胞シートをラットの皮下組織上に移植したところ、宿主心臓の心電図とは異なる移植心筋グラフトに固有の電位が測定され、移植された心筋組織はマクロレベルで拍動を確認できた。さらに、この心筋グラフトは拍動を維持したままラットの寿命である約 2 年間、生着することも確認した。再生心筋組織の心不全モデルへの移植においては、グラフトと宿主間で心筋細胞同士の結合が起こるとともに、ギャップ結合が形成されることを示した。また、細胞シート移植法は細胞注入法に比べ細胞の生着率が圧倒的に良いことも明らかにするとともに、細胞シートから分泌される血管新生因子の除放のみならず共培養法によって作製されたグラフト内の内皮細胞が移植後において直接血管新生に寄与し虚血心の機能回復を加速させることを示した。次なる試みと置換型の再生臓器の再生を目指した研究開発も行った。しかしながら細胞シート積層化に関して酸素栄養の供給・老廃物の除去が拡散のみでは限界があるため心筋シートの場合は 3 層が限界であった。そのため組織内への血管網付与技術に関し多面的な研究開発を実施してきた。生体内環境において積層枚数の限界である 3 層の心筋細胞シートを段階的にラット皮下組織血管床上に繰り返し移植することで約 1mm の厚い拍動心筋組織の再生に成功した。一方、生体外環境においてはラット生体から単離した吻合可能な動静脈付の血管床をバイオリクターを用いて灌流培養し、その血管床上に血管構成細胞との共培養ラット心筋シートを積層化することで生体内環境と同様の灌流可能な機能的血管網が再生され、さらに段階的に積層化することで約 0.2mm の三次元心筋組織の構築に成功した。さらに血管吻合による生体内への再移植後も拍動を維持して正着することを確認した。今後、ヒト iPS 細胞から分化させた種々の細胞を用いて高機能三次元組織を構築することで、様々な臓器に対する再生治療の可能性を示せるものと考えている。将来的には、現在進めている血管網付与による三次元組織構築技術を臓器作製へ向けた基盤技術としてさらに発展させることで臓器移植の代替となる治療法の確立を目指したい。

現職： 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 講師
略歴： 平成 11 年 3 月 国際医療福祉大学 保健学部 放射線・情報科学科 卒業
平成 15 年 3 月 国際医療福祉大学大学院 医療福祉学研究科 博士前期課程 修了
(保健医療学修士)
平成 15 年 4 月～現在 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所
平成 18 年 6 月～平成 20 年 3 月 自治医科大学 分子病態治療研究センター
臓器置換研究部 指導教授:小林英司
平成 20 年 8 月 自治医科大学 博士(医学)
平成 20 年 11 月 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教
平成 25 年 4 月 現職

受賞歴: Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society, 2010 Asia pacific annual meeting 最優秀ポスター賞。第 3 回日本再生医療学会 Young Investigator's Award。第 29 回 未来医学研究会ポスターセッション優秀賞

原著論文

1. **Sekine H**, Shimizu T, Dobashi I, Wada M, Yamato M, Kobayashi E, Umezu M, Okano T. In vitro fabrication of functional three-dimensional tissues with perfusable blood vessels. *Nature Communications*. 4:1399, 2013.
2. **Sekine H**, Shimizu T, Dobashi I, et al. Cardiac cell sheet transplantation improves damaged heart function via superior cell survival in comparison with dissociated cell injection. *Tissue Engineering Part A*. 17:2973-80, 2011.
3. **Sekine H**, Shimizu T, Hobo K, Matsuura K, Hagiwara N, Takahashi M, Kobayashi E, Yamato M, Okano T. Endothelial cell co-culture within tissue engineered cardiomyocyte sheets enhances neovascularization and improves cardiac function of ischemic hearts. *Circulation*. 118:S145-52, 2008.
4. **Sekine H**, Shimizu T, Yang J, Kobayashi E, Okano T. Pulsatile myocardial tubes fabricated with cell sheet engineering. *Circulation*. 114:I87-93, 2006.
5. **Sekine H**, Shimizu T, Yang J, Isoi Y, Yamato M, Kikuchi A, Kobayashi E, Okano T. Polysurgery of cell sheet grafts overcomes diffusion limits to produce thick, vascularized myocardial tissues. *FASEB Journal*. 20:708-10, 2006.
6. **Sekine H**, Shimizu T, Kosaka S, Kobayashi E, Okano T. Cardiomyocyte bridging between hearts and bio-engineered myocardial tissues with mesenchymal transition of mesothelial cells. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 25:324-32, 2006.

共著論文

1. Terajima Y, Shimizu T, Tsuruyama S, **Sekine H**, Ishii H, Yamazaki K, Hagiwara N, Okano T. Autologous skeletal myoblast sheet therapy for porcine myocardial infarction without increasing risk of arrhythmia. *Cell Medicine*. 6:99-109, 2014.
2. Sakaguchi K, Shimizu T, Horaguchi S, **Sekine H**, Masayuki Y, Umezu M, Okano T. In vitro engineering of vascularized tissue surrogates. *Scientific Reports*. 3:1316, 2013.
3. Haraguchi Y, Shimizu T, Sasagawa T, **Sekine H**, Sakaguchi K, Kikuchi T, Sekine W, Sekiya S, Yamato M, Umezu M, Okano T. Fabrication of functional three-dimensional tissues by stacking cell sheets in vitro. *Nature Protocol*. 7:850-8, 2012.
4. Uchiyama H, Yamato M, Sasaki R, **Sekine H**, Yang J, Ogiuchi H, Ando T, Okano T. In vivo 3D analysis with micro-computed tomography of rat calvaria bone regeneration using periosteal cell sheets fabricated on temperature-responsive culture dishes. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2011 Jun;5(6):483-90, 2011.
5. Kanzaki M, Yamato M, Yang J, **Sekine H**, Takagi R, Isaka T, Okano T, Onuki T. Functional closure of visceral pleural defects by autologous tissue engineered cell sheets. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 34:864-9, 2008.
6. Hobo K, Shimizu T, **Sekine H**, Shin'oka T, Okano T, Kurosawa H. Therapeutic angiogenesis using tissue engineered human smooth muscle cell sheets. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 28:637-43, 2008.
7. Kanzaki M, Yamato M, Yang J, **Sekine H**, Kohno C, Takagi R, Hatakeyama H, Isaka T, Okano T, Onuki T. Dynamic sealing of lung air leak by the transplantation of tissue engineered cell sheets. *Biomaterials*. 28:4294-302, 2007.
8. Shimizu T, **Sekine H**, Isoi Y, Yamato M, Kikuchi A, Okano T. Long-term survival and growth of pulsatile myocardial tissue grafts engineered by the layering cardiomyocyte sheets. *Tissue Engineering*. 12:499-507, 2006.

特別講演 II

CD34 陽性細胞移植による血管・組織の再生治療

(公財)先端医療振興財団 先端医療センター 再生治療ユニット

川本 篤彦

CD34 はグリコシル化した膜貫通型タンパク質であり、骨髄や末梢血中の造血幹細胞、血管内皮前駆細胞の表面マーカーとして有名である。一方、CD34 は骨格筋の衛生細胞、毛包の上皮幹細胞、脂肪組織の間葉系幹細胞などにも発現しており、多様な幹細胞・前駆細胞のマーカーでもあることが報告されている。CD34 の生物学的な機能はあまり知られていないが、未分化状態にある幹細胞 / 前駆細胞の維持に関与することが示されている。

骨髄または末梢血由来の CD34 陽性細胞の移植治療は、組織虚血を主要病態とする冠動脈疾患、脳動脈疾患、末梢動脈疾患などに対する血管再生治療として基礎研究が開始され、現在では数々の臨床試験でも良好な成績が報告されている。一方、様々な組織・臓器の再生過程において血管の再生が重要であることもよく知られており、CD34 陽性細胞移植による血管再生を介した組織の再生治療も試みられている。例えば心血管領域では、心筋の萎縮・変性を主体とする拡張型心筋症に対する CD34 陽性細胞移植の臨床的有効性が報告されているが、その作用機序として同疾患における微小循環障害の改善が示唆されている。また、整形外科領域においては、骨折後に受傷部の血流障害を合併する患者では難治性となる頻度が高い。難治性骨折に対する CD34 陽性細胞移植は、血管再生を介して骨折部の癒合を促進することが基礎・臨床研究で報告されている。この他、肝硬変でも類洞の線維化・血流障害が肝細胞の再生を阻害すると考えられているが、CD34 陽性細胞移植による血流改善が肝機能の回復に寄与していることが基礎・臨床研究で報告されている。

本講演では、CD34 陽性細胞を用いた各種疾患に対する再生治療の現状について、循環器領域を中心に自験例も交えてご紹介したい。

川本 篤彦 Atsuhiko Kawamoto

現 職:

先端医療センター病院 再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長
先端医療センター研究所 血管再生研究グループリーダー

略 歴:

1987年 奈良県立医科大学卒業
1991年 奈良県立医科大学院修了
1995 - 1999年 奈良県立医科大学 集中治療部・第1内科助手
1999 - 2003年 米国留学 St. Elizabeth's Medical Center of Boston
心臓血管研究部門 博士研究員
2003 - 2008年 先端医療振興財団 先端医療センター研究所
再生医療研究部 主任研究員
2008 - 2010年 先端医療センター病院
血管再生科医長
2010年 - 先端医療センター病院
再生治療ユニット長 兼 血管再生科部長
2013年 - 先端医療センター研究所
血管再生研究グループリーダー 兼務

専門分野:

再生医学, 循環器内科学

一般演題・宿題報告

ケモカインレセプター阻害剤を用いた虚血心筋の血管新生治療の研究

東京女子医科大学八千代医療センター小児科 浜田 洋通

<背景> 骨髄幹細胞の1つである血管内皮前駆細胞(EPC)は、虚血が臓器に生じると骨髄から末梢血に動員され更に虚血組織に集積して種々のサイトカインを分泌し、血管新生・組織修復を促す。ケモカインレセプターの1つCXCR-4は骨髄幹細胞表面に発現しており、そのリガンドSDF-1(ストローマ細胞由来因子)は、幹細胞の骨髄-末梢血-傷害臓器の分布を調節している。SDF1-CXCR4結合の阻害によって骨髄幹細胞が骨髄から動員され、傷害臓器の再生を促す可能性がある。そこで、CXCR-4レセプターの阻害剤AMD3100に注目し、この阻害剤投与により骨髄幹細胞の動員が促進されて虚血心筋の再生修復が促進されるのではないかと考えた。心筋梗塞マウスをモデルとしてこの仮説を検証することを目的とした。

<方法と結果> マウスの冠動脈左前下行枝を結紮して急性心筋梗塞モデルを作成した。術直後にAMD3100を皮下投与した(AMD群)。コントロールとして同容量の生理食塩水を皮下投与する群を作成した(コントロール群)。これら2群のマウスの術後4週間の生命予後を検討したところ、死亡率はコントロール群で70%であったが、AMD群では死亡率は42%に有意に減少した。4週間後の心筋組織における繊維化の割合はAMD群が有意に低く、心筋虚血境界領域の毛細血管密度はAMD群がコントロール群に比して有意に高かった。循環血液中のEPC数は、心筋梗塞術後1週間後にピークがみられた。AMD群は、コントロール群に比して有意に多いEPCが循環していた。心筋虚血部へのEPCの集積をTie-2 Lac-Zで骨髄をマーキングしたマウスで心筋梗塞を作成し検討した。AMD群で1週間後、2週間共に陽性細胞数が有意に増加していた。また、whole heartの β gal活性を測定したところ、AMD群の心組織でコントロール群の約1.5倍に活性が上昇しており、LacZ陽性細胞の集積に差のあることが示された。

<考察とまとめ> AMDは、その投与が術直後であるにもかかわらず術後7-14日の亜急性期において有意差をもってEPCの集積を増幅した。急性心筋梗塞の患者に対する骨髄細胞治療が臨床試験されたが、梗塞後5-7日目における細胞投与が左室機能の回復により効果が高いことが報告された。ケモカインレセプター阻害剤による骨髄幹細胞の動員のタイミングが組織再生に重要な時期と一致している点が興味深い。

<文献>

浜田洋通, 寺井 勝. 日小循誌 2008;24:204.

Jujo K, Hamada H, Iwakura A, et al. PNAS 2010;107:11008-13.



【警告】

- (1) 過度の血圧低下、低血圧性ショック、徐脈、意識喪失・意識障害等の重大な副作用が認められているので、本剤の投与は患者の状態を十分観察しながら行うこと。
- (2) 本剤の使用にあたっては、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」を遵守すること。
 - 1) 本剤は常に専用溶解用液(生理食塩液)のみで溶解し、他の注射剤等と配合しないこと。また、他の注射剤、輸液等を併用投与する場合は、混ぜず別の静脈ラインから投与すること。[pHが低下し、安定性が損なわれ、本剤の有効成分の含量低下により投与量が不足する可能性がある。投与量の不足により十分な臨床効果が得られず、肺高血圧症状の悪化又は再発を来すおそれがある。]
 - 2) 外国で長期投与後の急激な中止により死亡に至った症例が報告されているので、本剤を休薬又は投与中止する場合は、徐々に減量すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 右心不全の急性増悪時の患者[本剤の血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させるので、カテコールアミンの投与等の処置を行い、状態が安定するまでは投与しないこと。]
- (3) 重篤な左心機能障害のある患者[本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。]
- (4) 重篤な低血圧の患者[本剤の血管拡張作用により、その病態をさらに悪化させるおそれがある。]
- (5) 用量設定期(投与開始時)に肺水腫が増悪した患者[「副作用」の項参照]

※「効能・効果」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等についてはD.I.をご参照ください。

創薬・処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

プロスタグランジン I₂ 製剤

薬価基準収載

エポプロステノール 静注用 0.5mg / 1.5mg 「ACT」

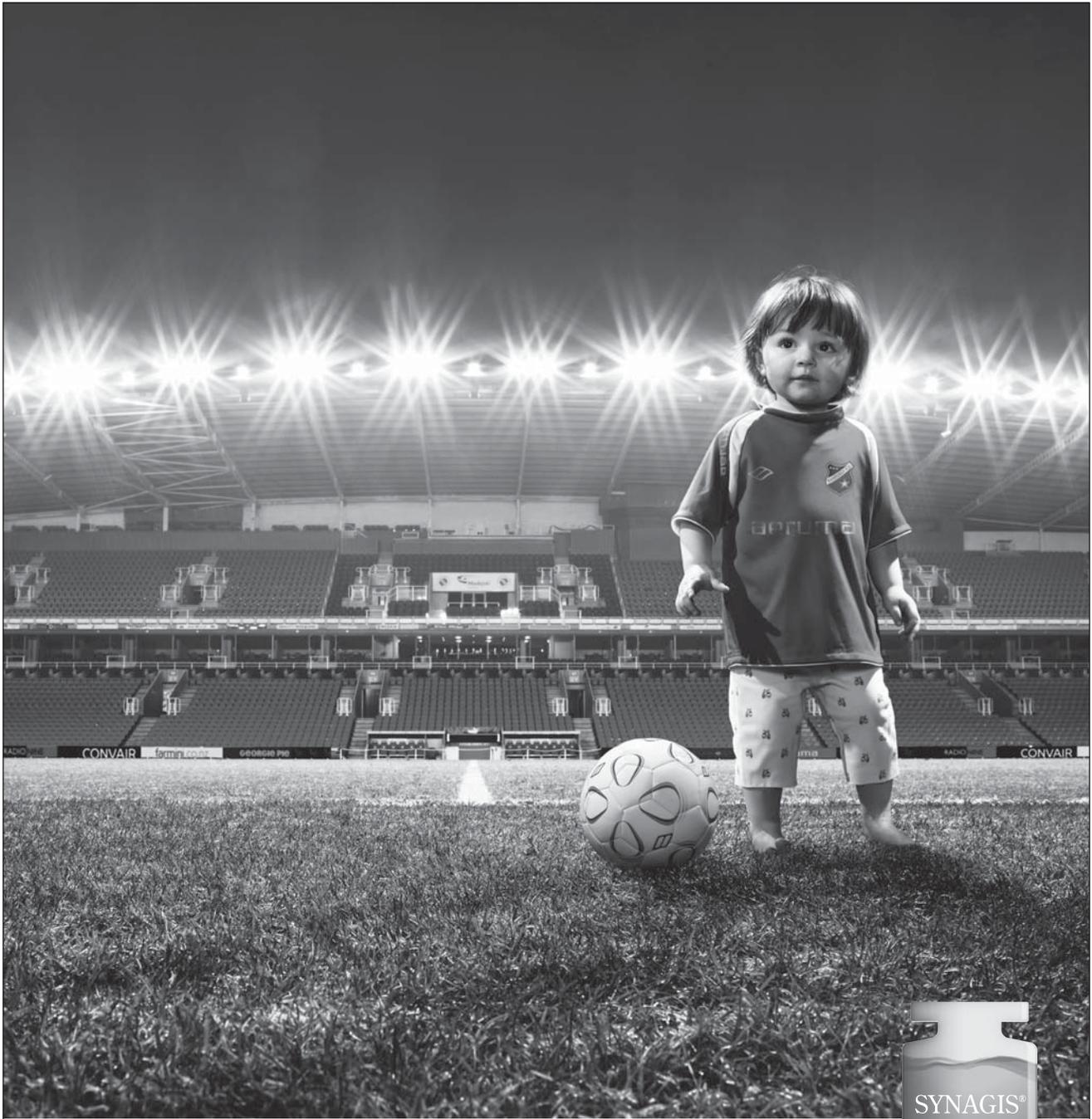
一般名: エポプロステノールナトリウム / Epoprostenol Sodium

エポプロステノール 静注用 0.5mg / 1.5mg 「ACT」
専用溶解用液 (日本薬局方生理食塩液)

【使用上の注意】本剤は、エポプロステノール静注用「ACT」の溶解のみに使用すること。他の注射用エポプロステノール製剤の溶解には使用しないこと。



ACTELION 製品販売元[資料請求先] アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社 〒150-0012 東京都渋谷区広尾1-1-39



生物由来製品、処方せん医薬品^{注)}
 抗RSウイルスヒト化モノクローナル抗体製剤

シナジス[®] 筋注液 50mg / 100mg

<筋肉内注射用パリビズマブ(遺伝子組換え)製剤>
Synagis[®]

薬価基準収載 注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

「効能・効果」「用法・用量」「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細につきましては添付文書をご参照下さい。

アッヴィ合同会社 製造販売元 〒108-6302 東京都港区三田3-5-27
 資料請求先: アッヴィ合同会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie

2013年4月作成



新緑 (Goldcrest)

感染症領域は、アステラス。

経口用セフェム系製剤 (日本薬局方 セフジニルカプセル、セフジニル細粒) [薬価基準収載]

セフゾン[®] 細粒小児用 10%
カプセル 50mg
100mg

処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

Cefzon[®]
(略号:CFDN)

カンディン系抗真菌剤 (注射用ミカファンギンナトリウム) [薬価基準収載]

ファンガード[®] 点滴用
25mg
50mg
75mg

劇薬、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

Funguard[®]
(略号:MCFG)

合成セファロスポリン製剤 (注射用セファリンナトリウム水和物) [薬価基準収載]

セファメジン[®]α 点滴用キット 1g/2g
注射用 0.25g/0.5g/1g/2g
筋注用 0.25g/0.5g

処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

Cefamezin[®]α
(略号:CEZ)

ウイルスワクチン類 [薬価基準適用外]

生物学的製剤基準 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン
エンセバック[®] 皮下注用

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品
(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

ENCEVAC
(略号:VNS)

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2-5-1

[資料請求・お問い合わせ先] 営業本部 DIセンター ☎0120-189-371

■ご使用に際しましては、製品添付文書をご参照ください。

2014/04作成 A41/2.01



ロイコトリエン受容体拮抗剤
気管支喘息治療剤

[薬価基準収載]

キプレス[®] 細粒 4mg

KIPRES Fine Granules 4mg
一般名:モンテルカストナトリウム (JAN)

●効能・効果、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意、
禁忌を含む使用上の注意等につきましては添付文書
をご参照下さい。

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
〈資料請求先:くすり情報センター〉



血漿分画製剤 特定生物由来製品 処方せん医薬品[®]

献血 静注用人免疫グロブリン製剤

献血ベニロン-I[®]

(乾燥スルホ化人免疫グロブリン)

生物学的製剤基準

薬価基準収載

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

静注用 500mg
静注用 1000mg
静注用 2500mg
静注用 5000mg

「効能・効果」「用法・用量」「禁忌(原則禁忌を含む)」「使用上の注意」等については、製品添付文書をご参照ください。

販売
TEIJIN 帝人ファーマ株式会社
〒100-8585 東京都千代田区豊が岡3丁目2番1号
資料請求先: 帝人ファーマ(株) 学術情報部

製造販売
化血研 一般社団法人
化学及血清療法研究所
〒860-8568 熊本県大宮一丁目6番1号
資料請求先: 営業管理部 学術第1課

VEN906(MP)1004 2010年6月作成

血漿分画製剤 (液状・静注用人免疫グロブリン製剤)

献血ウエノグロブリン[®] IH5%

Venoglobulin IH 5% i.v. 0.5g/10mL・1g/20mL・2.5g/50mL・5g/100mL・10g/200mL

特定生物由来製品 処方せん医薬品 (注意: 医師等の処方せんにより使用すること)

0.5g/10mL・1g/20mL・2.5g/50mL
静注 5g/100mL・10g/200mL

献血 (生物学的製剤基準 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)

薬価基準収載



※ 効能・効果、用法・用量、禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元 (資料請求先)
一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2-4-1

VGX(A4 1/2)2014年3月作成

[資料請求先]

一般社団法人 日本血液製剤機構 くすり相談室 〒105-6107 東京都港区浜松町 2-4-1 医療関係者向け製品情報サイト <http://www.jbpo.or.jp/med/di/>

静注用人免疫グロブリン製剤

薬価基準収載

特定生物由来製品・処方せん医薬品^{注)}

献血グロベニン[®]-I 静注用 5000mg

生物学的製剤基準〈乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン〉



注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

■ 効能・効果、用法・用量、使用上の注意(禁忌)等については、添付文書をご参照ください。——

製造販売元(資料請求先)



日本製薬株式会社

〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

販売



武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2009年11月作成(K)



ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

ノルディトロピン[®] フレックスプロ[®] 注 5mg 10mg 15mg

薬価基準収載

Norditropin[®] FlexPro[®]

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え)

処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等につきましては、添付文書をご参照下さい。



製造販売元(資料請求先)

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1 明治安田生命ビル
www.novonordisk.co.jp

2-1-3418-02-01
2011年3月作成

第 17 回 小児心血管分子医学研究会 プログラム・抄録集

平成 26 年 7 月 3 日 発行

発 行 者： 東京女子医科大学八千代医療センター小児科
千葉県八千代市大和田新田 477-96

発行責任者： 浜田 洋通

印 刷 所： (株) 正文社
