

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
(総合)研究報告書

小児心不全由来の疾患特異的 i P S 細胞の樹立と機能解析

研究代表者 王 英正 岡山大学病院教授

研究要旨

左心低形成症候群は先天性心疾患による心不全死の約25~40%を占めるとされており、心臓移植以外に根治的な治療法はない。国内では乳幼児への心臓移植の実施例がまだなく、姑息的心臓手術後の10年生存率は約60%程度で、長期予後を予測する診断法は確立されていない。臨床的に術後成績を規定する要素として、房室弁逆流や蛋白漏出性腸症の併発があるが、遅発性のため術後早期における予測は困難である。本研究によって、疾患特異的iPS細胞を樹立することにより、病態発症前に初期化し培養細胞系において、経時的に房室弁や心臓の四腔形成に重要な各種転写因子を網羅的に解析することで、術後の遅発性心臓合併症を予測できる。

研究分担者：

佐野 俊二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

心臓血管外科教授

限界がある。このため、標準外科的治療後の中長期における生命予後を予測する方法を開発することは、治療戦略上、心臓移植適応候補者を選定する面からも重要な研究課題である。

A. 研究目的

単心室循環を示す左心低形成症候群は1万人に1人の頻度で年間約1,000人が出生し、米国では小児心臓移植適応例の約半数が本疾患に属するように極めて予後が不良の希少難治性心疾患である。一方、乳幼児における心臓移植の実績がない我が国では、生後直後より3期にわたる心臓手術が唯一の治療法であり、5年生存率は約60%と

これまで多くの臨床研究の報告により、機能的単心室症に対する心臓シャント手術における予後予測因子が検討されたが、術前ハイリスク群や手術後も心機能が回復しない症例は、最終的に心臓移植に頼らざるを得ないのが現状である。特に第3期である Fontan 手術を施行できなかった小児心不全や術後に心機能が改善しなかった症例において、心臓移植を行った症例についての長期成績を見ると、先天性心奇形を伴わない心臓移植群

に比べ、有意に予後不良であることが明らかになった。

また、左心低形成症候群の初期予後規定因子として、染色体異常を伴う内臓心房錯位をはじめ、僧帽弁狭窄症と大動脈弁閉鎖合併例が報告されているが、中長期に発症する房室弁逆流や蛋白漏出性腸症合併例の予後も不良で、術後に予知するすべがなく、その分子機構は明らかにされていない。

臨床的には、心臓手術を受けた左心低形成症候群の予後経過は年単位での評価が必要で、臨床症状出現時には多くの症例において、既に心不全病態は完成しており、再手術や心臓移植の適応となることが多い。本研究により心臓手術を受けた時に採取した余剰組織を用いて、疾患特異的 iPS 細胞を樹立することにより、希少で原因不明であり根治的治療法が未確立な小児重症心疾患に対して、手術後 3 か月以内に予後予測が可能となり、長期入院による患者さん本人とご家族の負担を軽減させることができる。

本研究では、心臓手術中に入手した余剰組織を用いて心臓内幹細胞を精製し、レトロウイルスベクターを用いて、Oct4, Klf4, Sox2, c-mycを直接遺伝子導入することで疾患特異的ヒトiPS細胞を樹立する。樹立した各種先天性心疾患由来のiPS細胞を心筋細胞に直接系統誘導する各段階において、経時的に遺伝子発現様式を調べることで、疾患発症にかかわる規定因子群を同定する。

さらに単心室系の循環動態をもつヒトiPS細胞より分化させたヒト心筋細胞と心室切除後において極めて高い自己再生能をもつzebrafish心の自己再生プログラムと比較検討することで、次世代心筋再生医療法につながる新たなヒト心筋細胞誘導因子群を同定する。

本研究の推進により、希少で原因不明であり、根治的治療法が未確立な小児重症心疾患に対して、心臓手術後の予後調査研究と iPS 細胞を用いた疾患病態の研究成果を融合させ、新しい医療法の確立、普及を図るとともに、長期にわたる患者さん本人とご家族の生活面での支障を取り除き、医療費の負担軽減を図る。

B. 研究方法

1. 心臓手術時の余剰組織採取と心臓内幹細胞の初期化

各種先天性心疾患の心臓手術に際し、患者さんのご両親より余剰組織の採取に関する同意書を得る。採取組織量としては100-250mgの心臓組織を右心房より採取後培養に用いる。約10日から2週間の細胞培養で、患者特異的心臓内幹細胞の純化精製と大量培養を行う。

しかしながら、すでに病態発症している組織細胞では、ヒト心臓発生初期における転写因子群の異常について大部分において集約することは可能であるが、臨床上孤発性疾患が多い左心低形成症候群に対しては、前駆細胞を用いた解析法により個々の疾患における起因遺伝子を同定することは困難である。

一方、iPS細胞作製技術は、既に疾患を発症した患者の体組織細胞を初期化することで、疾患発症前に遺伝子情報をリセットでき、かつ継時的に疾患発症にかかわる遺伝子発現異常を網羅することができる。

レトロウイルスベクターを用いて、胚性幹(ES)細胞に初期化する転写因子群であるOct4, Klf4, Sox2, c-mycを細胞内に導入し、約3週間の培養でES様コロニーを得る。形成されたES細胞コロニーを機械的に採取し、継代培養することで真のヒ

トiPS細胞をクローン化する。

樹立したヒト iPS 細胞に対して、免疫組織染色、アルカリフォスファターゼ染色、DNA メチル化解析、網羅的遺伝子発現解析を行った。また、疾患特異的 iPS 細胞を NOD/SCID マウスの精巢に移植し、奇形腫形成を確認する。さらに、樹立した疾患特異的ヒト iPS 細胞に心筋分化誘導を行い、免疫組織染色で確認後、各種転写因子群の推移をリアルタイム RT-PCR 用いて解析する。

本研究では、複数株以上の左心低形成症候群由来の iPS 細胞を樹立し、流入路や流出路閉鎖を伴う重篤性が高い本疾患の心臓発生異常に関わる分子制御機序について網羅的に解明する。

(倫理面への配慮)

1. ヒト心臓組織の採取は、岡山大学医学部の倫理委員会にて審査承認された臨床研究プロトコル(承認番号 766)に従順して行い、“手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方について(平成 10 年厚生科学審議会答申)”を遵守する。患者さんへのインフォームドコンセントを徹底して行い、患者さんの同意のもと不要となった余剰組織を研究開発に使用する。
2. 遺伝子組み換え実験(承認 9068 号)やレトロ及びレンチウイルスの感染は P2 レベルの実験室で行い、移植された動物は隔離した遺伝子操作動物管理施設にて飼育を行う。
3. 動物実験計画書(承認 389 号)に従い、動物施設への実験動物の導入に当たっては、必要に応じて適切な検疫、隔離飼育等を行うことにより、実験実施者、飼養者及び他の実験動物の健康を損ねることのないように講じる。
4. 各関係者は臨床研究を遂行にあたり、「臨床

研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)を遵守して行う。

5. 臨床研究に参加する患者さんへのインフォームドコンセントを徹底して行い、危険性の説明と研究内容に関する理解を得る。同意書原本は説明文書と共にカルテに添付して岡山大学病院で保管する。

C. 研究結果

1. 各種先天性心疾患由来のiPS細胞の樹立

開心手術時に採取した心臓組織から心臓内幹細胞を精製純化し、疾患特異的iPS細胞の樹立に用いた。樹立した疾患特異的iPS細胞はES細胞に特異的な未分化転写因子群であるNanog、Oct4、TRA-1-60、TRA-1-81、SSEA-3/4を発現し、アルカリフォスファターゼ染色陽性であった。

また、胚性幹細胞特異的転写因子であるOct4やNanogのプロモーター領域におけるDNAメチル化について検討したところ、樹立したiPS細胞は初期化前に比べ有意に脱メチル化が観察された。マイクロアレイによる網羅的遺伝子解析においても、初期化されたiPS細胞においてOct4とNanogの遺伝子発現が約1,000倍発現上昇していた。

2. 左心低形成症候群由来のiPS細胞の機能解析による複雑心奇形の病態解明

左心低形成症候群と二心室心疾患である肺静脈還流異常症ならびに理研より購入したcontrolとなるiPS細胞である201B7を用いて、心筋細胞に分化誘導し、各種心筋転写因子群について定量的にRT-PCRを行い比較検討した。

まず、左心低形成症候群由来のiPS細胞は上記の2つの比較iPS細胞に比べ、心筋分化過程における初期転写因子であるNkx2.5の発現低下を認

め、心臓発生一次領域を司る前駆細胞の増殖および心筋系統誘導が障害されていることが示唆された。

また、左心低形成症候群の解剖学的特徴の一つである房室弁や中隔形成に関わるNotch1やHey1/2の転写発現異常を認めた。集約的に左右心室形成に重要なHand1/2の発現様式に異常が確認された。

また、単心室心由来iPS細胞から分化した心筋細胞はカルシウムの取り込みにおいて有意に少ない頻度の取り込みを示した。

複雑心奇形である左心低形成症候群の基幹病態像として、上記の一連となる心臓の発生過程の異常によってもたらされた疾患であることが明らかとなり、従来の疾患ゲノム解析法では解明しえない、複雑な先天性疾患の病態を疾患固有のiPS細胞を樹立することで、心筋細胞分化誘導早期から病態進展過程を詳細にかつ連続的に再構築できることが示唆された。

D. 考察

先天性心疾患患者の心臓組織より精製した心臓内幹細胞は、血液細胞や皮膚生検と異なり、術中に入手できるきわめて侵襲性が低い方法であり、疾患特異的ヒトiPS細胞の樹立に有効な細胞源である。

左心低形成症候群由来のiPS細胞は、その基本転写因子群の発現様式に疾患病態像を反映した特性があり、複雑心奇形の発症に関わる分子生物学的な機序解明に有用な研究ツールであった。

今後、候補となる各種遺伝子操作動物の作成と表現型解析により、より特異的な疾患関与遺伝子群の同定について詳細な解析を進めたい。

さらに、心臓手術後における心不全症状の再

燃や心不全死の有無を中心に、iPS細胞の機能解析した全症例に関する房室弁逆流の遅発性発症や蛋白漏出性腸症の合併について追跡調査する予定である。

E. 結論

致死性心不全を伴う先天性心疾患に特異的なiPS細胞を用いた研究はこれまでに報告がない。左心低形成症候群由来のiPS細胞の樹立により、心臓発生初期段階における複合的な転写活性異常を包括的に解析しえた。

本研究で樹立した各種疾患特異的iPS細胞を駆使することで、難治性疾患の長期的臨床疫学調査研究に応用する革新的予後診断法の開発に向けた研究を今後継続的に行うことが必要である。

これまでの研究は疾患発症後における染色体や遺伝子変異の解析が中心で、特定の疾患家系が存在しない孤発性の左心低形成症候群において、疾患の発症規定遺伝子の同定は極めて困難であった。本研究によって、これまで約99%以上が原因不明とされてきた左心低形成症候群の本質的病態解明と予後規定因子の同定につながる。

また、左心低形成症候群由来iPS細胞を詳細に解析することで、単心室心固有の遺伝子プログラムと自己再生能がきわめて高い下等動物であるzebrafishとの対比比較により、新たなヒト心臓再生医療法の開発につながる可能性がある。

F. 研究発表

論文発表

1. Kotani Y, Ishino K, Honjo O, Sano S. Fontan completion in patient with pulmonary artery sling associated with

- hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Jul;140(1):e12-3 (2010).
2. Miyahara Y, Kasahara S, Ishino K, Sakurai S, Sano S. Successful Fontan completion in a patient with noncompaction myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr;139(4):e85-7 (2010).
 3. Ugaki S, Kasahara S, Kotani Y, Nakakura M, Douguchi T, Itoh H, Arai S, Sano S. Extracorporeal membrane oxygenation following Norwood stage 1 procedures at a single institution. *Artif Organs.* 2010 Nov;34(11):898-903.
 4. Fujii Y, Kasahara S, Kotani Y, Takagaki M, Arai S, Otsuki S, Sano S. Double-barrel Damus-Kaye-Stansel operation is better than end-to-side Damus-Kaye-Stansel operation for preserving the pulmonary valve function: the importance of preserving the shape of the pulmonary sinus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jan;141(1):193-9.
 5. Ugaki S, Kasahara S, Arai S, Takagaki M, Sano S. Combination of continuous irrigation and vacuum-assisted closure is effective for mediastinitis after cardiac surgery in small children. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Sep;11(3):247-51.
 6. Ugaki S, Kasahara S, Fujii Y, Sano S. Anatomical repair of a persistent left superior vena cava into the left atrium. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Aug;11(2):199-201.
 7. Fujii Y, Kotani Y, Takagaki M, Arai S, Kasahara S, Otsuki S, Sano S. Growth of the lateral tunnel in patients who underwent a total cavopulmonary connection at less than 5 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Jul;38(1):66-70.
 8. Kijima Y, Taniguchi M, Akagi T, Nakagawa K, Kusano K, Ito H, Sano S. Torn atrial septum during transcatheter closure of atrial septal defect visualized by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010 Nov;23(11):1222.e5-8
 9. 藤井泰宏、赤木禎治、谷口 学、中川晃志、木島康文、大月審一、富井奉子、岩崎達雄、五藤恵次、戸田雄一郎、岡本吉生、新井禎彦、笠原真悟、佐野俊二 成人期心房中隔欠損に対するカテーテル閉鎖術と外科的閉鎖術の臨床成績比較：単一施設における後方視的非ランダムイズ化検討 日本小児循環器学会雑誌 27(1) :23-30 (2011).
 10. 樽井 俊、佐野俊二、王 英正 小児心不全に対する心筋再生療法 Medical Science Digest 37(11):439-442(2011)
 11. 笠原真悟、佐野俊二 先天性心疾患患者における導管による右室流出路再建術の検討 日本循環器学会専門医誌 19(2):291-295(2011)
 12. Tomii T, Honjo O, Matsumoto T, Tachibana H, Fujii Y, Ishino K, Ogasawara Y, Sano S. Impact of chronic cyanosis and reoxygenation on the microheterogeneity of the myocardial blood flow: digital radiographic study in neonatal rats. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 59(10):672-680(2011).
 13. Shimizu K, Toda Y, Iwasaki T, Takeuchi M, Morimatsu H, Egi M, Suemori T, Suzuki S, Morita K, Sano S Effect of tranexamic acid

- on blood loss in pediatric cardiac surgery: a randomized trial. *Journal of Anesthesia* 25(6):823-830(2011).
14. Kawabata T, Kasahara S, Arai S, Sano S Right ventricular exclusion for a neonatal patient with Ebstein anomaly: A free wall resection of the right ventricle. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 142(6):1582-1584(2011).
 15. Shimizu S, Une D, Shishido T, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. *J Physiol Sci*. 61:457-465(2011).
 16. Sano S Invited commentary *Annals of Thoracic Surgery*. 92(5):1740-1741(2011).
 17. Itoh H, Sano S, Pouard P. Pediatric perfusion in Japan: 2010 practice survey. *Perfusion*27(1):72-77, 2012.
 18. Fujii Y, Ishino K, Tomii T, Kanamitsu H, Fujita Y, Mitsui H, Sano S. Atrionatriuretic Peptide improves left ventricular function after myocardial global ischemia-reperfusion in hypoxic hearts. *Artificial Organs* 36(4):379-386, 2012.
 19. Taniguchi M, Akagi T, Kijima Y, Ito H, Sano S. Transcatheter Closure of a Large Atrial Septal Defect under Microprobe Transesophageal Echocardiographic Guidance. *Echocardiography* 29(4):E94-96, 2012.
 20. Nakagawa K, Akagi T, Taniguchi M, Kijima Y, Goto K, Kusano KF, Itoh H, Sano S. Transcatheter closure of atrial septal defect in a geriatric population. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 80(1):84-90, 2012.
 21. Itoh H, Ichiba S, Ujike Y, Kasahara S, Arai S, Sano S. Extracorporeal membrane oxygenation following pediatric cardiac surgery: development and outcomes from a single-center experience. *Perfusion* 27(3):225-229, 2012.
 22. Watanabe N, Taniguchi M, Akagi T, Tanabe Y, Toh N, Kusano K, Ito H, Koide N, Sano S. Usefulness of the right parasternal approach to evaluate the morphology of atrial septal defect for transcatheter closure using two-dimensional and three-dimensional transthoracic echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*25(4):376-382, 2012.
 23. Sano S, Fujii Y, Arai S, Kasahara S, Tateishi A. Atrioventricular valve repair for patient with heterotaxy syndrome and a functional single ventricle. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery, Pediatric cardiac surgery annual* 15(1):88-95, 2012.
 24. Sano S. Editorial Comment: Does the shunt type determine midterm outcomes after a Norwood operation? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 42(2):216-217, 2012.
 25. Fujii Y, Sano S, Asou T, Imoto Y, Oshima Y, Kawasaki S, Kishimoto H, Sakamoto K, Maeda M, Yamagishi M, Matsuo K. Outcomes of one-lung fontan operation: a retrospective multicenter study in Japan. *Annals of Thoracic Surgery* 94(4):1275-1280, 2012.

26. Sano S. Japanese congenital heart surgery is almost the same level of Europe and North America. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*113(3):288-291, 2012.
27. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M Medetomidine, an α 2-adrenergic agonist, activates cardiac vagal nerve through modulation of baroreflex control. *Circulation Journal*76(1):152-159, 2012.
28. Fujii Y, Kasahara S, Kotani Y, Takagaki M, Arai S, Otsuki S, Sano S. Double-barrel Damus-Kaye-Stansel operation is better than end-to-side Damus-Kaye-Stansel operation for preserving the pulmonary valve function: the importance of preserving the shape of the pulmonary sinus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jan;141(1):193-9.
29. Kotani Y, Ishino K, Honjo O, Sano S. Fontan completion in patient with pulmonary artery sling associated with hypoplastic left heart syndrome. Kotani Y, Ishino K, Honjo O, Sano S. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Jul;140(1):e12-3.
30. Miyahara Y, Kasahara S, Ishino K, Sakurai S, Sano S. Successful Fontan completion in a patient with noncompaction myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Apr;139(4):e85-7.
31. Shimizu S, Une D, Shishido T, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Norwood procedure with non-valved right ventricle to pulmonary artery shunt improves ventricular energetics despite the presence of diastolic regurgitation: a theoretical analysis. *J Physiol Sci*. 2011 Aug 10
32. 佐野俊二、笠原真悟、新井禎彦、岩崎達雄、森田 潔、伊藤英史 心臓手術の実際 第22回 大動脈縮窄症・大動脈弓離断症に対する手術と体外循環法 - *Clinical Engineering*23(2):151-159, 2012.
33. 佐野俊二 日本の心臓・大血管外科レベルは欧米を超えているか? 5. 先天性心疾患 日本外科学会雑誌 113(3):288-291,2012
34. 佐野俊二、笠原真悟、藤井泰宏 第9章 先天性心疾患の最新治療 3. Ebstein 奇形の外科治療 先端医療シリーズ 43 循環器疾患の最新医療 pp137-139, 2012
35. 佐野俊二 世界における循環器専門医 オーストラリアの循環器医の現状 循環器専門医 20(1):162-166, 2012.
36. 佐野俊二 IV. 成人期の先天性心疾患の治療 2.手術 (2) 再手術の時期と問題点 新・心臓病診療プラクティス 18 大人になった先天性心疾患, 2012

学会発表

1. 佐野俊二 Change and Challenge - 胸部外科の変革と未来への挑戦 - 第63回日本胸部外科学会定期学術集会 2010
2. Sano S Surgical management of Hypoplastic Left Heart Syndrome(HLHS) The International HLHS Symposium - learning from experts 2010
3. Sano S Norwood/Sano operation The International HLHS Symposium - learning from experts 2010
4. Sano S Results with Norwood Procedure The International HLHS Symposium -

learning from experts 2010

5. Sano S Current surgical indications and outcomes for hypoplastic left heart syndrome International Congress on Pediatric Cardiac Surgery 2010
6. Sano S Outcomes and complications after arch repair International Congress on Pediatric Cardiac Surgery 2010
7. Sano S Evolution of single ventricle palliation in hypoplastic left heart syndrome 39th Annual Meeting of German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery 2010
8. 佐野俊二 小児における心臓移植の実際とその問題点 第 4 回日本循環器学会プレスセミナー
9. 川副浩平、高橋幸宏、坂本喜三郎、大北 裕、佐野俊二、岡林 均、角 秀秋、坂田隆造、高梨秀一郎、田嶋一喜、夜久 均、荻野 均、小宮達彦 心臓外科トレーニングとしてのライブ手術と Animal-Lab Course 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
10. 笠原真悟、小林純子、平田昌敬、樽井 俊、櫻井 茂、藤井泰宏、鶴垣伸也、川畑拓也、立石篤史、藤田康文、新井禎彦、三井秀也、佐野俊二 Ebstein 氏病 - From Neonate to Adult - : Ebstein's Anomaly の治療成績の検討 - Neonate から Adult まで - 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
11. 笠原真悟、小林純子、平田昌敬、樽井 俊、櫻井 茂、藤井泰宏、鶴垣伸也、川畑拓也、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、新井禎彦、三井秀也、佐野俊二 HLHS に対する 21 世紀の外科治療: Fontan 手術を目指した左心低形成症候群における段階的手術治療の進歩 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
12. 藤井泰宏、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、笠原真悟、新井禎彦、三井秀也、佐野俊二 低形成右室、Borderline 右室に対する戦略 (1 心室? 1+1 心室? 1+1/2 心室? 2 心室?) : PA/IVS の 2 心室型修復術の可能性とその適応 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
13. 笠原真悟、小林純子、平田昌敬、樽井 俊、櫻井 茂、藤井泰宏、鶴垣伸也、川畑拓也、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、新井禎彦、三井秀也、佐野俊二 How to Do It / Difficult cases, Borderline cases: 低形成右室を持つ心室中隔欠損症の両心室治療を目指した段階的手術治療の 1 例 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
14. 新井禎彦、藤井泰宏、佐野俊和、石神修大、堀尾直裕、平田昌敬、櫻井 茂、鶴垣伸也、川畑拓也、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、笠原真悟、三井秀也、佐野俊二 PA/VSD, MAPCAs に対する外科治療の中期成績 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
15. 川畑拓也、笠原真悟、石神修大、平田昌敬、樽井 俊、小林純子、櫻井 茂、藤井泰宏、鶴垣伸也、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、新井禎彦、佐野俊二 新生児・乳児期の重症大動脈弁狭窄症に対する直視下交連切開術の検討 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
16. 櫻井 茂、笠原真悟、佐野俊和、石神修大、堀尾直裕、平田昌敬、藤井泰宏、鶴垣伸也、川畑拓也、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、新井禎彦、三井秀也、佐野俊二 Mitral regurgitation を合併する anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery の長期成績 第 63 回日本胸

部外科学会定期学術集会

17. 笠原真悟、堀尾直裕、石神修大、小林純子、平田昌敬、樽井 俊、櫻井 茂、藤井泰宏、鷓垣伸也、川畑拓也、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、新井禎彦、佐野俊二 右室流出路再建術式より考察したファロー四徴症の遠隔成績 - 肺動脈弁輪温存を目指して - 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
18. 鷓垣伸也、笠原真悟、佐野俊和、石神修大、堀尾直裕、平田昌敬、樽井 俊、櫻井 茂、藤井泰宏、川畑拓也、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、三井秀也、佐野俊二 完全房室中隔欠損症の手術成績と再手術の危険因子 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
19. 藤井泰宏、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、笠原真悟、新井禎彦、三井秀也、佐野俊二 Asplenia 患者の Fontan 手術後中長期成績 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
20. 藤井泰宏、笠原真悟、佐野俊和、石神修大、堀尾直裕、平田昌敬、櫻井 茂、鷓垣伸也、川畑拓也、立石篤史、藤田康文、高垣昌巳、三井秀也、佐野俊二 One and a half ventricular repair の中長期成績の検討: 右室機能不全患者の根治術の選択肢とすべきか? 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会
21. 佐野俊二 成人期Fontan手術の注意点(姑息術にとどまっていた成人症例にFontan手術を行うための工夫) 第4回成人先天性心疾患セミナー (平成23年5月14-15日 東京)
22. Sano S Surgical management of DORV Joint Meeting of 19th ASCVTS and 21st ATCSA (平成23年5月26-29日 Phuket, Thailand)
23. Sano S Hypoplastic left heart syndrome Joint Meeting of 19th ASCVTS and 21st ATCSA (平成23年5月26-29日 Phuket, Thailand)
24. Sano S Norwood Procedure. Joint Meeting of 19th ASCVTS and 21st ATCSA (平成23年5月26-29日 Phuket, Thailand)
25. Sano S, Kasahara S, Arai S, Fujii Y Pitfall of right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. Joint Meeting of 19th ASCVTS and 21st ATCSA (平成23年5月26-29日 Phuket, Thailand)
26. Sano S, Kasahara S, Arai S, Fujii Y Recent surgical management of hypoplastic left heart syndrome. Joint Meeting of 19th ASCVTS and 21st ATCSA (平成23年5月26-29日 Phuket, Thailand)
27. Sano S Small circuit cardiopulmonary bypass. Why? Birmingham Paediatric Cardiac Workshop 2011 (平成23年6月2-3日 Birmingham)
28. Sano S Evolution and application of the right ventricle to pulmonary artery shunt. Birmingham Paediatric Cardiac Workshop 2011 (平成23年6月2-3日 Birmingham)
29. Sano S The Sano: How I do it. The 5th Cardiac Symposium: Hypoplastic Left Heart Syndrome and Other Functionally Univentricular Heart Disease. (平成23年6月5-7日 Toronto)
30. Sano S HLHS, Norwood-Sano Experience. 50th Anniversary of The Pediatric Cardiology Department. (平成23年7月1-2日 Giessen, Germany)
31. 佐野俊二 複雑心奇形外科治療と小児心移

- 植 第4回先天性シンポジウムイン岡山
(平成23年7月24日 岡山)
32. Sano S The strategy of plasty of atrioventricular valves in the treatment of the single ventricular anomalies. China Heart Congress and International Forum Beijing 2011. (平成23年8月11-14日 Beijing)
 33. 佐野俊二 心不全治療の進歩 - 小児から成人まで - 神戸市医師会学術講演会 (平成23年9月10日 神戸)
 34. Itoh H, Ichiba S, Ujike Y, Arai S, Kasahara S, Sano S Development of simple pulsatile flow ECMO System. 22nd Annual ELSO conference. (平成23年9月16-18日 Scottsdale)
 35. 笠原真悟、佐野俊二 Ebstein奇形に対する cone reconstruction手術 第59回日本心臓病学会学術集会 (平成23年9月23 - 25日 神戸)
 36. 佐野俊二 日本と欧米の小児心臓外科の違い - 我々はどこを目指すべきか? - Two Hands Club (平成23年10月11日 名古屋)
 37. 佐野俊二 小児の心臓再生医療 シンポジウム 再生医療の新展開 (平成23年12月17日 東京)
 38. Sano S Surgical repair of DORV 2nd International Conongenital Heart Forum. (平成24年2月10-11日 Hanoi)
 39. Sano S Hybrid procedure in the management of CHD. 2nd International Conongenital Heart Forum. (平成24年2月10-11日 Hanoi)
 40. Sano S Arterial switch associated with CoA/IAA. 2nd International Conongenital Heart Forum. (平成24年2月10-11日 Hanoi)
 41. Sano S. Imagination and innovation cross the ocean -from Sano Operation to stem cell therapy. The 22nd Annual Robert E. Gross Memorial Lecture.
 42. Sano S. Hybrid procedure in congenital heart disease. China Heart Congress 2012.
 43. Sano S. RV-PA shunt as a first stage palliation for hypoplastic left heart syndrome -Recent Evolution-. The 4th Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society.
 44. Sano S. Hypoplastic Left Heart Syndrome: from stem cell therapy to new clinical pathways. Grand Rounds UW Pediatric Cardiac Surgery.
 45. Sano S. Repair of ebstein's anomaly in neonates and small infants: impact of right ventricle exclusion. 26th EACTS Annual Meeting.
 46. Sano S. Management of atrioventricular valve regurgitaion in single ventricle repair. 22nd Annual Congress of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of ASIA.
 47. Sano S. Recent development of neonatal heart surgery. The 4th National Congress of Cardiovascular and Thoracic Surgery.
 48. Sano S. Hypoplastic Left Heart Syndrome: from stem cell therapy to new clinical pathways. Seminar at Wisconsin Pediatric Hospital.
 49. Sano S. My concept in postoperative care for pediatric cardiac surgical patient: Milrinone as a sole cardiac drug. The

Society of Thoracic Surgeons of Thailand
27th Annual Meeting.

50. Sano S. Sano Operation. The 9th International Congress of Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery.
51. Sano S. Surgical treatment of congenital mitral valve disease. 2012 AATS MITRAL CONCLALVE WORK SHOP.

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。