

JAPANESE  
HEART  
FAILURE  
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 10, No. 4, 2007

発行：2007年1月10日  
日本心不全学会  
Japanese Heart Failure Society  
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

1	第11回 日本心不全学会学術集会
3	第10回 日本心不全学会学術集会報告
4	AHA報告
6	第11回 La Jolla-Capri-Yamaguchi-Seoul Research Conferenceを開催
7	第1回 国際心筋症・心不全学会
12	第71回 日本循環器学会総会・学術集会案内
13	〈心不全治療のトピックス〉重症心不全に対する内科治療の限界とLVAS装着の至適時期
16	〈心不全研究最前線 第10回日本心不全学会YIA最優秀賞〉 Gabファミリドッキング蛋白質はNeuregulin-1/ErbBシグナル経路を介した心機能維持に必須である
18	2007年度予算書案
19	学会カレンダー・入会のご案内

第11回日本心不全学会学術集会

The 11th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society

開催概要

メインテーマ 心不全研究・臨床の未来にみえるもの
Future Medicine of Heart Failure Beyond Basic Research and Clinical Evidence
会期 2007年9月9日(日)~10日(月)
会場 ヒルトン東京ベイ(千葉県浦安市舞浜/東京ディズニーリゾート)
会長 友池 仁暢(国立循環器病センター)
事務局 長 北風 政史(国立循環器病センター心臓内科)

〈お知らせ〉

- 一般演題の募集はオンラインにて2007年2月開始予定
●オンラインによる事前参加登録制を導入
事前参加登録費:会員10,000円/非会員12,000円(抄録集:無料)/コメディカル・学生3,000円(抄録集:無料)
当日参加登録費:会員12,000円/非会員12,000円(抄録集:有料)/コメディカル・学生3,000円(抄録集:有料)

Program at a Glance(予定)

Table with columns for dates (9月9日(日) and 9月10日(月)) and time slots (7:30, 8:15, 9:00, 10:00, 12:00, 13:00, 14:00, 15:00, 16:00, 17:00, 18:00). It lists various sessions including MS (Morning Seminars), LS (Lunch Seminars), S (Symposia), and FS (Fire Side Seminars).

- 名誉会員 北島 顕 木全心一 篠山重威 竹越 襄 竹下 彰 外山淳治 松尾裕英
矢崎義雄 吉川純一
○特別会員 児玉 和久 齋藤宗靖 菅原基晃 平岡昌和

日本心不全学会組織

- 理事長 堀 正二
○理事 和泉 徹 磯部光章 井上 博 今泉 勉 大江 透 小川 聡 笠貫 宏
白土邦男 筒井裕之 鄭 忠和 友池仁暢 土居義典 永井良三 菱田 仁
藤原久義 松崎益徳 松田 暉 山口 巖 横山光宏
○監事 砂川賢二 藤田正俊
○評議員 相澤義房 青沼和隆 麻野井英次 東 純一 安達 仁 飯島俊彦 井内和幸
池田宇一 石川利之 石川義弘 伊藤隆之 伊藤正明 上田清悟 上松正朗
磯山正玄 一色高明 岩坂壽二 岩瀬三紀 上嶋健治 大草知子
猪又孝元 今泉 勉 遠藤政夫 大内尉義 大塚知明 大森浩二
白田和生 上床博久 大塚邦明 小川研一 小川 聡 小野幸彦
大久保信司 大津欣也 大塚邦明 小川研一 小川 聡 金子 昇
大柳光正 岡本 洋 小川研一 小川 聡 梶谷定志 菊池健次郎
甲斐久史 加賀谷豊 柿木滋夫 笠貫 宏 梶谷定志 神原啓文 木村一雄
加納達二 川口秀明 川嶋成乃亮 川名正敏 河野 了 北風政史 木原康樹
岸田 浩 北 徹 楠岡英雄 久保田徹 倉林正彦 上月正博 河野雅和
木村玄次郎 許 俊鋭 小玉 誠 後藤葉一 小西 孝 斎藤能彦 小林洋一
甲谷哲郎 児玉逸雄 是恒之宏 犀川哲典 斎藤大治 斎藤能彦 酒井 俊
駒村和雄 小室一成 佐々木達哉 佐藤直樹 佐藤 洋 佐藤幸人 澤 芳樹
朔啓二郎 島田和幸 島田俊夫 島本和明 下川宏明 高田重男 高田 淳
重松裕二 清野精彦 世古義規 曾根孝仁 代田浩之 瀧下修一 武田信彬
住吉徹哉 高野照夫 竹村元三 竹村元三 田中 昌 寺崎文生 永田正毅 中谷武嗣
鷹津久登 武智 茂 近森大志郎 富田篤夫 中野 越 西山信一郎 野村憲和 羽野卓三 平山篤志 藤井 聡 本田 喬 松岡博昭 丸山幸夫 光藤和明 毛利正博 安村良男 山科 章 吉田 章 渡部秀人

(50音順、敬称略)

賛助会員一覧(平成18年11月30日現在、50音順)

- あ アステラス製薬株式会社 アストラゼネカ株式会社 エーザイ株式会社 大塚製薬株式会社
た 第一アスピオファーマ株式会社 第一製薬株式会社 大正富山医薬品株式会社 大日本住友製薬株式会社 武田薬品工業株式会社 田辺製薬株式会社 帝人ファーマ株式会社
な 日本化薬株式会社 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 日本メジフィジクス株式会社
み 三菱ウェルファーマ株式会社
は バイエル薬品株式会社
万有製薬株式会社 ファイザー株式会社 フクダ電子株式会社

S:シンポジウム/MS:モーニングセミナー
LS:ランチョンセミナー/FS:ファイアサイドセミナー

## 学術プログラム (案)

## 基調講演

- 1 (臨床系)  
2 (基礎系)

## シンポジウム (S)

- S-1 心不全の非薬物療法・不整脈治療  
S-2 心不全における新しい診断・治療の探索  
S-3 (コメディカルセッション) 心臓機能検査値の読み方と実際  
S-4 新しい心不全評価法～心臓超音波検査・核医学検査・バイオマーカーを中心として～  
S-5 心不全研究の基礎実験に必要な解析技術  
S-6 (コメディカルセッション) 心不全治療薬の使い方とその根拠  
S-7 急性心不全の治療  
S-8 心不全研究の基礎実験に必要な動物モデル  
S-9 メタボリックシンドロームと心不全～新しい心不全治療の可能性～  
S-10 心筋症～新たなるガイドラインに向けて～  
S-11 心不全における病態生理・分子メカニズムの解明  
S-12 心不全合併症の治療とマネージメント  
S-13 心不全の外科的治療  
S-14 心不全における薬剤の基礎的評価  
S-15 症例検討～ガイドラインの内と外と～

## 公募演題

YIA (臨床系/基礎系)

ポスターセッション (臨床系/基礎系/コメディカル関連)

## 共催セッション

モーニングセミナー (MS) / ランチョンセミナー (LS) / ファイアースайдシンポジウム (FS)

- MS-1 心不全にならないためのリスク管理 (1) : 高血圧-Ca拮抗薬の使い方  
MS-2 慢性心不全の治療方 (1) : CRTDとその展開  
MS-3 心不全症状の見方、利尿薬の使い方  
MS-4 心不全にならないためのリスク管理 (2) : 糖尿病、糖尿病薬の使い方  
MS-5 慢性心不全の治療法 (2) : 不整脈の見方、薬の使い方  
MS-6 急性心不全の治療法: 強心薬の使い方  
LS-1 ARBと心房細動・心不全  
LS-2 心電図・心エコーの見方 (1)  
LS-3 メタボリックシンドロームとARB  
LS-4 わが国における大規模研究 (メガスタディー、J-WIND)  
LS-5 早期腎症とレニン・アンジオテンシン系  
LS-6 心不全治療はACEIから始めるか、β遮断薬から始めるか  
FS-1 高血圧治療はARBか、ACEIか、それともCa拮抗薬か  
FS-2 心不全の臨床情報は心エコーか、MRI/CTか、心臓カテーテルか、バイオマーカーか

事務局 c/o 日本コンベンションサービス株式会社関西支社  
〒541-0042 大阪市中央区今橋4-4-7 京阪神不動産淀屋橋ビル4階  
TEL 06-6226-9005/FAX 06-6221-5938/E-mail 11jhfs@convention.co.jp  
URL www2.convention.co.jp/11jhfs

## 第10回日本心不全学会学術集会報告

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)

平成18年10月13日(金)～15日(日)に都市センターホテルにて開催させていただきました第10回日本心不全学会学術集会を成功裏に終了することが出来ました。ご支援・ご協力いただきました方々をはじめ、ご参加いただいた皆様方に心より御礼申し上げます。3日間を通じ、参加人数は延べ900名を超え、医師だけでなく、コメディカルの方々にも多くご参加いただきました。一部のプログラムでは会場が満席となり、参加された方々に多大なご迷惑をおかけいたしました。この場を借りてお詫び申し上げます。

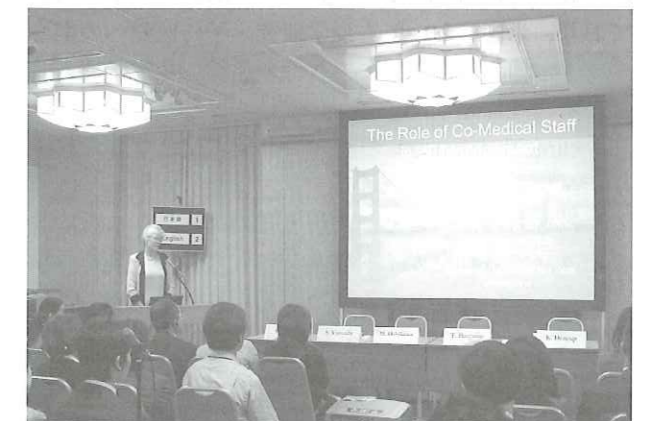
今学会での基本テーマに「心不全を予防する」を掲げました。患者負担、家族負担、社会負担を幾何学的に加速する心不全の発症・再発を予防する、そのような医学・医療の構築と展開に向けて大きく発信する良い機会になったと自負しております。臨床的視点からはもとより、老化予防などの基礎研究からの情報、またそれぞれのコメディカル臨床現場から生の声など、様々な角度からの討論と交流が実現いたしました。日に日に心不全診療は集約・集学医療として成長しています。すなわち、多岐に渡る専門職による包括的な医療がチーム力を基礎に担われています。今回からは総合的なコメディカルプログラムを編成しました。少しは臨床現場への還元にお役に立てたのではないのでしょうか。海外からも著名な研究者を招聘しました。日本学術会議後援下に開かれたアジア心不全カンファレンスを含めて、貴重なグローバルな意見交換となったと思います。加えて新たな試みとして、アナライザーシステムを使用したケースカンファレンスも行いました。多くの活動的な臨床家にご参加いただき、壇上と会場が一体となりテーマを追求しました。一体感が共有できる良い機会でした。さらに、特別企画として、心不全治療ガイドライン概説、第10回開催記念プログラム、第25回日本心臓移植研究会、合同シンポジウムなどが併設されました。それぞれのシンポジウム、パネルディスカッション、セミナーにおきましても皆様が一様にご満足いただけたものと推察いたします。10年目を節目として創られたこの勢いと流れが、今後の心不全学会の中でますます大きく発展していくことを心から楽しみにしております。



●賑やかなポスターセッション。



●海外招聘者を囲んで、Mr.Drucup、Dr.Drucup、Dr.Rodeheffer、Dr.Maranhao、篠山重威先生。

●コメディカルプログラム  
パネルディスカッション5

# AHA報告

北風政史、金 智隆  
国立循環器病センター 心臓血管内科

## はじめに

曇り空のシカゴでAmerican Heart Association Scientific Sessions 2006が開催された。まず特記すべきはその規模の大きさだろう。一説には、関係者全体では約10万人が移動する一大イベントであるとのことである。通常これだけの人間が集まれば、収拾がつかなくなると思われるのだが、シャトルバスの運行から会の運営、会場整備まで、AHAスタッフとボランティアが活躍し上手に切り盛りしていた。一糸乱れぬ統率というよりは、自分のスタイルで気ままにボランティアとして参加し、会の運営をお祭りに参加するように楽しんでいる姿が印象的でした。また、AHA主催でミシガン湖畔を走るAnnual AHA Fun Walk/Fun Runが行われ寒空の下にもかかわらず500人以上が参加したことからも、参加者もまた学術集会の枠に捉われずかかる会を楽しんでいるのが伝わってきました。

## プログラム

AHA Scientific Sessionsの抄録は「basic science」「clinical science」「population science」の3パートに分かれています。そのなかで「population science」のパートが現時点では最も薄いが、学会期間中に毎日配られる「DAILY NEWS」に積極的に取り上げられており、米国においても疫学研究・予防医学への関心の高さが伺われた。特に、女性の循環器疾患に注力しているように感じた。

「clinical science」のパートでは、後述する大規模臨床試験を中心としたエビデンスに注目が集まっているのはもちろんのこと、これまでのエビデンスを中心に組み立てられたガイドラインの有効性の評価を積極的に行っている姿勢が見られた。様々なガイドラインのアウトカムを評価するため「Dose Get With The Guidelines Affect Outcomes for Cardiovascular Patients?」との趣旨のセッションが毎日行われた。

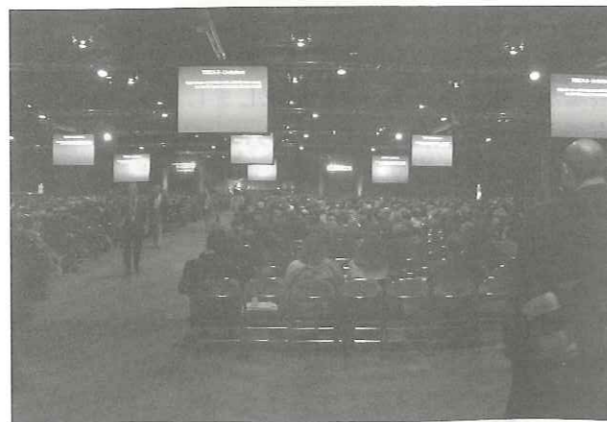
「basic science」のパートについては、今回時間に

追われほとんどチェックできなかったのが割愛する。

## Late-Breaking Clinical Trial Session

AHAのハイライトと位置づけられている本セッションであるが、学会期間中に12題の演題発表が行われた。火曜日に行われたLate-Breaking Clinical Trial IIは、日本から医師主導型臨床試験としてJ-WIND試験が発表されることから、日本からの出席者においても注目されるセッションとなった。本セッションでは、心筋梗塞急性期治療における補助療法に関する2演題と、心筋梗塞発症急性期に治療が施行されなかった患者に亜急性期に冠動脈インターベンションを行う効果を検討した2演題であった。朝8時からの本セッションのプレスリリースにも参加することができたが、OAT研究に対して記者から多くの質問が投げかけられたのが印象的であった。その理由として、本研究結果がアメリカの医療経済に大きく関わる研究であったからだ。治療効果だけでなく、社会全体をかんがみた臨床研究の重要性を認識させられたセッションとなった。

かかるセッションは1万人以上を収容できるメインホールで行われ、我先に良い席を確保しようとするほど参加者の関心も高く、エビデンスの創出手段としての大規模臨床研究の信頼性の高さを反映しているものと感じた。(写真1)



## OAT研究

Occluded Artery Trial  
Hocham JS (New York, USA)

Open-artery theoryが臨床的に広く知られており、心筋梗塞発症直後でも完全閉塞病変に対してPCI治療が広く行われている。しかしながら、今まではっきりとした根拠となる大規模比較臨床試験がなかったために、心筋梗塞発症後亜急性期(発症3日後)に冠動脈の完全閉塞が認められた患者にPCIを行う効果が得られるか否かを検討するために、本研究が立案、施行された。

プライマリーエンドポイントは、死亡と心筋再梗塞とNYHA分類Ⅳの心不全である複合エンドポイントとされた。4年間の複合イベント発症率は、PCI群が17.4%に対して、薬物治療群が15.6%であった(HR 1.16, 95%CI 0.92-1.45, p=0.20)。またセカンダリーエンドポイントとして、致死のおよび非致死的心筋梗塞、NYHA分類Ⅳの心不全、死亡とすべての指標において両群に差は認められなかった。このことは、急性心筋梗塞発症後亜急性期(3日~28日)に閉塞した冠動脈病変を治療する効果は、病態が安定した患者においてはあまり効果が認められないという結果であった。Open artery theoryとして完全閉塞病変に対して冠動脈を上げる有用性があると認識されていたが、本研究発表から、急性心筋梗塞亜急性期には積極的なPCI治療は薦められないとコメントされた。

ST上昇型急性心筋梗塞における急性期補助療法としてANPおよびニコランジルの効果を検討した大規模試験

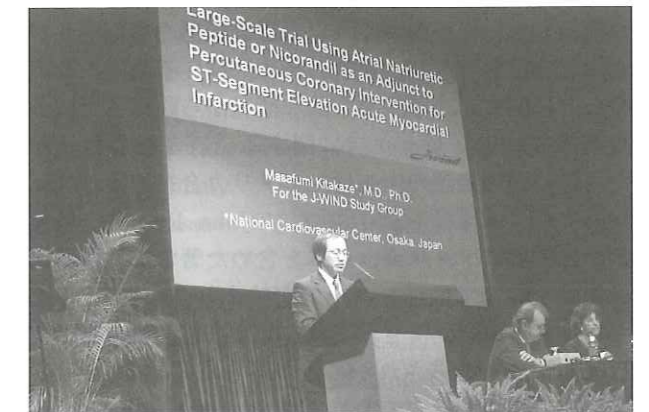
Large-Scale Trial Using Atrial Natriuretic Peptide or Nicorandil as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction: J-WIND研究

(北風政史、国立循環器病センター、大阪)

APEX-AMI研究の発表でもあったように、新しい再灌流時に併用する治療法の開発が望まれている。梗塞後の心機能低下は、梗塞サイズと関連することが知られており、梗塞サイズを縮小することが心筋梗塞の治療戦略のひとつになる。基礎的検討および単施設臨床研究においてから梗塞サイズ縮小効果が期待されるANPとnicorandilに注目し、J-WIND(Japan-Working Groups of Acute Myocardial Infarction for the Reduction of Necrotic Damage)大規模臨床試験を日本における全国65施設と共同で行った。J-WIND試験は、ANPにエントリーするグループ(J-WIND-ANP研究)とnicorandilにエントリーするグループ(J-WIND-KATP研究)の2つの研究組織から構成された。対象患者は発症12時間以内の初回心筋梗塞患者

とした。

J-WIND-ANP研究において、一次エンドポイントである梗塞サイズと慢性期の左心機能において、ANP群ではプラセボ群に比べて14.7% (p=0.016) 梗塞サイズを縮小させ、LVGで解析した6ヶ月後の慢性期左室駆出率は、ANP群で5.1% (p=0.024) 改善したことが示された。また、心臓死および心不全入院の複合イベントでは、ANP群では73.3%の著明な抑制効果が示された。つまり、ANPを再灌流療法後に持続静注することにより、4分の3の心臓死と心不全の発症を抑制することができた。一方、J-WIND-KATP研究では、総死亡はハザード比が0.737とニコランジル群の方が少なかったが有意差はなかった。このように今回のJ-WIND試験において、ANPおよびニコランジルの急性心筋梗塞患者における治療における有用性が明らかとなり、新しい心筋梗塞急性期治療の補助療法の可能性が示唆された。(写真2)



## さいごに

今回のAHAは実務者として傾注したJ-WINDの結果発表を直近で聞き、また私(金)の父が30年近く前に留学していたシカゴの神学校を訪ねることができたので、個人的な感想となって申し訳ないが大変思い出深いものであった。(写真3)



## 第11回 La Jolla-Capri-Yamaguchi-Seoul Conferenceを開催

三浦俊郎、池田安宏、松崎益徳  
山口大学大学院器病態内科学 (第二内科)

平成18年10月6日から8日の3日間にわたり、山口県萩市において、日本、アメリカ合衆国、イタリア、韓国の循環器病研究の最先端の研究者が集い、“心臓病の新しい治療法”をメインテーマに、第11回La Jolla-Capri-Yamaguchi-Seoul Conferenceが山口大学大学院器病態内科学の主幹で(会長 松崎益徳)開催されました。会議は7つのシンポジウムと4つの特別講演より構成され、心筋のカルシウム制御機構や細胞内シグナル伝達機構、心筋、血管の再生医学、不整脈、心不全などに関する分子生物学的な研究から臨床応用に至る最先端のトピックスに関する発表が行われました。この国際会議の由来は、アメリカ合衆国カリフォルニア州立大学サンディエゴ校のJohn Ross Jr. 教授が、1984年にアメリカ、日本を含めた著名な循環器病研究者を集めて開催されたのが始まりで、以来2年ごとに世界各地で開催され、日本では京都大学の篠山前教授らにより開催されたことがあります。本会議は、今回で11回目を数えますが、歴史と伝統のある本会を、John Ross Jr. 教授の愛弟子である松崎益徳が山口で開催させていただくこととなりました。

開催場所に関して、いろいろ検討した結果、山口県の歴史と伝統を世界に知っていただくという意味も込めて、歴史の街、萩での開催を決定しました。日本庭

園が美しく、江戸時代の歴史的な町並みの残る中心地にある北門屋敷ホテルを主会場にして開催いたしました。招待外国人講演者約20名、国内招待演者20人による最新の研究発表は圧巻で、これほどの国際会議が萩で開催されたのは初めてではないかと思われます。7つのシンポジウムと4つの特別講演のほか、一般演題としてポスター発表も行われましたが、いずれもレベルの高い発表ぞろいでした。懇親会では、世界各国からの参加者が英語で楽しく意見交換し、萩の伝統的芸能である舟歌を萩市のご好意で演奏していただき大変好評でした。

会議のプログラムは大変好評であり、また、萩での開催は交通の不便さはありませんでしたが、予想以上に好評で、天候にも恵まれ、美しい萩を世界の研究者に堪能していただけたと思います。本国際会議の開催に当たり、ご援助いただきました多くの関係者、ならびにご出席いただきました国内、国外の皆様には厚く御礼申し上げます。二年後には韓国ソウル大学が主幹となり開催される予定です。更なる循環器病研究の発展とともに、アメリカ、ヨーロッパ、アジアの国際的学術交流に果たす本国際会議の役割の大きさを実感しつつ、大変盛会裏に終了できましたことをご報告申し上げます。



## 国際会議の御案内

## 第1回国際心筋症・心不全学会

The 1st International Congress of Cardiomyopathies and Heart Failure

会長 松森 昭  
(京都大学大学院医学研究科循環器内科学)

厳寒の候、ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

さて、このたび世界心臓連合臨床心臓病理事会(WHF, Council on Clinical Cardiology)心筋症・心不全特別委員会(Task Force on Cardiomyopathies and Heart Failure: Chairman, Akira Matsumori)の委員 Akira Matsumori, Dr. Peter Liu, Dr. Bernhard Maisch, Dr. Jefferey A. Towbin, Dr. William J. McKenna が中心となり国際心筋症・心不全学会(International Society of Cardiomyopathies and Heart Failure, ISCHF, www.ischf.org)を設立することになり、準備を進めて参りましたが、本学会はWHFのInternational Associate Memberとして承認されました。

ISCHFは心筋症・心不全に関する病因・病態・診断・治療の臨床的ならびに基礎的研究を推進するため、国際学会の開催、国際的な共同研究のためのタスクフォース、ワーキンググループの形成を目的としています。

また、これらの活動により、国際レジストリー、診断基準の作製・治療・予防法の標準化などとともに、国際的な教育プログラムの実施を目標としています。その第1回の学術集会として、2007年3月10日(土)から3月13日(火)、国立京都国際会館にて第1回国際心筋症・心不全学会を開催する運びとなり、鋭意準備を進めております。

本学術集会は、WHFのほか、International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy、日本循環器学会、日本心臓財団、国際心筋炎ネットワークの後援を得ております。

本学術集会は、心筋症と心不全に関するあらゆる最新知見を紹介し、討議することを目的とし、心筋症と心不全の病因・病態・診療治療に関する臨床を中心とした最先端の知見が紹介され、国内外から集まる多数の専門家により活発に討議される予定であります。第71回日本循環器学会学術集会の開催の直前であり、皆様御多忙のこととは存じますが多数の先生方の御参加をお待ちしております。

## 会議概要

- 主催  
国際心筋症・心不全学会 (ISCHF)  
International Society of Cardiomyopathies and Heart Failure  
President: Akira Matsumori, Kyoto, Japan  
President Elect: Peter Liu, Toronto, Canada  
Vice President: Jeffrey A. Towbin, Houston, USA  
Secretary: Bernard Maisch, Marburg, Germany  
Treasurer: William J. McKenna, London, UK
- 組織委員  
Congress Organizing Committee  
President: Akira Matsumori, Kyoto, Japan  
Honorary Advisory Board  
C. Kawai, Kyoto, Japan  
A. Kawamura, Kusatsu, Japan  
A. Kitabatake, Amagasaki, Japan  
S. Sasayama, Kyotanabe, Japan  
M. Sekiguchi, Tokyo, Japan  
T. Sugimoto, Tokyo, Japan  
Y. Yazaki, Tokyo, Japan  
Executive Committee  
T. Izumi, Sagamihara, Japan  
Y. Kitaura, Takatsuki, Japan  
P. Liu, Toronto, Canada  
B. Maisch, Marburg, Germany  
W. J. McKenna, London, UK  
T. Shimada, Izumo, Japan  
J. A. Towbin, Houston, USA  
S. M. Tracy, Omaha, USA  
International Scientific Advisory Board  
90名  
National Organizing Committee  
143名

3. 開催期間  
平成19年3月10日 (土) から  
平成19年3月13日 (火) まで
4. 会場  
国立京都国際会館  
(〒606-0001 京都市左京区宝ヶ池  
電話: 075-705-1234)  
<http://www.kich.or.jp/jp/index.html>
5. 参加費  
一般参加 2月20日まで 25,000円  
2月21日以降 30,000円  
一般演題発表者 10,000円  
学生 10,000円
6. 事務局  
第1回国際心筋症・心不全学会事務局  
〒606-8507  
京都市左京区聖護院川原町54  
京都大学大学院医学研究科循環器内科学  
TEL: 075-751-3186  
FAX: 075-751-6477

## 演題募集

一般演題はすべてポスター発表となります。  
演題募集は締め切りました。

## プログラム

## Sunday, March 11

## Opening Ceremony

9:00-10:30 A.M.

Greetings : A. Matsumori, Kyoto  
K. Oike, Kyoto  
S. Sheikh, Pakistan  
S. Smith, USA  
H. Faella, Argentina  
T. Yamaguchi, Tokyo  
C. Kawai, Kyoto  
T. Sugimoto, Tokyo

## WHF President's Lecture

Chairpersons : S. Smith, USA,  
A. Kitabatake, Amagasaki  
"Challenges ahead"  
S. Sheikh, Pakistan

## President's Lecture

Chairpersons : E. Escobar, Chile,  
S. Sasayama, Kyotanabe  
"Cardiomyopathies and heart  
failure: New insights into patho-  
genesis and treatment"

- A. Matsumori, Kyoto  
Symposium 1 : Diagnosis and treatment of  
myocarditis  
11:00-12:45 P.M.  
Chairpersons : H. Fujiwara, Gifu,  
M. Isobe, Tokyo  
Detection of deleted enterovirus  
genomic RNA: Persistent  
enterovirus infection  
S. Tracy, USA  
Recent understanding of patho-  
genesis of myocarditis  
P. Liu, Canada  
Diagnosis and treatment of fulmi-  
nant myocarditis  
T. Izumi, Sagamihara  
Detection of enterovirus genomic  
RNA in Japan  
Y. Kitaura, Takatsuki  
Role of tenascin in the pathogene-  
sis and diagnosis of myocarditis  
M. Hiroe, Tokyo  
Serum proteomic profiles in giant  
cell myocarditis and lymphocytic  
myocarditis  
L. Cooper, USA

Symposium 2 : Dilated cardiomyopathy:  
Pathogenesis and treatment  
2:00-3:40 P.M.

Chairpersons : H. Tomoike, Suita,  
M. Komeda, Kyoto  
European registries of cardiomy-  
opathies and intermediate analy-  
sis of the ESETCID Trial  
B. Maisch, Germany  
Interferon therapy in viral heart  
disease  
H-P. Schultheiss, Germany  
Advanced heart failure:  
Pathogenesis and treatment  
T. Toyo-oka, Sendai  
Volume reduction therapy for  
dilated cardiomyopathies and  
heart failure  
H. Suma, Tokyo  
Sympathetic innervation and  
nitric oxide signaling in cardiomy-  
opathies and heart failure  
J.D. Parker, Canada

- Poster session  
3:50-4:50 P.M.  
Special session : Controversies : Definition and  
Classifications  
of Cardiomyopathies  
5:00-5:30 P.M.  
Chairpersons : A. Matsumori, Kyoto  
P. Liu, Canada  
J. A. Towbin  
B. Maisch  
W. J. McKenna

## Monday, March 12

- Symposium 3 : Hypertrophic cardiomyopa-  
thy : Genetics and manage-  
ment  
9:00-10:40 A.M.  
Chairpersons : H. Kawaguchi, Sapporo,  
R. Matsuoka, Tokyo  
Molecular pathogenesis of car-  
diomyopathies of Japan  
A. Kimura, Tokyo  
Ventricular remodeling of hyper-  
trophic cardiomyopathy  
Y. Doi, Kochi  
Risk factors of death for Japanese  
HCM patients  
T. Imaizumi, Kurume  
Treatment of hypertrophic car-  
diomyopathy  
W.J. McKenna, UK  
Pediatric cardiomyopathy reg-  
istry : What have we found?  
J.A. Towbin, USA

- Symposium 4 : Arrhythmogenic right ventricu-  
lar cardiomyopathy and spe-  
cific cardiomyopathies  
11:00-12:30 P.M.  
Chairpersons : H. Kasanuki, Tokyo,  
M. Horie, Otsu  
Recent advances in ARVC/D  
F. I. Marcus, USA  
Registry of ARVC in Japan  
K. Kajimoto : Tokyo  
"Takotubo cardiomyopathy" A  
new entity of cardiomyopathy or  
transient injury?  
S. Kawai, Tokyo  
Cardiac sarcoidosis : Update  
S. Morimoto, Toyoake

Fabry's disease as a manifesta-  
tion of cardiomyopathy  
S. Nakao, Kagoshima

- Symposium 5 : Biomarkers in heart failure and  
cardiomyopathies  
2:10-3:50 P.M.  
Chairpersons : M. Matsuzaki, Ube,  
Y. Saito, Nara  
Role of biomarkers in community-  
based studies  
R. J. Rodeheffer, USA  
Role of biomarkers for the thera-  
py decisions and monitoring of  
heart failure  
M. Richards, New Zealand  
Use of biomarkers for the detec-  
tion of heart failure in health  
screening  
T. Shimada, Izumo  
Inflammatory biomarkers in heart  
failure  
T. Tsutamoto, Otsu  
Comprehensive and collective  
approaches to find new patho-  
physiology or effective treatment  
of chronic heart failure from  
genomic or clinical database  
M. Kitakaze, Suita

## Poster session

4:00-5:00 P.M.

## Tuesday, March 13

- Symposium 6 : ISCHF/ISCP Joint sympo-  
sium : Heart failure :  
Epidemiology and prevention  
9:00-10:40 A.M.  
Chairpersons : D. Kelly, Australia,  
S. Ogawa, Tokyo  
Epidemiology and prevention of  
heart failure  
M. Maranhao, Brazil  
Heart failure : A growing epidemic  
in China  
D. Hu, China  
Heart failure in Asia and Pacific  
countries  
B-H. Oh, Korea  
Arrhythmia and electrical  
remodeling in heart failure  
A. Bayes de Luna, Spain

Cardiomyopathies in children  
H. Faella, Argentina

Symposium 7 : Treatment of heart failure 1  
11 : 00 – 12 : 40 P.M.

Chairpersons : S. Momomura, Saitama,  
U. Ikeda, Matsumoto

New therapies for the management of heart failure  
P. Pool-Wilson, UK

Acute heart failure: Patient management of growing epidemic  
G. Francis, USA

Cardiorenal syndrome  
B.M. Massie, USA

Exercise therapy for chronic heart failure  
Y. Goto, Suita

Thermal therapy for heart failure  
C. Tei, Kagoshima

Symposium 8 : Treatment of heart failure 2  
2 : 00 – 3 : 40 P.M.

Chairpersons : M. Hori, Suita,  
R. Nagai, Tokyo

Pathogenesis and prevention of heart failure  
D. Mann, USA

Optimal pharmacological treatment of chronic heart failure  
K. Swedberg, Sweden

Treatment of heart failure in the elderly  
A. J. Coats, Australia

Managing heart failure patients with implanted devices  
A. Feldman, USA

Telemonitoring for the management of heart failure  
J.G.F. Cleland, UK

Symposium 9 : Cardiomyopathies and heart failure : Future perspective  
3 : 50 – 5 : 00 P.M.

Chairpersons : I. Komuro, Chiba,  
N. Takeda, Tokyo

Lymphangiogenesis in cardiomyopathies and heart failure  
R. Nishio, Kyoto

Signaling pathways that mediate myocardial cell differentiation-  
Toward application of human ES

cells for end-staged heart failure  
K. Hasegawa, Kyoto

Infection and genetics of cardiomyopathies: How to treat patients?  
J. Towbin, USA

The electrocardiogram :  
Normal is not what you think it is.  
J. W. Mason, USA

## Program

Saturday, March 10	Sunday, March 11	Monday, March 12	Tuesday, March 13
<b>Morning</b>			
	Opening Ceremony Symposium 1 Diagnosis and treatment of myocarditis	Morning satellite program Symposium 3 Hypertrophic cardiomyopathy: Genetics and management Symposium 4 Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and specific cardiomyopathies	Morning satellite program Symposium 6 ISCHF/ISCP Joint Symposium Heart failure: Epidemiology and prevention Symposium 7 Treatment of heart failure 1
<b>Afternoon</b>			
Satellite program	Luncheon satellite program Symposium 2 Dilated cardiomyopathy: Pathogenesis and treatment Poster session Special session: Controversies: Definition and Classification of Cardiomyopathies	General Assembly Luncheon satellite program Symposium 5 Biomarkers in heart failure and cardiomyopathies Poster session Satellite program	Luncheon satellite program Symposium 8 Treatment of heart failure 2 Symposium 9 Cardiomyopathies and heart failure: Future perspective
<b>Evening</b>			
Fellowship Evening		Gala Dinner	

## 第71回日本循環器学会総会・学術集会案内

第71回日本循環器学会総会・学術集会案内  
 会長 横山 光宏  
 (神戸大学大学院医学系研究科  
 循環呼吸器病態学 教授)

第71回学術集会では「国際化時代の循環器病学の新たな展開」をメインテーマとして皆様に高い関心を持って頂ける色々なプログラムを企画しました。美甘レクチャー (Peter Libby博士)、真下記念講演 (高井 義美 博士)、特別講演 (Burton E. Sobel 博士、Joseph Loscalzo 博士、David G. Harrison 博士、Howard A. Rockman 博士、遠藤 政夫 博士)、プレナリーセッション、シンポジウム、外国学会とのJoint Symposium、ラウンドテーブルディスカッション、トピック、コントロールシー、ミート・ザ・エキスパート、モーニングレクチャー、コメディカルセッションなどを行います。また、オリジナルな臨床と基礎研究成果が一般演題で発表されます。心不全に関連するテーマも薬物および非薬物治療を中心に数多く取り上げられています。本学会が最新の医学医療に関する知識と技術の情報交換を通じて実り多い学術集会になることを期待しています。2006年2月神戸空港のオープンによって益々交通の便がよくなり、風光明媚で世界の食文化をエンジョイできます神戸の学術集会に出来るだけ多くの方々の参加をお待ちしています。

## 日本循環器学会総会・学術集会概要

会 期：2007年3月15日(木)、16日(金)、17日(土)  
 会 場：神戸国際会議場、神戸ポートピアホテル他  
 会 長：横山 光宏

神戸大学大学院医学系研究科  
 循環呼吸器病態学 教授

事務局：神戸大学大学院医学系研究科  
 循環動態医学講座 循環呼吸器病態学分野

〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1

TEL：078-382-5754

FAX：078-382-5859

URL：http://www.congre.co.jp/jcs71

E-mail：jcs71@med.kobe-u.ac.jp

## 運営準備室：

株式会社コングレ 大阪本社内

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3-6-13

コングレビルディング5F

TEL：06-6229-2575

FAX：06-6229-2556

E-mail：71juncan@congre.co.jp

## 日本循環器学会事務局：

〒604-8172 京都市中京区烏丸通  
 姉小路下る場之町599番地 CUBE OIKE 8F  
 URL：http://www.j-circ.or.jp

## プレナリーセッション

1. 急性冠症候群における侵襲的治療戦略
2. 動脈硬化研究の最近の進歩
3. 心房細動の集学的治療戦略
4. 抗心不全薬の新たな展開  
 —ファーマコゲノミクスと創薬
5. 腎・高血圧と心疾患
6. 組織工学を用いた再生治療
7. 慢性期の心臓リハビリテーション療法
8. 本邦における臨床試験の現状と課題
9. 新たなナノテクノロジーとは？

## シンポジウム

1. 冠動脈疾患のNew Evidence-病態、診断、治療
2. 動脈硬化安定化への治療戦略
3. 心不全と不整脈
4. 肺高血圧の診断と治療
5. 我が国における再生治療の臨床試験
6. 3次元画像診断の進歩
7. DPCと循環器診療
8. 小児心疾患の画像診断：最近の進歩と問題点
9. 女性医師の雇用問題を探る
10. 糖尿病性心血管病の特徴と新たな治療
11. 循環器領域における医療の質的管理と臨床指標

## ジョイントシンポジウム

1. AHA-JCS Joint Symposium  
 Cardiac Hypertrophy and Heart Failure
2. ACC-JCS Joint Symposium  
 Detection and Treatment of Vulnerable Patients
3. ESC-JCS Joint Symposium  
 Pathophysiology and Clinical Aspect of  
 Takotsubo Disease
4. APSC-JCS Joint Symposium  
 Non-Pharmacological Therapy for Chronic  
 Heart Failure

## 心不全治療のトピックス

## 重症心不全に対する内科治療の限界とLVAS装着の至適時期

許 俊鋭

(埼玉医科大学心臓血管外科)

## 1. はじめに

わが国における補助人工心臓の適応は、1990年までの開心術後の体外循環離脱困難や術後心不全(LOS=low output syndrome)に対する適応から1997年の臓器移植法施行以後の慢性心不全(心筋症)に対する適応へと大きく変化してきた(図1)。内科治療が限界となった重症心不全症例に対する究極の治療受け皿は心臓移植であるが、世界的に見てドナー心の提供は減少傾向にある。我が国における脳死体からの臓器提供は年間人口100万人に対して0.05例程度であり、欧米先進国に比較して極端に少ない。それ故、心臓移植を受け皿と考えた場合の補助人工心臓、特に左心補助人工心臓(LVAS)の適応(BTT=bridge to transplantation)も極端に制限されたものとならざるを得ない。しかし、近年LVAS治療においてBTTのみならず優れたβブロッカーを衷心とした薬物治療や心臓再同期療法(CRT=cardiac resynchronization therapy)などの内科治療により自己心の回復(BTR=bridge to recovery)の可能性が次々に報告されてきた。最近、Harefield病院Yacoubらのグループは、LVAS装着初期にcarvedilolの治療を行い、循環不全を克服した安定期になってClenbuterol(β2 adrenergic-receptor agonist)とbisoprolol(β1-blocker)を組み合わせた薬物治療に切り替える二段階薬物療法により極めて高いLVAS離脱率を報告した(1)。報告では、非虚血性心筋症24例中15例に二段階の新しい薬物治療を実施することができ、内11例(46%)でBTR成功し、離脱後遠隔期の心不全再発回避率は1年で100%、4年で88.9%であり、心不全の再発もほぼ回避できたとする驚くべき結果であった。また、植込型HeartMate LVASを心臓移植適応除外症例に用いた内科治療と前向き無作為に比較したREMATCH Study(図2)によりLVAS治療の優位性が証明されて以後、最終治療としてのLVAS治療(DT=destination therapy)がFDAより認められ、更に2005年には新しいHeartMate XVE LVASを用いたDTで2年生存率が60%まで改善したことが報告された(2,3)。また、本邦で2005年より開始されたサンメディカル社のEVAHEART LVASの臨床治験はこの6月から多施設治験(pivotal study)

に入り、2006年11月までに8例に植え込まれたが現時点では最長18ヶ月の生存で死亡例は1例も無い。この治験は心臓移植適応症例を対象としたものであるが、EVAHEART LVASはDTデバイスとしても優れた性能を持つことを示唆している。

## 2. 慢性心不全急性増悪、並びにPCPS依存状態となった劇症型心筋症・急性心筋梗塞症例に対するLVASの適応

1999年度に作成された日本循環器学会慢性心不全治療ガイドライン(4)によれば、LVASの適応基準として①内科的治療およびIABPに反応しない心不全、②PCWP≥20mmHgおよび収縮期圧≤80mmHgあるいは心係数≤2.0/min/m<sup>2</sup>、③副徴として、1時間排尿≤0.5ml/kg、SvO<sub>2</sub>≤60%、急激な血行動態の変化、進行する腎機能障害(BUN≥40mg/dL、Cr≥2.0mg/dL)、進行する肝機能障害(総ビリルビン≥2.0mg/dL、SGOT≥200 U/L)などがある。一方、適応除外基準として①回復不能な腎機能障害、②回復不能な肝機能障害、③呼吸不全(循環不全に伴うものは除く)、④高度な血液障害(出血傾向など)、⑤重症感染症が挙げられている。また、同時期に作成された急性重症心不全治療ガイドライン(5)でも基本的な考え方は同じであるがLVAS適応のステップとして、圧補助としてのIABPに加えて流量補助であるPCPSが明瞭に位置づけられている。今日の循環器救急におけるPCPSの普及を考慮した場合、現時点でPCPSからLVASへの移行基準をもう少し明確にしておく必要があると思われる。更に、心原性循環不全に起因した多臓器不全(MOF)に対しても、慢性心不全治療ガイドラインの掲げられた適応除外基準に従えば、回復不能な腎機能障害・肝機能障害、肺うっ血以外の呼吸不全、高度な血液障害、重症感染症はLVASの適応除外となる。しかし、“回復不能”、“高度”、“重症”といった情緒的表現で記載されている臓器不全状態は、本当にLVAS適応除外の基準項目としてしっかりと科学的根拠に基づいているとは言えない。PCPS補助下にある高度心不全症例はしばしば血液透析を必要とするが、LVAS補助に移行(bridge to bridge)することにより



循環不全が改善され1週間~1ヶ月程度で血液透析を離脱する症例は日常的に経験する。ISHLTのRegistry (6)によれば、1982年~2003年に58343例の心臓移植に対して336例の心臓・腎臓同時移植が実施されている。心臓単独移植の50%生存期間が9.5年に対して心臓・腎臓同時移植の50%生存期間は11年であり有意差がないばかりではなく、移植5年以後では心臓・腎臓同時移植群で若干良い生存率を示している。それ故、慢性透析を必要とする症例でもLVAS適応から除外すべきではないと考える。

3. PCPSからLVAS補助移行へのタイミング

心臓移植適応症例で心不全が急性増悪しIABPが無効な場合は、原則的にはPCPSによらず直接LVAS装着すべきである。装着のタイミングは、カテコラミンおよびPDE(拮)阻害薬の初期量が循環が維持できない場合、腎機能・肝機能・呼吸機能の増悪が見られた場合、錯乱状態や認知障害などの意識低下を見た場合は直ちにLVAS装着すべきである。心臓移植適応が明確な症例でPCPS装着が必要となった場合は、臓器不全や出血傾向が進行する前にLVAS装着すべきであり、PCPS補助期間は24時間以内に留めるのが望ましい。2000年~2002年のPCPS研究会全国集計調査結果(7)では、PCPS補助を必要とした劇症型心筋炎の生存率は53%、急性心筋梗塞症の生存率は29%であった。すなわち、劇症型心筋炎の約50%および急性心筋梗塞症の約70%はPCPSでは救命できていない。それ故、PCPS補助を開始した時点で常にLVASの適応を考慮しておく必要がある。教室の過去18年間の急性心筋炎を含めた難治性心不全95例に対するPCPS治療の生存退院率(8)は27%であるが、95%の生存退院例は96時間(4日)以内の補助症例であり、現時点では96時間以内にPCPSより離脱できない症例は出血傾向や多臓器不全を惹起する可能性が極めて高い。もちろん、PCPS装置の進歩で近い将来より安全に長期補助が可能となり、低流量補助症例では溶血などの進行はより緩徐であり長期補助が可能である。溶血などの血液損傷と多臓器不全の進行を回避しより長期の安定した機械的循環補助を行うためにはLVAS補助への移行を出来るだけ早期に決断すべきである。

4. 多臓器不全はLVAS補助によって克服できるか?

(MOF克服のためのLVAS流量)

1992年以降LVAS治療を施行した末期重症心不全症例35例を対象とし、pump flow index (PFI, LVAS装着後2週間の平均pump流量/BSA)を指標として臓器不全からの回復の有無を検討し、更にMOFを克服しながら遠隔期に死亡した10症例についてその死因を検討した(9)。各臓器不全は以下のように定義した。①呼吸不全：酸素投与下に動脈血酸素分圧70 Torr以下の場合。②肝不全：血清総ビリルビン値2 mg/dl以上あるいはALT値 80 IU/L以上。③腎不全：0.5

mL/kg/hour以下の乏尿が6時間以上続く、あるいは血清クレアチニン値 1.8 mg/dl以上。④感染：白血球数 10000 /mm<sup>3</sup>以上あるいはCRP 3 mg/dl以上あるいは臨床的に明らかに感染症状を有する場合とした。臓器不全克服に必要なpump flowの検討: LVAS補助開始前にMOFを合併した20症例の臓器不全は、①呼吸不全：PFI 2.0 L/min/m<sup>2</sup>以上 ②肝障害：PFI 2.5 L/min/m<sup>2</sup>以上 ③腎障害：PFI 2.8 L/min/m<sup>2</sup>以上 ④感染：PFI 3.0 L/min/m<sup>2</sup>以上を維持することによりほぼ脱却しうることがそれぞれ明らかとなった(図3)。感染・臓器不全合併した症例に対するLVAS治療を成功させるためには、3.0 L/min/m<sup>2</sup>以上のポンプの流量が確保される装置を選択するべきである。

5. 実際の臨床上の判断と将来展望

臨床の場でVASを装着すべきか否かの判断は、上記医学的な項目以外に患者を取り巻く家族や社会的条件も十分に検討する必要がある。今日のLVAS治療ではほぼ50%以上の一年生存率が報告されてきたが、本邦における心臓移植到達可能性は10%以下であり、渡航移植を考慮しても移植到達可能性は20%程度と考えられる。また、β遮断薬とACE阻害薬を用いた薬物治療、心臓再同期療法(CRT)心臓再生医療などを駆使した自己心機能回復によるVAS離脱生存も10%程度見込める。しかし、残りの70%の症例にとってLVAS治療は結果的に見て延命治療(destination therapy)として位置づけざるを得ない。LVAS治療の長期予後の改善、QOLの確保が延命治療としてのLVAS適応拡大に不可欠であるが、院内治療を基本とする東洋紡VASではLVAS治療目標に延命治療を位置づけることは困難であろう。少なくとも2年以上の平均生存期間と在宅治療が可能なEVAHEARTやDuraHeart(テルモ社製)などの植込型LVASが保険償還となった暁には、LVAS装着のタイミングは現状よりもはるかに早い時期に実施されるものと予測される。

参考文献

1) Briks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al : Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. N Engl J Med. 2006 ; 355 : 1873-1884  
2) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al : Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1435-43  
3) Long JM, Kfoury AG, Slaughter MS, et al : Long-term destination therapy with the HEartMate XVE left ventricular assist device : Improved outcomes since the REMATCH Study. CHF. 2005 ; 11 : 133-138

4) 慢性心不全治療ガイドライン(班長:松崎益徳). Jpn Cir J.2000 ; 64 (Suppl 4) : 1023-1079  
5) 日本循環器学会急性心不全治療ガイドライン(班長:竹越 襄). Jpn Cir J.2000 ; 64 (Suppl 4) : 1129-1165  
6) ISHLT : THE REGISTRY OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION : TWENTY-SECOND ANNUAL REPORT. J Heart Lung Transplant 2005p ; 24 : 945-982

7) PCPS研究会 : PCPS研究会全国集計調査結果2000-2002. PCPS研究会全国集計, PCPS研究会事務局. 2004  
8) 許 俊鋭 : 重症心筋炎にPCPSを使用するタイミング. 心臓 2002 ; 34 : 771-776  
9) 許 俊鋭 : 心不全における左心補助装置の役割. 循環器科 2005 ; 57 : 287-293

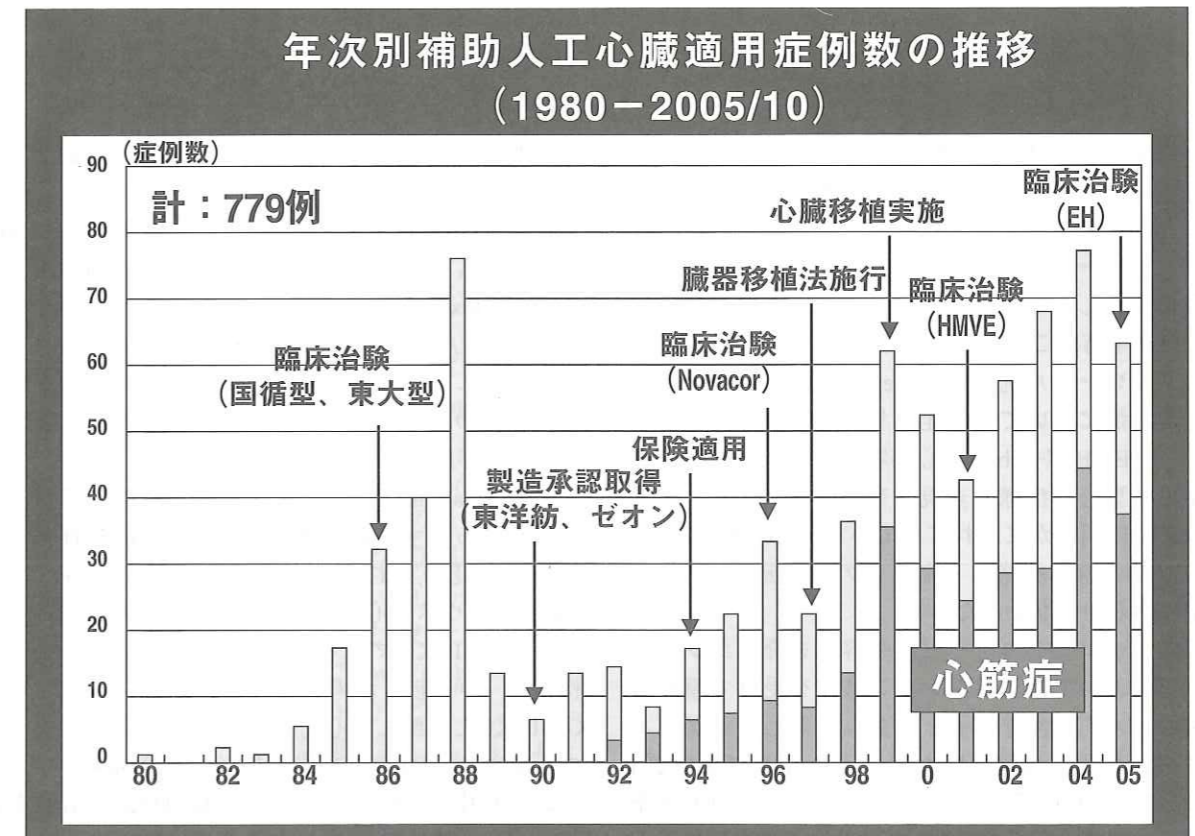


図1: 本邦における年次別補助人工心臓症例数の推移(中谷武嗣: 日本臨床補助人工心臓研究会) 1992年以後心筋症(重症心不全症例)に対する補助人工心臓の適応がはじまり、1997年の臓器移植法施行後に急速に増加し最近では過半数を占めるようになった。

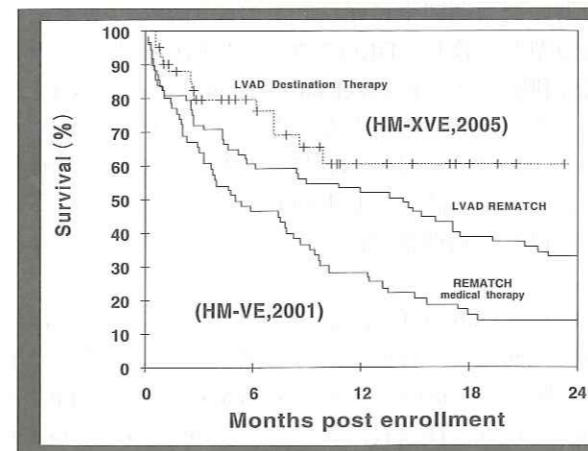


図2: HeartMate VE LVAS および XVE LVAS による Destination Therapy の臨床成績。(文献3より引用)



図3: MOF克服のために必要なLVAS流量(Pump Flow Index=PFI)。(文献9より引用)

## Gabファミリードッキング蛋白質はNeuregulin-1/ErbBシグナル経路を介した心機能維持に必須である

中岡良和<sup>1</sup>、西田圭吾<sup>2</sup>、神谷厚範<sup>3</sup>、大津欣也<sup>4</sup>、廣田久雄<sup>1</sup>、平野俊夫<sup>5</sup>、望月直樹<sup>1</sup>  
 (1国立循環器病センター研究所 循環器形態部、3循環動態機能部  
 2理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターサイトカイン制御研究部  
 4大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学  
 5大阪大学大学院医学系研究科・生命機能研究科 免疫発生学)

### はじめに

心機能維持には心筋細胞におけるさまざまなサイトカインや増殖因子によるシグナル伝達経路が関与することが今までに報告されてきている。その中で特にレセプター型チロシンキナーゼの1つであるErbB受容体を介したシグナル伝達経路が心不全予防に重要な機能を持つことは、①ErbB2受容体に対するヒト化モノクローナル抗体 (Herceptin) を用いた乳癌に対する治療において合併症として心不全が見られること、②ErbB2やErbB4の心筋特異的遺伝子欠損マウスが拡張型心筋症様の表現型を呈することなどからこれまでに明らかにされてきている。しかしながら、そのErbB受容体経路の下流のシグナル伝達に関して詳細は明らかでなかった。

近年、チロシンキナーゼ型受容体を介したシグナル伝達においてはチロシンリン酸化を受けて膜近傍にSH2ドメイン含有分子をリクルートしてシグナル伝達の特異化と増幅に関わる「ドッキング蛋白質」という分子の重要性が報告されている。そのドッキング蛋白質の1つであるGabファミリー蛋白質に我々は注目してノックアウトマウスを用いた機能解析を行い、Neuregulin-1/ErbBシグナル伝達経路の心筋での新たな機能を見出したので報告する。

### 目的

成体心筋でのGabファミリー蛋白質の機能を明らかにするために、心筋細胞特異的Gab1欠損マウス及び心筋細胞特異的Gab1/Gab2二重欠損マウスを作成して検討した。

### 方法及び結果

Gabファミリー蛋白質はほ乳類にはGab1, Gab2, Gab3の3つの分子種が存在し構造的にも類似しており一部の機能を互いに相補することが報告されている。

まずマウス心臓のRNAを用いてRT-PCRを行い、Gab1とGab2が心臓に発現することを確認した。

Gab1遺伝子欠損マウスは胎生致死で心臓と胎盤での発生異常を呈することが既に報告されている。そこで我々はCre-loxPシステムを用いて心筋特異的Gab1欠損マウス (Gab1CKO) を作成した。Gab1の第2エクソンをloxPサイトで挟んだGab1flox遺伝子座を有するGab1flox/floxマウスと $\alpha$ -myosin heavy chain-Creトランスジェニックマウスを交配してGab1CKOを作成した。このマウスはメンデル比に従って出生し、心機能や生存期間に特に異常を呈さなかった。

一方、Gab2遺伝子欠損マウス (Gab2KO) では発生異常は見られず、肥満細胞の脱顆粒と破骨細胞の機能異常が認められることが報告されている。このGab2KOマウスも心機能と生存期間に異常は認めなかった。Gab1CKOマウスの心筋でGab1の欠損をGab2が相補する可能性が考えられたため、Gab2KOをGab1CKOと交配して心筋細胞でGab1/Gab2を二重欠損するマウス (DKO) を作成した。このDKOマウスはメンデル比に従い出生したが、6週以降で有意な心体重比の増加を伴う心拡大と心機能低下を認め、心不全を呈することが心エコー及び心カテーター検査から明らかとなった。また、DKOマウスは約70%が72週の観察期間中に死亡したのに加えて、心不全の表現型と一致してDKOマウスでは胎児型遺伝子の心房性利尿ペプチドやskeletal  $\alpha$ -actinがupregulationされていることも明らかとなった。さらに興味深いことに、DKOマウスは心内膜に局限して弾性繊維と膠原繊維の集積を認め、ヒトの心内膜弾性繊維症に非常に類似した病理組織像を呈することが明らかとなった。

Gab1とGab2が心筋機能維持に関わるシグナル伝達経路を同定する目的で、野生型マウスに麻酔下で下大静脈からLeukemia inhibitory factor, Neuregulin-1 $\beta$  (NRG-1 $\beta$ ), Heparin binding EGF-like growth factor, Epidermal growth factor, Fibroblast growth factor 2, Hepatocyte growth factor, Insulin-like growth factor,

### 総括

我々は心筋細胞特異的Gab1/Gab2欠損マウスの解析を通じて、Gabファミリー蛋白質が心筋でのNeuregulin-1/ErbBシグナルに必須であり、心機能維持に重要な機能をもつことを明らかにした。ヒトの心内膜弾性繊維症や拡張型心筋症とGabファミリー蛋白質との関連性は今まで明らかにされておらず、今後はヒト疾患におけるGabファミリー蛋白質の機能を明らかにすることが必要である。

Platelet derived growth factor-BB, Erthythropoietinなどの増殖因子、サイトカインを注射してGab1及びGab2のチロシンリン酸化を来す因子の検索を行った。その結果、ErbB受容体アゴニストであるNRG-1 $\beta$ が最も強くGab1とGab2のチロシンリン酸化を引き起こすことが明らかとなった。このNRG-1 $\beta$ を野生型、Gab1CKO, Gab2KO, DKOの4系統のマウスに注射してGab1/Gab2の下流のシグナル伝達分子であるextra-cellular signal-regulated kinase (ERK) とprotein kinase B (AKT) の活性化を検討したところ、野生型、Gab1CKO, Gab2KOの3系統ではERKとAKTの活性化が同程度に観察されたがDKOではERKとAKTの活性化がほぼ抑制されていた。よって、成体心筋細胞においてGab1とGab2はNRG-1 $\beta$ /ErbBシグナル経路を介したERK及びAKTの活性化と心機能維持に必須であり、お互いの機能を相補することが明らかとなった。

さらに我々はNRG-1 $\beta$ /ErbB/Gabシグナル経路の下流のターゲット遺伝子を捉えることを目的としてマイクロDNAアレイを用いた検討を行った。NRG-1 $\beta$ を注射した後、野生型マウスで発現誘導されてDKOマウスではその誘導が遮断されている遺伝子を検索した。我々はその中の遺伝子の1つにangiopoietin-1 (Ang1)を見出した。この遺伝子は主要な血管内皮の成熟安定化に関わる因子の1つであり、Ang1遺伝子欠損マウスは血管形成異常と心内膜の発生異常を呈することが報告されている。培養心筋細胞と培養非心筋細胞にNRG-1 $\beta$ で刺激すると、心筋細胞においてのみAng1の遺伝子発現誘導が見られた。心臓組織内の血管異常を検索する目的でvon Willebrand Factorに対する免疫染色を行うと、DKOマウスでは異常に拡大した血管が心臓内に多数観察された。以上より、NRG-1 $\beta$ /ErbB/Gabシグナル経路は心筋細胞自体の機能維持に必須だけでなく、心筋細胞でのAng1の発現誘導を介した心内膜及び心臓組織内の血管内皮の安定化によっても心機能維持に貢献している可能性が示唆された。

## 日本心不全学会2007年度予算書(案)

(2007年4月1日～2008年3月31日)

## &lt;収入の部&gt;

科目	2007年度 予算書	2006年度 予算書	備考
会費収入	13,838,000	12,900,000	
正会員A会費	9,464,000	8,700,000	会費納入率 80%
正会員B会費	174,000	—	58名×3000円
賛助会員会費	4,200,000	4,200,000	21社
セミナー収入	1,000,000	—	
広告掲載料収入	2,200,000	3,000,000	ニュースレター
雑収入	0	0	
当期収入合計(A)	17,038,000	15,900,000	
前期繰越収支差額	11,523,270	9,572,075	2005年度繰越金とした
収入合計(B)	28,561,270	25,472,075	

## &lt;支出の部&gt;

科目	2007年度 予算書	2006年度 予算書	備考
刊行事業費	11,600,000	12,200,000	
JCF購読料(vol.13 No.1-6)	9,000,000	8,500,000	年6冊
JCF・ニュースレター送料	1,000,000	1,500,000	年4回
ニュースレター編集制作費	1,600,000	2,200,000	年4回
学術集会費	700,000	700,000	
予稿集発行負担金	500,000	500,000	
予稿集送料	200,000	200,000	
セミナー費	1,000,000	—	
管理費	3,650,000	3,350,000	
委託費	2,300,000	2,000,000	
ホームページ委託費	200,000	200,000	
会議費	500,000	500,000	
通信費	300,000	300,000	
印刷費	200,000	200,000	
雑費	150,000	150,000	
当期支出合計(C)	16,950,000	16,250,000	
当期収支差額(A-C)	88,000	△ 350,000	
次期繰越収支差額(B-C)	11,611,270	9,222,075	

## 学会カレンダー(2007年)

開催日(2007年)	学会名	会長	所属	会場
2月21日～23日	第37回日本心臓血管外科学会 学術集会	黒澤 博身	東京女子医科大学	京王プラザホテル
4月3日～5日	第104回日本内科学会総会・ 講演会	堀 正二	大阪大学	大阪国際会議場 他
4月6日～8日	第27回日本医学会総会	岸本 忠三	大阪大学 前総長	大阪国際会議場 他
4月11日～13日	第107回日本外科学会定期 学術集会	門田 守人	大阪大学	大阪国際会議場 他
4月25日～27日	第46回日本生体医工学会大会	佐藤 正明	東北大学	仙台国際センター
5月31日～6月2日	第22回日本不整脈学会学術大会	末田泰二郎	広島大学	リーガロイヤルホテル 広島
7月13日～14日	第13回日本心臓リハビリテー ション学会	岸田 浩	日本医科大学	都市センターホテル 他

## 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11年目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。

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。

## ▶ 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。

・正会員A 年会費 10,000円  
・正会員B(コメディカル) 年会費 3,000円  
会費の送金方法につきましては、入会登録後から14日以内に請求書を発行しますので、もよりの郵便局よりお振り込みください。

## ▶ 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。  
※正会員Bは、ニュースレターのみとなります。

## 日本心不全学会 News Letter Vol. 10, No. 4

2007年1月10日発行

編集・発行●日本心不全学会  
〒162-0802 東京都新宿区改代町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 東京都新宿区改代町26-1