

JAPANESE  
HEART  
FAILURE  
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

*News Letter*

Vol.10, No.1, 2006

発行：2006年4月30日  
日本心不全学会  
Japanese Heart Failure Society  
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

1

日本心不全学会新組織・役割分担

4

第10回日本心不全学会学術学会のご案内

6

〈心不全治療のトピックス〉ACC/AHAガイドラインアップデート

11

〈心不全研究最前線〉第9回日本心不全学会YIA最優秀賞 成人ヒト心臓由来心筋幹細胞の同定

13

学会カレンダー・入会のご案内

日本心不全学会新組織

(2006年4月1日～2008年3月31日)

日本心不全学会組織

Table listing the organizational structure of the Japanese Society of Heart Failure, including roles like 理事長 (President), 理事 (Board Members), 監事 (Supervisors), and 評議員 (Advisors), along with their names.

(50音順、敬称略)

Table listing the organizational structure of the Japanese Society of Heart Failure, including roles like 理事長 (President), 理事 (Board Members), 監事 (Supervisors), and 評議員 (Advisors), along with their names.

賛助会員一覧 (平成18年3月31日現在、50音順)

Table listing the names of supporting members of the Japanese Society of Heart Failure, organized by their first initials (あ, た, な, さ, み, は).

烏田和幸	烏田俊夫	烏本和明	下川宏明	白土邦男
砂川賢二	住吉徹哉	清野精彦	世古義規	曾根孝仁
高田重男	高田 淳	鷹津久登	高野照夫	高橋利之
高橋正明	滝澤明憲	瀧下修一	瀧原圭子	武田信彬
武智 茂	竹村元三	太崎博美	田中啓治	田中 昌
田内 潤	玉木長良	近森大志郎	葛本尚慶	筒井裕之
鄭 忠和	寺岡邦彦	寺崎文生	土居義典	富田籌夫
友池仁暢	豊岡照彦	永井良三	中島康秀	永田正毅
中谷武嗣	中野 赳	中村元行	中村由紀夫	南都伸介
西垣和彦	錦見俊雄	西村恒彦	西山信一郎	布田伸一
野崎士郎	能澤 孝	野出孝一	野々木宏	野原隆司
野村憲和	橋本哲男	橋本俊雄	土師一夫	長谷川浩二
長谷部直幸	塙 晴雄	羽野卓三	濱田希臣	林 哲也
林 秀晴	原 裕二	久留一郎	菱田 仁	平山篤志
廣江道昭	廣岡良隆	廣瀬邦彦	福田恵一	福並正剛
福山尚哉	藤井 聡	藤田正俊	藤原久義	星田四朗
堀 正二	堀江 稔	堀川良史	本田 喬	本田俊弘
前原和平	牧野直樹	増山 理	松井 忍	松浦秀夫
松岡博昭	松崎益徳	松田直樹	松田 暉	松村忠史
松本万夫	松森 昭	馬淵 宏	丸山幸夫	三浦伸一郎
三浦哲嗣	三浦俊郎	三嶋正芳	水重克文	三田村秀雄
光藤和明	湊口信也	宮内 卓	宮武邦夫	宗像一雄
村田眞司	室原豊明	毛利正博	望月正武	百村伸一
盛岡茂文	森下竜一	森本紳一郎	矢崎善一	安村良男
柳澤輝行	矢野捷介	矢野雅文	山岸正和	山口 巖
山口清司	山科 章	山辺 裕	山本一博	山本啓二
横田充弘	横山光宏	吉川 勉	吉田 章	米持英俊
李 鍾大	和田厚幸	渡辺佐知郎	渡辺重行	渡辺 淳
渡部秀人				

(50音順、敬称略)

役 割 分 担
---------

(2006年4月1日～2008年3月31日)

総務委員会	*白土邦男	和泉 徹	磯部光章	井上 博
	今泉 勉	大江 透	土居義典	菱田 仁
	松田 暉			
財務委員会	*山口 巖	土居義典	笠貫 宏	藤原久義
	横山光宏			
学術委員会	*藤原久義	和泉 徹	今泉 勉	小川 聡
	友池仁暢	永井良三	松田 暉	松崎益徳
教育研修委員会	*松崎益徳	井上 博	笠貫 宏	白土邦男
	永井良三	菱田 仁	横山光宏	
	(ホームページ・広報委員会兼任)			
出版・編集委員会	*筒井裕之	磯部光章	大江 透	笠貫 宏
	松崎益徳	山口 巖	藤田正俊	
規約委員会	*和泉 徹	今泉 勉	白土邦男	藤田正俊
国際交流委員会	*鄭 忠和	和泉 徹	小川 聡	友池仁暢

(\*は委員長, 五十音順, 敬称略)

学会報告

第10回日本心不全学会学術集会のご案内

第10回日本心不全学会学術集会  
会長 和泉 徹  
(北里大学医学部循環器内科学)

陽春を迎え、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。  
平成18年10月13日(金)から15日(日)の3日間、  
都市センターホテル(東京)にて第10回日本心不全学  
会学術集会を開催させていただくことになり、現在下  
記のとおり、鋭意準備を進めております。「心不全を  
予防する」とのロゴのもと、集学・集約医療の結実を  
めざし、メデイカル・コメディカル、基礎・臨床・予  
防医学を問わず、多数の先生方のご参加をお待ち申し  
上げております。また10周年記念プログラムはアジ  
アカンファレンスを開くこととなりました。併せてご  
案内いたします。

学術集会概要

会期：平成18年10月13日(金)～15日(日)

会場：都市センターホテル

〒102-0093 東京都千代田区平河町2-4-1

TEL：03-3265-8211

学会参加費：医師 10,000円

コメディカル 5,000円

第10回日本心不全学会学術集会事務局

〒228-8555 神奈川県相模原市北里1-15-1

北里大学医学部循環器内科学内

TEL：042-778-8527 FAX：042-778-8441

E-mail：jhfs@kitasato-u.ac.jp

演題募集

2006年3月23日(水)より演題募集をしております。

締切は5月31日(水)正午となっております。

詳細は下記ホームページをご覧ください。

<http://congre.co.jp/jhfs2006/>

プログラム

10月13日(金)

- 12:00-13:00 理事会
- 13:10-13:50 評議員会
- 14:00-14:10 開会式

- 14:10-15:40 シンポジウム  
New Pharmacological  
Strategies for Heart Failure  
パネルディスカッション  
New Aspects of AT1  
Receptor
- 15:50-17:30 ポスターセッション
- 17:10-18:40 YIA審査講演
- 17:40-18:40 一般演題(口演)
- 18:50-19:50 サテライトシンポジウム

10月14日(土)

- 8:00-9:00 モーニングレクチャー
- 9:10-10:40 パネルディスカッション  
Aging and Heart Failure  
シンポジウム  
Cardiac Imaging for Heart  
Failure Management  
合同シンポジウム(心臓移植研  
究会)  
Circulatory Assist Device  
教育講演
- 10:50-12:20 1. 実践臨床へのpressure-vol-  
ume loopの応用  
2. 心不全診療における心筋生  
検の役割  
3. 心サルコイドーシスをいか  
に見逃さないか、いかに治  
療するか
- 12:30-13:30 特別企画  
Management of Chronic Heart  
Failure - Case Conference  
ランチョンセミナー
- 13:35-14:15 総会
- 14:20-15:50 シンポジウム  
Metabolic Syndrome and  
Heart Failure

- 16:00-17:30 特別企画  
Management of Acute Heart  
Failure - Case Conference  
Tenth Anniversary Program  
Asian Conference for Heart  
Failure
- 17:10-18:40 ポスターセッション 10:50-12:20  
パネルディスカッション  
心不全の急性期管理におけるコ  
メディカルの役割と今後の展望
- 17:40-18:40 一般演題
- 18:50-19:50 サテライトシンポジウム
- 10月15日(日)
- 8:00-9:00 モーニングレクチャー
- 9:10-10:40 教育講演 12:30-13:30  
4. 心不全管理における心筋障  
害マーカーの活用法 13:40-15:10  
5. 心不全治療での服薬コンプ  
ライアンス向上の方法論 15:20-16:20  
16:20-16:30
- 6. 心不全における栄養指導の  
コツ
- 特別企画  
改訂版  
「心不全治療ガイドライン」概説  
バイエル研究助成講演
- シンポジウム  
Multidisciplinary Heart  
Failure Management  
パネルディスカッション  
Epidemiology of Heart  
Failure  
パネルディスカッション  
心不全の慢性期管理における  
コメディカルの役割と今後の  
展望
- ランチョンセミナー
- ポスターセッション
- 一般演題
- YIA授賞式
- 閉会式

# ACC/AHAガイドラインアップデート

百村伸一

信頼できるガイドラインとは診療の効率を改善し、患者の転帰を最適化するばかりでなく、全体のコストに良い影響を与えるものでなければならない。このような要求にこたえるべく、各国で2000年以降相次いで慢性心不全治療のガイドラインが発表された。その中でも特に注目すべきはACC/AHAのガイドライン(1)、およびESCのガイドラインである(2)。これらのガイドラインは2001年に発表されたが、その後

いくつかのあらたなエビデンスが得られたため、両者とも2005年に改定となった。わが国の慢性心不全治療ガイドラインも2000年に発表され、さる3月の第70回日本循環器学会学術集会において改訂点が発表された。ここではACC/AHAのガイドラインに焦点をあてて解説する。ACC/AHAガイドラインの2001年版と2005年版の比較を表1に示した。

2005年度版では2000年版と同様に心不全をA~

表1 ACC/AHAガイドライン改訂の要点(薬物治療のみ)

	2001年 <sup>1)</sup>	2005年 <sup>2)</sup>
ACE阻害薬	Class I, Level A	Class I, Level A
β遮断薬	Class I, Level A	Class I, Level A
アルドステロン拮抗薬 (中等度~重症/進行した心不全)	Class IIa, Level B	Class I, Level B
アンジオテンシンII受容体拮抗薬		
a) ACE非忍容	Class IIa, Level A	Class I, Level A
b) ACEとの併用	Class IIb, Level B	Class IIb, Level B
c) 第一線治療薬として	Class IIb, Level B	Class IIa, Level B
ヒドララジン-硝酸イソソルビド		
a) ACE阻害薬/ARB非認容	Class IIa, Level B	Class IIb, Level C
b) ACE阻害薬忍容性あり	Class IIb, Level B	Class IIa, Level A
ジゴキシン	Class I, Level A	Class IIa, Level B

Class: 勧告のクラス、Level: エビデンスのレベル

心不全のリスクがある

心不全

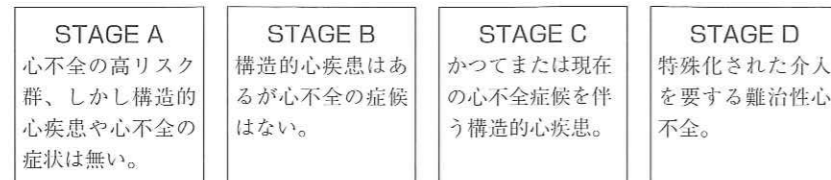


表2 心不全発症のハイリスク患者(ステージA)(文献1より)

- ・クラス I
  - 1. 心不全の発症のリスクが高い患者では収縮期および拡張期高血圧は最新のガイドラインに従ってコントロールされるべきである。(エビデンスのレベル: A)
  - 2. 心不全の発症のリスクが高い患者では脂質異常は最新のガイドラインに従ってコントロールされるべきである。(エビデンスのレベル: A)
  - 3. 糖尿病患者では(糖尿病患者はすべて心不全発症の高リスクである)血糖値は最新のガイドラインに従ってコントロールされるべきである。(エビデンスのレベル: C)
  - 4. 心不全発症のリスクが高い患者では心不全のリスクを増やすような行動を避けるべくカウンセリングを受けさせるべきである(c.g., 喫煙、過度のアルコール摂取、違法薬物の使用)。(エビデンスのレベル: C)
  - 5. 上室性頻脈で心不全発症の高リスクにある患者では心室レートがコントロールされるか洞調律が回復されるべきである。(エビデンスのレベル: B)
  - 6. 心不全発症の高リスクにある患者では甲状腺機能異常は最新のガイドラインに従って治療されるべきである。(エビデンスのレベル: C)
  - 7. 医療提供者は心不全発症の高リスクにある患者においては定期的に心不全症候の評価を行うべきである。(エビデンスのレベル: C)
  - 8. 心不全発症の高リスクにある患者で既知の動脈硬化性血管疾患を有する患者では医療提供者は二次予防の最新のガイドラインを遵守すべきである。(エビデンスのレベル: C)
  - 9. 医療提供者は心筋症の濃厚な家族歴がある、あるいは心毒性を伴う診療行為を受けている患者では左室機能(つまり左室駆出率)の非侵襲的評価をおこなうべきである。(エビデンスのレベル: C)
- ・Class IIa
  - 1. ACE阻害薬は心不全発症の高リスクにあり、動脈硬化性血管疾患、糖尿病、高血圧の病歴を有し、心血管リスク因子を随伴する患者において心不全発症を予防するのに有用でありうる。(エビデンスのレベル: A)
  - 2. アンジオテンシンII受容体拮抗薬は心不全発症の高リスクにあり、動脈硬化性血管疾患、糖尿病、高血圧の病歴を有し、心血管リスク因子を随伴する患者において心不全発症を予防するのに有用でありうる。(エビデンスのレベル: C)
- ・Class III
  - 単に構造的な心疾患を予防するための栄養サプリメントのルーチン使用は心不全発症のハイリスク患者では推奨されるべきではない。(エビデンスのレベル: C)

Dの4つのステージ(図)に分けて、未だ心不全症状は勿論のこと、心臓の構造上の異常すら明らかでないステージAの段階から将来の心不全発症のハイリスク患者にたいして予防のための方策をとることを強調している(表2)。ステージAではClass Iの項目のうち、血圧、脂質のコントロールは以前からのままであるが、新たに糖尿病のコントロールが追加された(Class I-3)。さらに動脈硬化性疾患のハイリスク患者に対する二次予防や、家族歴のある患者(Class I-8)や心毒性物質使用患者(Class I-9)における心機能の評価も追加された。一方HOPE試験結果を踏まえたハイリスク患者の心不全発症予防のためのACE阻害薬投与はClass IからClass IIaに格下げとなったが、ARBのハイリスク患者に対する心不全発症予防を目的とした投与もClass IIaに追加された。

ステージB、つまり心臓の構造上の異常またはリモデリングがあるが心不全症状は出現していない患者についても若干の変更があった。心筋梗塞後患者には左

室収縮機能低下のあるなしにかかわらずACE阻害薬とβ遮断薬は投与することが以前と同様Class Iとして推奨されているが、心筋梗塞後の左室収縮機能低下のある患者については、ACE阻害薬に忍容性がない場合にはARBを用いることもClass IIに追加されている。これはVALIANT結果を受けての勧告と考えられる。Class IIaとしては左室肥大を伴う高血圧患者に対するACE阻害薬またはARBの投与、無症状の左室収縮機能低下がありACE阻害薬に忍容性がない患者に対するARB、心筋梗塞後の左室収縮機能低下があり急性期を過ぎた患者にたいするICD植え込みの3項目が新たに追加された。ICD植え込みにかんしてはMADIT IIに基づく記載であると考えられる。

ステージCの中でも特に左室収縮機能低下に基づく心不全の勧告については、いくつかの注目すべき変更点があった(表3)。

その中で利尿薬、ACE阻害薬、β遮断薬については旧版と同様、クラスIであることに変わりはないが、

表3 現在またはかつて心不全の症状のある患者(ステージC) — 左室駆出率の低下した患者(文献1より)

## ・クラス I

- 1. ステージAおよびBで患者のクラス I の勧告に掲げられた対策はステージCにおいても適切である。(エビデンスのレベル: それぞれに応じてA, B, およびC)
- 2. 利尿薬と塩分の制限は現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率が低下した患者で体液貯留の所見のある患者に適応される。(エビデンスのレベル: C)
- 3. アンジオテンシン変換酵素阻害薬は現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率が低下したすべての患者に禁忌が無い限り推奨される。(エビデンスのレベル: A)
- 4.  $\beta$ 遮断薬(死亡率を減少することが立証された3剤、つまりピソプロロール、カルベジロール、コハク酸メトプロロール徐放剤のうち1剤)は現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率が低下した安定したすべての患者で禁忌が無い限り推奨される。(エビデンスのレベル: A)
- 5. 心不全治療に承認されているアンジオテンシンII受容体拮抗薬は現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した、ACE阻害薬に忍容性のない患者に推奨される。(エビデンスのレベル: A)
- 6. 現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した患者の臨床状態に有害に影響することが知られている薬剤は避ける、またはいつでも可能な時に中止するべきである(e.g., 非ステロイド系抗炎症薬、殆どの抗不整脈薬、そして殆どのカルシウム拮抗薬)。(エビデンスのレベル: B)
- 7. 運動療法は現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した患者の臨床状態を改善するために補助的アプローチとして有益である。(エビデンスのレベル: B)
- 8. 植え込み型除細動器治療は現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した患者で心停止、心室細動、または血行動態的に不安定な心室頻拍の既往ある者において生存を延長するための二次予防として勧められる。(エビデンスのレベル: A)
- 9. 植え込み型除細動器治療は少なくとも心筋梗塞後40日を経過した虚血性心疾患患者で左室駆出率が30%以下、最適の慢性的内科的治療を行ってもNYHA機能分類のIIまたはIII度の症状があり、1年以上良好な機能常態で生存することが十分に期待される患者において突然死を減少し総死亡率を下げる。ための一次予防として推奨される。(エビデンスのレベル: A)
- 10. 植え込み型除細動器治療は非虚血性心筋症で左室駆出率が30%以下で、最適の慢性的内科的治療を行ってもNYHA機能分類のIIまたはIII度の症状があり、1年以上良好な機能常態で生存することが十分に期待される患者において突然死の減少により総死亡率を下げるための一次予防として推奨される。(エビデンスのレベル: B)
- 11. 左室駆出率が35%以下で、洞調律、最適の内科治療を行ってもNYHA機能分類のIIIまたはIV度で、QRS幅0.12ms以上で定義される心同期異常のある患者は禁忌の無い限り心臓再同期療法を受けるべきである。(エビデンスのレベル: A)
- 12. アルドステロン拮抗薬の追加は中等度ないし重症の症状を有し、左室駆出率が低下しており、腎機能の保持と正常のカリウム濃度が注意深くモニターできる患者においては妥当である。クレアチニンは男性の場合2.5mg/dl以下、女性の場合2.0mg/dl以下で、カリウムは5.0mEq/L未満であるべきである。高カリウム血症や腎機能不全の監視が実行可能であると期待できない状況では、アルドステロン拮抗薬のリスクはベネフィットを上回るかも知れない。(エビデンスのレベル: B)

## ・Class IIa

- 1. アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、左室駆出率低下に基づく軽症ないし中等症の心不全に対し、とくにARBを他の適応で既に服用している患者においてACE阻害薬の代用として第一線薬(first line drug)として用いることは妥当である。(エビデンスのレベル: A)
- 2. ジギタリスは現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した患者で心不全による入院を減らすために有用となりうる。(エビデンスのレベル: B)
- 3. ヒドララジンと硝酸薬の組み合わせの追加は左室駆出率が低下しており、既に症候性心不全に対しACE阻害薬と $\beta$ 遮断薬を服用しており症状が持続している患者に用いることは妥当である。(エビデンスのレベル: A)
- 4. 植え込み型除細動器の植え込みはいかなる原因でも左室駆出率が30~35%でNYHA II度またはIII度の症状があり、既に慢性的な最適の内科的治療をうけており、良好な機能常態で1年以上生存することが十分に期待できる患者においては妥当である。(エビデンスのレベル: B)

## ・Class IIb

- 1. ヒドララジンと硝酸薬の組み合わせは現在またはかつて心不全症状があり、左室駆出率が低下しており、非忍容性や腎不全のためにACE阻害薬やARBが使用できない患者では妥当かも知れない。(エビデンスのレベル: C)
- 2. ARBの追加は左室駆出率の低下している症候性患者で既に従来の治療法が行われている場合に考慮さ

れてもよい。(エビデンスのレベル: B)

## ・Class III

- 1. ACE阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬のルーチン併用は現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した患者には推奨されない。(エビデンスのレベル: C)
- 2. カルシウム拮抗薬は現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した患者のルーチン治療としては推奨されない。(エビデンスのレベル: A)
- 3. 陽性変力薬(強心薬)の長期注入は有害であるかも知れず、標準的治療で安定化できない末期心不全を除き現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した患者には推奨できない。(エビデンスのレベル: C)
- 4. 現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した患者における心不全治療として栄養サプリメントは推奨されない。(エビデンスのレベル: C)
- 5. ホルモン治療は欠損を補充する以外は現在またはかつて心不全症状があり左室駆出率の低下した患者に対して推奨されず、有害である可能性もある。(エビデンスのレベル: C)

$\beta$ 遮断薬の中でも特にエビデンスの得られている $\beta$ 遮断薬、つまりカルベジロール、ピソプロロール、コハク酸メトプロロールの3剤が推奨されている。これは、同じ $\beta$ 遮断薬でもブシンドロールの有用性を検討したBESTでは有意差が得られなかったことも考慮してのこととかがえられる。ACE阻害薬が禁忌の症例にARBを用いることは2001年版ではクラスIIであったが、2005年ではCHARM-Alternativeの結果もありクラスIIに格上げされた。ACE阻害薬をはじめとする治療が既におこなわれている患者に対するARBの併用については今回Class IIbの勧告が新設された。薬物療法ではさらに重症心不全に対するアルドステロン拮抗薬の投与がClass IIaからClass Iに格上げされている。ただし、アルドステロン拮抗薬の使用にあたっては血清カリウムおよび腎機能のモニターの必要性を強調している。一方これと関連してACE阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬のルーチン三者併用はClass IIIに記載されている。これらの薬剤の併用に伴う重篤な副作用である高カリウム血症を特に意識しての勧告であると考えられる。一方、ジギタリスはclass Iからclass IIaに格下げとなり、心不全入院の予防のための使用が推奨されている。カルシウム拮抗薬はステージB、ステージCともにClass IIIの勧告となっている。

今回の改訂でステージCには多くの非薬物療法項目が追加されたが、中でも最も目立つのはICDに関する記載で、まずClass Iでは左室収縮機能低下に基づく心不全患者の二次予防として(Class I-8)、心筋梗塞後急性期を過ぎ左室収縮機能低下に基づく心不全患者の突然死二次予防として(Class I-9)、非虚血性心不全の一次予防(Class I-10)の3つの項目が新設された。MADIT II, SCD-HeFTなどの複数のエビデンスを受けての措置である。Class IIaにも原因の如何にかかわらずLVEF 30-35%の症候性心不全患者への適応が推奨されている。ICD以外の非薬物療法についてもCRT(心室同期療法)がClass IIに新設され、

運動療法はClass IIaからClass Iに格上げされた。

左室駆出率正常の心不全については主だった変更は無い。CHARM-Preservedは左室駆出率40%以上の患者を対象とした大規模試験であるが、左室駆出率正常の心不全のエビデンスとしてはESCガイドラインも含めて認知されていないようである。

以上をまとめると、薬物療法ではACE阻害薬と $\beta$ 遮断薬の重要性については2001年版と同様に扱われているがARBの位置付けはやや上昇し、非薬物療法についても新たに強調されている。

## 参考文献

- 1) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2005;112:e154-235
- 2) Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al: ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation 2001;104:2996-3007

3) Swedberg K, Clelcan J, Dargie H et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: fulltext(update 2005). The task force for

the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. 2005;doi.10.1093/eurheartj/ehi25

### 心不全研究最前線

## 第9回 日本心不全学会YIA最優秀賞

# 成人ヒト心臓由来心筋幹細胞の同定

立石健人、野村哲矢、高橋知三郎、松原弘明、王 英正

京都大学医学部附属病院 探索医療センター

### はじめに

近年、急性心筋梗塞患者に対する骨髄や末梢血幹細胞を用いた再生治療が各国で実施され、良好な成績が報告されている。しかし、その心機能改善の主たる要因は血管新生であり、拡張型心筋症などの心筋細胞自身に障害を有する重症心不全患者に対しての有効性は未だ不明である。又、骨格筋芽細胞も骨髄由来幹細胞に代わる幹細胞源として期待され慢性心不全患者に対する細胞移植治療が施行されたが、良好な心機能改善を認めるものの、難治性心室頻拍症の併発が否めず、その適否については議論を残すところである。一方、それらの臨床治験が進行するなかで、成仔心臓内にも心筋細胞への分化能力を有する心筋幹細胞が存在することが動物実験において報告された。これらの幹細胞は、組織幹細胞において効率に発現するSca-1やc-kit等の細胞表面蛋白を利用することで心臓内より単離され、その高い心筋細胞分化能が証明された。しかし、これらの細胞群は不均一な集団であり、又、臨床応用を考える上では単離工程上煩雑な手技が不可欠になることが予想されることから、今後更なる検討が必要であると考えられる。

### 目的

そこで我々は、臨床応用可能な心筋幹細胞の単離法を開発しヒト心臓由来心筋細胞を同定するために動物実験を含めた検討を行った。

### 方法及び結果

元来、幹細胞は高い自己複製能と多分化能を有するものと定義されており、脳組織由来の神経幹細胞は浮遊培養にて増殖可能であることが報告されている。そこで我々は、野生型及びGFPマウス心臓より単離した細胞を同一比率で低密度無血清培地下に共培養したところ、浮遊しながら増殖しスフェロイドを形成する細胞群の出現を確認した。それらの細胞群のGFPシグナ

ルは3つの様式を呈しており、我々は均一なGFPシグナルを有するものを単一細胞より増殖する細胞群と判断した。そのBrdUを強く取り込む細胞群は長期培養下にて100日以上増殖することが可能であり、又、高いテロメア活性を有することがRT-PCRやTrap assayにより確認され、その高い自己複製能が証明された。フローサイトメトリーを用いた検討においては、Sca-1の他に間葉系幹細胞マーカーであるCD 90、CD 105の発現を認めたが、c-kitやCD 31、CD 34は陰性であり、既報の心筋幹細胞の表現型とは異なるものであった。又、興味深いことにこれらの細胞群はside population (SP) 分画に位置する細胞を多く含んでおり、継代群においては約1000倍純化することが確認された。次に我々は、同定した心筋幹細胞の高いテロメア活性に注目し、telomerase reverse transcriptase (TERT) をプロモーターにもつEGFPマウスを作成することで、TERT陽性心筋幹細胞の心臓内局在を検討した。TERT陽性心筋幹細胞は心尖部や両心室内にはほとんど存在しておらず、その多くが右心房や右室流出路壁内に局在していることが明らかとなった。これらの細胞の多分化能はin vitroにおける分化誘導実験にて証明され、心筋細胞の他、血管内皮細胞や平滑筋細胞、更には脂肪細胞や神経細胞へ分化することが可能であった。又、分化した心筋細胞の一部は自己拍動能を有しており、Ca transient法にてその細胞内Ca動態を観察し得た。更に、拍動心筋細胞はノルエピネフリンによるカテコラミン刺激に反応性を示し、ギャップ接合部の形成に不可欠なConnexin 43を共発現していることがRT-PCRを用いた検討において証明された。更に我々は、in vivoにおける心筋分化能を検討するために心筋梗塞モデルマウスを用いた検討を行った。心筋梗塞作成後に心筋内注入した心筋幹細胞は梗塞領域に一致して生着しており、その中の一部は心筋細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞へ分化していることが免疫組織染色にて確認された。又、同モデルにおける心臓MRIを用いた心機能解析においては、梗塞巣の有意な縮小に加え、左室駆出率、収縮末期容積、拡張末期容積の有意な改善を認めた。

以上の動物実験データをもとに、我々は18例の心疾患患者より得られた心筋サンプルを用いヒト心臓由来心筋幹細胞の単離を試みた。一部培養条件を修正することで浮遊しながら増殖しスフェロイドを形成する細胞群を同定することに成功し、その高いテロメア活性をTrap assayにて確認した。フローサイトメトリーを用いた検討では、これらの細胞群は、マウスと同様にc-kitやCD 31、CD 34は発現しておらず、CD 90やCD 105の間葉系細胞マーカーを強く発現していた。採取部位及び年齢別の統計学的検討においては、これらの細胞は右房や右室流出路に多く存在し、1歳未満の心筋サンプルにおいて効率よく単離されることが確認された。in vitroにおける分化能の検討においては、これらの幹細胞は心筋細胞の他、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞へ分化可能であり、更に心筋梗塞モデルマウスを用いた移植実験においても、心筋再生による有意な心機能改善が確認されたことから、その心筋再生治療における有効性が証明された。

結語

今回我々は、成仔マウス及び成人ヒト心臓由来の心筋幹細胞を単離することに成功した。これらの幹細胞は、末期重症心不全患者に対する再生治療を考えるにおいて不可欠である心筋再生の新たな細胞源になり得る可能性が強く示唆された。

学会カレンダー(2006年)

開催日(2006年)	学会名	会長	所属	会場
5月15日~17日	第45回日本生体医工学会大会	砂川賢二	九州大学	福岡国際会議場
7月7日~9日	第23回日本心電学会学術集会	小川 聡	慶應義塾大学	東京国際フォーラム
7月7日~9日	第21回日本不整脈学会学術集会	笠貫 宏	東京女子医科大学	東京国際フォーラム
7月13日~15日	第42回日本小児循環器学会総会・学術集会	長嶋正實	あいち小児保健医療総合センター	名古屋国際会議場
9月7日~9日	第42回日本移植学会学術集会	落合武徳	千葉大学	幕張メッセ
9月25日~27日	第54回日本心臓病学会学術集会	鄭 忠和	鹿児島大学	鹿児島市民文化ホール
10月1日~4日	第59回日本胸部外科学会定期学術集会	高本真一	東京大学	東京国際フォーラム

日本心不全学会入会のご案内

本学会は、心不全ならびにこれらに関連する分野の研究発表の場を提供し、知識や情報交換を行うことによって心不全に関する研究を推進し、わが国における医学の発展に寄与することを目的としております。平成8年に設立され、今年で9年日が経過いたしました。本会の更なる充実に向け、会員の増強を行っております。

▶ 入会手続き  
 本会ホームページ <http://www.jhfs.gr.jp/> よりオンライン入会申込書をクリックしていただき、ご入力してください。

ご入会を希望される方がおりましたら、是非ご紹介くださいますようお願いいたします。

▶ 会員の特典

1. 日本心不全学会と米国心不全学会の共通の機関誌「Journal of Cardiac Failure」が配布されます。
2. ニュースレターが年4回配布されます。

日本心不全学会 News Letter Vol. 10, No. 1

2006年4月30日発行

編集・発行●日本心不全学会  
 〒162-0802 東京都新宿区代田町26-1  
 有限責任中間法人 学会支援機構内  
 TEL : 03-5206-6007  
 E-mail : shinfuzen@asas.or.jp

製作●有限責任中間法人 学会支援機構  
 〒162-0802 東京都新宿区代田町26-1