

J  
H  
F  
S  
JAPANESE  
HEART  
FAILURE  
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

*News Letter*

Vol.11, No. 2, 2007

発行：2007年7月1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案内について
9	第1回国際心筋症・心不全学会報告
11	〈心不全治療のトピックス〉 心腎(Cardio-renal) 腎心(Reno-Cardiac) 連関(connection/relationship) —心不全を中心に
13	〈心不全研究最前線〉 心臓におけるオートファジーの役割
17	学会カレンダー・入会のご案内

○名誉会員  
北畠 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 石田良雄 石橋 豊 和泉 徹 磯部光章  
磯山正玄 一色高明 伊藤一輔 伊藤隆之 伊藤 宏 伊藤正明 井上 博  
猪又孝元 今泉 勉 岩坂壽二 岩瀬三紀 上嶋健治 上田清悟 上松正明  
白田和生 上床博久 遠藤政夫 大内尉義 大江 透 大木 崇 大草知子  
大久保信司 大津欣也 大塚邦明 大塚知明 大手信之 大西勝也 大森浩二  
大柳光正 岡本 洋 小川研一 小川 聡 小川久雄 落合久夫 加藤法喜 金子 昇  
甲斐久史 加賀谷豊 柿木滋夫 笠貫 宏 梶谷定志 神原啓文 菊池健次郎  
加納達二 川口秀明 川嶋成乃亮 北 徹 北浦 泰 久保田徹 後藤葉一 小西 孝 斎藤能彦 酒井 俊  
岸田 浩 木島祥行 北 徹 楠岡英雄 小玉 誠 是恒之宏 佐々木達哉 島田和幸 世古義規 高橋利之 太崎博美 竹村元三 篤本尚慶 友池仁暢 中村元行 布田伸一 橋本哲男 濱田希臣 廣江道昭 藤田正俊 本田俊弘 松崎益徳 三浦伸一郎 湊口信也 望月正武 柳澤輝行 山本一博 李 鍾大

(50音順、敬称略)

賛助会員一覧 (平成19年7月1日現在、50音順)

<b>あ</b> アステラス製薬株式会社 アストラゼネカ株式会社 アスピオファーマ株式会社 エーザイ株式会社 大塚製薬株式会社	<b>さ</b> 塩野義製薬株式会社	<b>は</b> 帝人ファーマ株式会社	<b>は</b> バイエル薬品株式会社 萬有製薬株式会社 ファイザー株式会社 フクダ電子株式会社
<b>た</b> 第一三共株式会社 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	<b>な</b> 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	<b>ま</b> 日本メジフィジックス株式会社 三菱ウェルファーマ株式会社	

第11回日本心不全学会学術集会

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)

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)

●オンラインによる事前参加登録を受付中!! (URL: www2.convention.co.jp/11jhs)

事前参加登録費: A会員10,000円/B会員3,000円/非会員12,000円/コメディカル・学生・留学生3,000円  
\*抄録集は無料、事前にお送りします。

当日参加登録費: A会員12,000円 \*抄録集は無料、事前にお送りします。  
B会員3,000円/非会員12,000円/コメディカル・学生・留学生3,000円  
\*抄録集は有料(3,000円)、会場にてご購入下さい。

Program at a Glance

9月9日(日)			9月10日(日)		
ポスタービジット			ポスタービジット		
S-1 薬物療法・ 不整脈治療	S-2 新しい 診断・治療	S-3 <コメディカル> 心臓機能 検査値	S-7 急性心不全の 治療	S-8 動物モデル	S-9 メタボリック シンドローム
LS-1 ARB	LS-2 心電図・エコー	LS-3 ARB	LS-4 大規模研究	LS-5 RAA	LS-6 治療
YIA(臨床)	基調講演 2	<CMS> 看護	S-10 心筋症 ガイドライン	S-11 病態生理・ 分子メカニズム	S-12 心不全合併症
基調講演 1	YIA(基礎)		S-13 外科的治療	S-14 薬剤の 基礎的評価	S-15 <症例検討会> ガイドライン
S-4 新しい評価法	S-5 基礎実験に 必要な 解析技術	S-6 <コメディカル> 治療薬	優秀ポスター口述発表		
FS-1 高血圧治療	FS-2 検査法		優秀ポスター口述発表		
Get-together Party@Garden Pool *参加無料			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

■9月9日(日)&lt;第1日目&gt;

9:00~10:00

[ポスター会場] 一般演題(ポスター)ポスタービジット

[口演会場] 一般演題(デジタルポスター)ポスタービジット

\*座長制による口述発表・質疑応答/1日掲示

10:00~12:00

[第1ブース] S-1 心不全の非薬物療法・不整脈治療

座長: 堀 正二(大阪大学)/山口 巖(筑波大学)

S1-1 Effect of Thermal Therapy on Patients with Chronic Heart Failure

木原 貴士(鹿児島大学)

S1-2 Patients with Advanced Heart Failure Need CRT-P or CRT-D?

瀬尾 由広(筑波大学)

S1-3 Role of ICD in Prevention of Sudden Cardiac Death in Heart Failure

庭野 慎一(北里大学)

S1-4 Static Cardiomyoplasty Suppresses Ventricular Dilatation and Dysfunction After Myocardial Infarction in the Rat

川口 章(東海大学)

S1-5 A Novel Strategy of the Surgical Treatment for Severe Heart Failure

澤 芳樹(大阪大学)

[第2ブース] S-2 心不全における新しい診断・治療の探索

座長: 笠貫 宏(東京女子医科大学)/小室 一成(千葉大学)

S2-1 Molecular Imaging in Heart Failure

犬伏 正幸(北海道大学)

S2-2 Exploration of Gene Therapy for Treatment of Heart Failure

池田 安宏(山口大学)

S2-3 G-CSF Therapy for Left Ventricular Remodeling and Heart Failure

高野 博之(千葉大学)

S2-4 Regeneration Therapy for Cardiac Repair by Autologous Human Heart-derived Stem Cells

松原 弘明(京都府立医科大学)

S2-5 Combined Therapy of Mononuclear Cell Transplantation and Left Ventricular Assist Device in End-stage Heart Failure

五條 理志(埼玉医科大学)

[第3ブース] 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

座長: 藤田 正俊(京都大学)/砂川 賢二(九州大学)

S3-1 Cardiac Contractility is Only One of Various Determinants of Hemodynamics

杉町 勝(国立循環器病センター研究所)

S3-2 Evaluation of Cardiac Function in the Clinical Scene

百村 伸一(自治医科大学)

S3-3 Physical Examination and Echocardiography

吉田 清(川崎医科大学)

S3-4 Assessment of Exercise Capacity in Patients with Heart Failure: Cardiopulmonary Exercise Test with Respiratory Gas Analysis

後藤 葉一(国立循環器病センター)

S3-5 Significance of the Endomyocardial Biopsy for Diagnosis of Heart Failure

由谷 親夫(岡山理科大学理学部)

13:00~14:00

[第1ブース] YIA(臨床系)

審査委員長(座長): 小川 聡(慶應義塾大学)

審査委員: 土居 義典(高知医科大学)/鄭 忠和(鹿児島大学)

[第2ブース] 基調講演2(基礎系)

Ghrelin: Physiological Significance and Therapeutic Potential for Heart Failure

座長: 竹下 彰(麻生医療福祉専門学校)

演者: 寒川 賢治(国立循環器病センター研究所)

[第3ブース] CMS 心不全看護の未来像

座長: 徳永 尚美(国立循環器病センター看護部)

CMS-1 心負荷をかけない看護技術の確立

高田幸千子(国立循環器病センター看護部)

CMS-2 確実な行動変容につながる患者指導

大城 弥生(社会保険小倉記念病院看護部)

CMS-3 在院日数短縮を目指した医療連携にあり方

清水 直子(東北厚生年金病院看護部)

14:00~15:00

[第1ブース] 基調講演1(臨床系)

Heart Failure Medicine in Aged Society

座長: 吉川 純一(大阪掖済会病院)

演者: 友池 仁暢(国立循環器病センター)

[第2ブース] YIA(基礎系)

審査委員長(座長): 永井 良三(東京大学)

審査委員: 和泉 徹(北里大学)/筒井 裕之(北海道大学)

15:00~17:00

[第1ブース] 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

座長: 北畠 顕(済美会昭和病院)/藤原 正義(兵庫県立尼崎病院)

S4-1 Comparison of BNP and NT-pro BNP as a Biomarker of Heart Failure

葛本 尚慶(滋賀医科大学)

S4-2 Pentraxin 3, a New Marker for Vascular Inflammation, Predicts Adverse Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure

鈴木 聡(山形大学)

S4-3 Serum Concentrations of Cardiac Troponin (cTn) as a Prognostic Marker

佐藤 幸人(兵庫県立尼崎病院)

S4-4 Cytokine Signaling and its Clinical Implications in Heart Failure

藤尾 慈(大阪大学)

- S4-5 Echo Doppler Assessment of Left Ventricular Global and Regional Function  
増山 理(兵庫医科大学)
- S4-6 Evaluation of the Left Atrial Degeneration Using Integrated Backscatter Transesophageal Echocardiography  
久保田知希(岐阜大学)
- S4-7 Assessment of Cardiac Adrenergic Drive with I-123 MIBG Imaging in Patients with Heart Failure: Application to the Decision-making and Evaluation of Beta-blocker Therapy  
石田 良雄(国立循環器病センター)

[第2ブース] S-5 心不全研究の基礎実験に必要な解析技術

座長: 南野 直人(国立循環器病センター研究所) / 倉林 正彦(群馬大学)

- S5-1 Development of Tissue- and Time-specific Gene Knockout in Mice  
酒井 俊(筑波大学)
- S5-2 Pathomorphology of Myocardium in Heart Failure  
寺崎 文生(大阪医科大学)
- S5-3 Noncoding RNAs, Emerging Roles in the Regulation of Cardiac Gene Expression  
新井 昌史(群馬大学)
- S5-4 SNP Analysis  
田中 敏博(理化学研究所)
- S5-6 Peptidome Analysis of Cardiovascular Tissue and Cells  
南野 直人(国立循環器病センター研究所)
- S5-7 Use of DNA Microarray for Cardiovascular Basic Research  
朝倉 正紀(国立循環器病センター)

[第3ブース] 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

座長: 磯部 光章(東京医科歯科大学) / 筒井 裕之(北海道大学)

- S6-1 Values and Possible Hazards of Diuretics in Treatment of Chronic Heart Failure  
増山 理(兵庫医科大学)
- S6-2 Chymase Inhibitor in the Treatment of Heart Failure  
浦田 秀則(福岡大学)
- S6-3 Significance of Aldosterone Receptor Blockade in Heart Failure  
吉村 道博(東京慈恵会医科大学)
- S6-4 Beta-blocker Therapy for Chronic Heart Failure in Japan  
川名 正敏(東京女子医科大学)
- S6-5 A Role of Unloading Therapy in Chronic Heart Failure  
横田 充弘(愛知学院大学歯学部)
- S6-6 Class III Antiarrhythmic Drugs in the Treatment of Heart Failure  
鎌倉 史郎(国立循環器病センター)

■9月10日(月)<第2日目>

9:00~10:00

[ポスター会場] 一般演題(ポスター)ポスタービジット

[口演会場] 一般演題(デジタルポスター)ポスタービジット

\*座長制による口述発表・質疑応答 / 1日掲示

10:00~12:00

[第1ブース] S-7 急性心不全の治療

座長: 和泉 徹(北里大学) / 今泉 勉(久留米大学)

- S7-1 Impact of Early Initiation of Inotropic Agents on Long-term Outcomes in Acute Heart Failure Syndromes: Role of PDEIII Inhibitors  
梶本 克也(東京女子医科大学)
- S7-2 Does ANP for Acute Heart Failure Improved Long Term Prognosis?  
平光 伸也(藤田保健衛生大学)
- S7-3 Management by Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Decompensated Heart Failure  
佐藤 直樹(日本医科大学)

S7-4 The Therapeutic Strategy for Acute Heart Failure: From the View Point of Renal Protection  
大内田昌直(久留米大学)

- S7-5 Characteristics of Balance Function in Heart Failure Patients Undergoing a Phase I Cardiac Rehabilitation  
増田 卓(北里大学医療衛生学部)

[第2ブース] S-8 心不全研究の基礎実験に必要な動物モデル

座長: 澤 芳樹(大阪大学) / 北風 政史(国立循環器病センター)

- S8-1 The Mouse Model of MI is of Particular Relevance in Studies of Post-MI CHF  
葭山 稔(大阪市立大学)
- S8-2 Zebrafish, as an Optimal Animal Model for the Investigation and Exploration of Cardiovascular Disease Related Genes  
山崎 悟(国立循環器病センター)
- S8-3 Experimental Rat Models of Chronic Heart Failure  
絹川真太郎(北海道大学)
- S8-4 Canine Heart Failure Model  
浅沼 博司(近畿大学)
- S8-5 Heart Failure Models of Large Animals for Preclinical Trial of Myocardial Regeneration Therapy  
福井 伸哉(大阪大学)

[第3ブース] 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

座長: 菱田 仁(藤田保健衛生大学) / 松崎 益徳(山口大学)

- S9-1 Role of Metabolic Syndrome in the Pathogenesis of Chronic Heart Failure  
下川 宏明(東北大学)
- S9-2 Lipid Disorder and Heart Failure  
野出 孝一(佐賀大学)
- S9-3 Morning Hypertension and Hypertensive Heart Disease  
菊尾 七臣(自治医科大学)
- S9-4 Impact of Impaired Glucose Tolerance and Diabetes Mellitus on Heart Failure  
筒井 裕之(北海道大学)

13:00~15:00

[第1ブース] S-10 心筋症:新たなガイドラインに向けて

座長: 鄭 忠和(鹿児島大学) / 永井 良三(東京大学)

- S10-1 Cardiomyopathies and Myocarditis  
松森 昭(京都大学)
- S10-2 Genomic Analysis of Cardiomyopathies  
森田 啓行(東京大学)
- S10-3 Potential Role of AT1 Receptor Blocker in Treatment of Cardiomyopathy  
光山 勝慶(熊本大学)

## S10-4 Cardiac Fabry Disease: Diagnosis, Clinical Manifestations and Management

竹中 俊宏(鹿児島大学)

## S10-5 Recent Advancement of Transthoracic Doppler Echocardiography in Noninvasive Assessment of Cardiac Function and Coronary Circulation in Cardiomyopathies

穂積 健之(大阪市立大学)

## S10-6 Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with Dilated Cardiomyopathy: Results from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)

筒井 裕之(北海道大学)

## [第2ブース] S-11 心不全における分子メカニズムの解明

座長: 土居 義典(高知大学)/福田 恵一(慶應義塾大学)

## S11-1 Neurohumoral Aspects of Heart Failure Development

斎藤 能彦(奈良県立医科大学)

## S11-2 Functional and Molecular Basis for Vagal Nerve Stimulation Therapy for Acute Myocardial Ischemia and Chronic Heart Failure

Katare Rajesh(高知大学)

## S11-3 Dysregulation of PGC-1 Contributes to the Energy Disturbance in the Heart Failure

佐野 元昭(慶應義塾大学)

## S11-4 Regulation of Gene Expressions by Epigenetic Gene Modification in Heart Failure

高島 成二(大阪大学保健センター)

## S11-5 Autophagy in Heart Failure: Friend or Foe?

赤澤 宏(千葉大学)

## S11-6 Calcium Handling Abnormality in Heart Failure

矢野 雅文(山口大学)

## [第3ブース] S-12 心不全合併症の治療とマネジメント

座長: 横山 光宏(神戸大学)/井上 博(富山医科薬科大学)

## S12-1 Treatment of Supraventricular Tachyarrhythmias in Patients with Acutely Decompensated Congestive Heart Failure: A Retrospective Analysis of the Effect of Amiodarone

奥村 謙(弘前大学)

## S12-2 Management of Ventricular Arrhythmias in Heart Failure

鎌倉 史郎(国立循環器病センター)

## S12-3 Management of Ischemic Cardiomyopathy

百村 伸一(自治医科大学)

## S12-4 Management of Patients with Renal Dysfunction

伊藤 貞嘉(東北大学)

## S12-5 Management of Central Sleep Apnea Syndrome in Patients with Heart Failure: Theoretical Considerations and Clinical Application

麻野井英次(射水市民病院)

15:00~17:00

## [第1ブース] S-13 心不全の外科的治療

座長: 松田 暉(兵庫医科大学)/米田 正始(京都大学)

## S13-1 Strategy and Pitfalls of Overlapping Ventriculoplasty with Papillary Muscles Approximation/Suspension for Dilated Cardiomyopathy

松居 喜郎(北海道大学)

## S13-2 Future Prospective Strategy for End-stage Heart Failure: Learned from Left Ventricular Restoration

野村 文一(葉山ハートセンター)

## S13-3 100% 1.5 Year Survival with Complete Pulsatile High Flow Circulatory Support was Achieved in Japanese Feasibility Study of Implantable Centrifugal LVAD "EVAHEART"

山崎 健二(東京女子医科大学)

## S13-4 Improving Results of Mechanical Circulatory Assist Device Therapy by Multidisciplinary Approach

松宮 護郎(大阪大学)

## S13-5 Present Status of Heart Transplantation in Japan

中谷 武嗣(国立循環器病センター)

## S13-6 Recipient Conditioning in Cell Transplantation for Cardiac Resurrection

五條 理志(埼玉医科大学)

## [第2ブース] S-14 心不全における薬剤の基礎的評価

座長: 白土 邦男(仁明会齋藤病院)/大江 透(岡山大学)

## S14-1 Urate Lowering Agents in Chronic Heart Failure

久留 一郎(鳥取大学)

## S14-2 Anti-hyperlipidemic Agents in the Treatment of Heart Failure: Experimental and Clinical Considerations

山下 智也(神戸大学)

## S14-3 Roles of Renin-Angiotensin System in the Pathogenesis of Heart Failure

佐田 政隆(東京大学)

## S14-4 Cardiogenic Agents: Mechanisms and Characteristics of Action

遠藤 政夫(山形大学)

## S14-5 Anti-oxidative Properties of Beta-blockers in Isolated Cardiac Myocytes

中村 一文(岡山大学)

## S14-6 Erythropoietin-mediated Signaling in the Heart as a Potential Therapeutic Target in Chronic Heart Failure

加賀谷 豊(東北大学)

## [第3ブース] S-15 症例検討(ガイドラインの内と外と)

座長: 猪又 孝元(北里大学)/安村 良男(国立病院機構大阪医療センター)

## S15-1 A Difficult-to-manage Case of Heart Failure Complicated by Renal Failure

桃原 哲也(榊原記念病院)

## S15-2 A Case of Inferior Myocardial Infarction Complicated with Severe Right Ventricular Dysfunction and Cardiogenic Shock Because of the Occlusion of Large Right Ventricular Branch After Stent Deployment

井上 耕一(桜橋渡辺病院)

## S15-3 Acute Heart Failure Due to Ischemic Cardiomyopathy Accompanied with Severe Left Ventricular Dysfunction: A Case Report

篠田 幸紀(国立病院機構大阪医療センター)

## S15-4 A Case Difficult in the Treatment of Acute Heart Failure with Hyperthyroidism After Stevens-Johnson Syndrome

山元 博義(国立病院機構大阪医療センター)

コメンテーター: 佐藤 直樹(日本医科大学)/笠原 正登(京都大学)/

大手 信之(名古屋市立大学)/夜久 均(京都府立医科大学)

モーニングセミナー(MS)・ランチョンセミナー(LS)・ファイアサイドセミナー(FS)

■9月9日(日)<第1日目>

12:00~13:00 LS-1 ARBと心房細動・心不全
LS-2 心電図・心エコーの見方
LS-3 メタボリックシンドロームとARB

18:00~19:30 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

■9月10日(月)<第2日目>

7:30~8:15 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 慢性心不全の治療法(1):CRTDとその展開
MS-3 心不全症状の見方、利尿薬の使い方

8:15~9:00 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

12:00~13:00 LS-4 わが国における大規模研究
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

事前参加登録についてのご案内

○事前参加登録期間: 2007年3月15日(木)~8月10日(金)

○事前参加登録費:

- A会員(医師) 10,000円(当日 12,000円)※いずれも抄録集は無料
B会員(コメディカル) 3,000円 ※抄録集は無料(当日 3,000円/抄録集は有料(3,000円))
非会員 12,000円 ※抄録集は無料(当日 12,000円/抄録集は有料(3,000円))
コメディカル・学生(大学院生は除く)・留学生 3,000円 ※抄録集は無料(当日 3,000円/抄録集は有料(3,000円))

※事前参加を申し込まれた学生の方は、会期当日、学生証を受付にご提示下さい。

○登録方法: オンラインのみ

○参加費支払い方法: オンラインカード決済のみ

○事前参加登録証の発行: 2007年8月末日までにバーコードカード・領収証を郵送

○事前参加登録のキャンセル: 原則として不可

※ご応募いただいた演題が採択されなかった場合に限りお受けいたします。

2007年8月10日(金)までにお申し出下さい。

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
事前参加登録事務局 TEL 03-3508-1251/FAX 03-5283-5952/E-mail 11jhfs@convention.co.jp
(受付時間:平日10:00~17:30)

第1回国際心筋症・心不全学会報告

会長 松森 昭
(京都大学大学院医学研究科循環器内科学)

平成19年3月10日から13日、国立京都国際会館にて第1回国際心筋症・心不全学会を開催し、成功裏に終えることができました。御参加、御支援戴きました皆様方に厚く御礼申し上げます。

2005年、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)が設立され、本学術集会は、第1回の

記念集会として開催されました。

ISCHFは、世界心臓連合(WHF)により正式に承認された学会であり、本学術集会には世界心臓連合理事長、前理事長、学術委員長、アメリカ心不全学会理事長、アメリカ心不全学会学術集会会長、アメリカ心不全学会誌編集長、ヨーロッパ心不全学会誌編集長、心臓血管薬物治療学会理事長、世界心臓学会2002および2008の会長をはじめとし、心不全・心筋症研究の多数の権威の参加を戴きました(表1)。また、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行われました。本学術集会では、心筋症と心不全の病因・病態・診

表1 主な招待者

Table with 2 columns listing invited speakers and their titles. Includes names like Dr. Shahrar A. Sheikh, Dr. Horacio J. Faella, Dr. Sidney C. Smith, Jr., etc.

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ました。

特別講演は、WHF理事長であるパキスタンのShahryar Sheikh 先生による「Challenges Ahead」の講演が行われ、また、9つのシンポジウムのほか、一般演題は約100演題がポスター発表されました。登録者260名のうち半数以上は外国人であり、アメリカ合衆国、アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、チリ、中国、ドイツ、インド、インドネシア、韓国、ニュージーランド、パキスタン、ポーランド、ルーマニア、ロシア、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、タイ、トルコ、イギリスなど25ヶ国から多くの参加を得た国際色豊かな学会となりました。日本からは、山口徹日本循環器学会理事長をはじめ、多数の理事の先生方の参加を得、また、日本心不全学会の歴代の理事長、心筋症研究班の歴代の班長の大多数が参加して下さいました。会議では活発な討論が行われましたが、和気藹々とした雰囲気の中で行われました。

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。今後諸先生方の御支援を賜り発展させていきたいと考えておりますので、何卒よろしくごお願い申し上げます。

なお、ISCHFの学術集会(ICCHF)は、今後、毎年開催することとなり、第2回はPeter Liu会長のもと、2008年6月12-14日、カナダのトロントで開催することとなっております。トロントはナイアガラ瀑布観光の拠点でもある大変美しい街ですので、多数の日本の先生方の御参加をお待ちしております。

写真4 記念写真



写真1 ISCHF設立メンバー  
左からLiu先生(次期理事長)、筆者(理事長)、Maisch先生(事務局長)、Towbin先生(副理事長)、McKenna先生(財務理事)

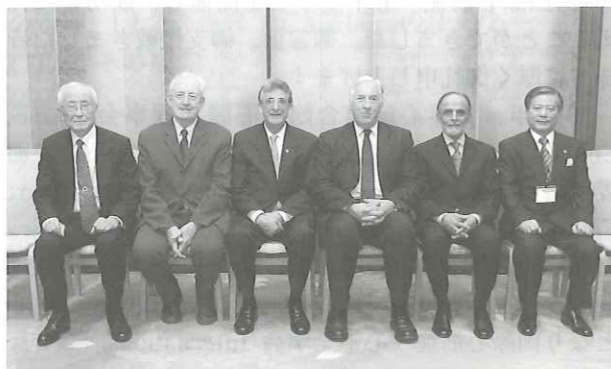


写真2 WHF 歴代理事長と筆者  
左から河合先生、Bayes de Luna先生、Maranhao先生、Pool-Wilson先生、Sheikh先生、筆者(WHF事務局長)



写真3 国際色豊かなポスターセッション

心不全治療のトピックス

# 心腎(Cardio-renal)腎心(Reno-Cardiac) 連関(connection/relationship) — 心不全を中心に

北海道循環器病院 理事  
旭川医科大学 名誉教授  
菊池 健次郎

心不全の病態形成には腎血行動態や自律神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系、心房性/脳性ナトリウム利尿ペプチド(ANP/BNP)、バソプレシン、カリクレイン・キニン(KK)、NO、ドパミン系などの異常を介する体液・電解質・酸塩基平衡異常、酸化ストレスの増大が大きく寄与することが知られている。すなわち、左室収縮能の低下に起因する心拍出量の低下は頸動脈洞や大動脈弓部に存在する圧受容体を介して交感神経活動の増大、交感神経β受容体刺激に由来する傍系球体装置からのレニン分泌増加、そしてRAA系亢進をもたらす。これらは腎血管(輸出・輸入細動脈を含む)収縮、腎血流量(RBF)、糸球体濾過値(GFR)の低下、とくに糸球体輸出細動脈優位の血管収縮によるGFR/RBF=Filtration Fraction (FF)の増大をもたらす。つまり、GFR(尿生成)の低下は極力抑え、輸出細動脈側血流の減少→近位尿細管周囲毛細血管の静水圧低下・膠質浸透圧増加→近位尿細管でのNa・水再吸収亢進が生じる。RA系亢進や近位尿細管でのドパミン産生低下もこの病態を助長する。また、アルドステロン産生増加は皮質部集合管でのNa・水再吸収・K・Mg排泄を増大させ、RA系亢進を介するバソプレシンの分泌増加は集合管での水再吸収を亢進させる。これら腎におけるNa・水排泄減少は、血漿量・細胞外液量増大→静脈還流量増加→左室前負荷増大→心拍出量減少の補完といった代償機転とされている。ANP/BNPの分泌増加は、腎血行動態の改善やアルドステロン分泌抑制などを介して心不全時の腎、Na、水排泄低下、K・Mg排泄亢進を緩和する方向に作用する。しかし、ANP/BNPの効果を凌駕してこの腎における代償機転が過度になると肺や、肝、腎などの腹腔内臓器のうっ血、下肢の浮腫などが出現する。腎のうっ血は腎血行動態をさらに悪化させる。従って、心不全の進展によるRBF、GFRの低下度が大きくなる、あるいは基礎病態に慢性腎臓病(CKD)があり腎機能の潜在性/顕在性低下がある場合には腎における機転が過度となり、心不全の病態・予後悪化につながると考えられる。さらに、心不全における交感神経系、RAA系の活性亢進は酸化ストレス増大、心筋肥大・心筋間質や血管壁、腎間質の繊維化、血管内

皮障害、イオンチャンネル異常といった心血管系の解剖学および電気的リモデリングや腎糸球体硬化の進展に大きく寄与し、悪循環を形成、心不全の予後を悪化させる。事実、心不全に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、アルドステロン受容体拮抗薬などのRAA系抑制薬やβ遮断薬の投与が前述した悪循環を断ち予後を改善させることが多くの大規模臨床試験で明示されている。一方、心血管事故と腎機能との関係については、最近の疫学的研究や大規模臨床試験のサブ解析の結果から、estimated GFR:eGFR(蓄尿をしないで血清クレアチニン値と年齢、性別から推算されたGFR; Modification of Diet in Renal Disease: MDRDの推算式が用いられることが多い)の低下やCKDの存在が、他の背景因子を補正しても心血管事故の独立した予測因子であることが明示され、心腎/腎心連関として注目を集めている。疫学研究では、フラミンガム研究<sup>1)</sup>では尿蛋白(-)群、尿蛋白(±)群、尿蛋白(1+~4+)群で生存率が尿蛋白の増加に伴い有意に低下すること、PREVENT研究<sup>2)</sup>では40,548名の一般住民の尿中アルブミン値(2mg/gCr以上)と心血管死との間に有意な正の相関がみられること、Health-plan databases<sup>3)</sup>(112万人、平均年齢52歳、平均追跡間2.84年間)によると、心不全を含む心血管事故発症率はeGFR>60ml/min/1.73m<sup>2</sup>に比し、45-59ml/min,30-44ml/min,15-29ml/min,<15ml/min未満とeGFRが低下するのに伴い事故発症率が指数関数的に増加することが報告されている。日本の疫学研究でも久山町研究の12年間の観察で、CKD(MDRDのeGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>、日本腎臓学会推奨式によるeGFR<53ml/min/1.73m<sup>2</sup>)を有する住民はこれを有さない住民に比し、心血管疾患の累積発症率は男女とも約3倍高いことが示されている<sup>4)</sup>。大規模臨床試験のサブ解析では、左室肥大を伴う高血圧を対象としたLIFE研究<sup>5)</sup>において心血管死を含む主要複合エンドポイント発症率はベースラインの尿中アルブミン/クレアチニン(mg/mmol)比と正相関することが示されている。また、左室機能障害あるいは心不全を合併した心筋梗塞患者の心血管事故をACEIのカプトプリル、ARBのバルサルタン、および

両者の併用で比較したVALIANTのサブ解析<sup>6)</sup>では3年間の心不全を含めた累積心血管事故発生率はeGFR>75ml/min/1.73m<sup>2</sup>が最も低く、60~74.9、45.0~59.9、<45.0ml/min/1.73m<sup>2</sup>とeGFRの低下に伴い事故発生率は指数関数的に増加することが明示されている。加えて、冠動脈バイパス術を受けた患者(n=2067、平均年齢66歳)の平均2.3年間の生存率とeGFRとの関係を検討した成績<sup>7)</sup>では、eGFR≥75、60~74ml/min/1.73m<sup>2</sup>の2群の生存率はほぼ同程度に良好であるが、eGFR<60、とくにeGFR<45/ml/min/1.73m<sup>2</sup>群の生存率は著しく低く80%を下回ることが報告されている。心不全と冠動脈疾患を合併した女性(n=702)を平均5.8年追跡したHERSにおける死亡予測因子の検討では、死亡への寄与度はeGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>が27.5と最も高く、糖尿病合併の21、70歳以上の高齢者の19、NYHAクラス(Ⅲ、Ⅳ)を凌ぐことが指摘されている。慢性心不全患者(n=7599)に対するARBカンデサルタンの効果を検討したCHARM研究(血清クレアチニン3mg/dl未満を対象)のサブ解析でベースラインのeGFRが計測できた2680名における総死亡、心血管死および心不全の増悪による入院のリスクとeGFRの関係が分析された<sup>8)</sup>。その結果、ベースラインの臨床背景を補正したリスクのHazard ratioは45≤eGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>:1.54(P<0.001)、eGFR<45ml/min/1.73m<sup>2</sup>:1.86(P<0.001)であり、左室駆出率≤40%、>40%のいかんを問わずeGFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>が慢性心不全患者の独立した予後予測因子であることが明らかにされた。さらに、CKDでは腎機能の低下とともに腎でのerythropoietinの産生低下とも関連した貧血(腎性貧血)が生じるが、この貧血の存在が心不全患者<sup>9)</sup> <sup>10)</sup>や冠動脈インターベンション施行例の死亡のリスク<sup>11)</sup>の独立した因子であることが提示され、Cardio-Renal-Anemia(CRA) syndrome(心腎貧血症候群)と呼ばれている。

これまで循環器内科医・外科医は微量アルブミン尿を含めた軽度のCKDへの配慮は十分とはいえない状況にあったと考えられる。本稿で述べた心腎/腎心関連に腎臓内科医、循環器専門医はもとより一般内科医、プライマリーケア医が関心を持ち、かつ、相互に連携し合いCKDの基準となる日本人(アジア人)のeGFR値の設定やこの領域のエビデンスの創出に尽力することが望まれる。

## 参考文献

- 1) Culleton BF, et al. Proteinuria as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in older people: a prospective study. *Am J Med* 2000; 109:1-8.
- 2) Hillege HL, PREVEND Study Group, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-82.
- 3) Go AS, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-305.
- 4) Ninomiya K, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int.* 2005 Jul; 68(1):228-36.
- 5) Ibsen H, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22:1805-11.
- 6) Anaavekar NS, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351(13):1285-95.
- 7) Hillis GS, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation*. 2006; 113(8):1056-62.
- 8) Hillege HL, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113(5):671-8.
- 9) Gilbertson DT, et al. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(12):3736-41.
- 10) Pisoni RL, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(1):94-111.
- 11) Gurm HS, et al. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *Am J Cardiol* 2004; 93(9):1176-8.

## 心不全研究最前線

# 心臓におけるオートファジーの役割

松井 裕<sup>1)</sup>、高木弘光<sup>2)</sup>、佐渡島純一<sup>3)</sup>

1 北海道大学遺伝子制御研究所マトリックスメディスン研究部門

2 アスピオファーマ株式会社生物医学研究所

3 Department of Cell Biology and Molecular Medicine, UMDNJ, New Jersey Medical School, U.S.A.

## はじめに

オートファジー(自食作用)は細胞内の非選択的で大規模な蛋白分解過程である。オートファジーは基底レベルでも起きているが、栄養飢餓などのストレスにより更に誘導される<sup>1)</sup>。オートファジーにより、細胞は自身の細胞質、長寿命蛋白や、オルガネラを分解し、アミノ酸や遊離脂肪酸を産生し、蛋白合成やミトコンドリアのATP産生などに再利用する<sup>2)</sup>。オートファジーを起こせないと、多くの器官で細胞が死滅する<sup>3)</sup>。更に、オートファジーはダメージを受けたオルガネラやアポトーシス細胞の除去にも必要である<sup>4)</sup>。このような細胞保護的な働きの中で、オートファジーはある条件下ではプログラムされた細胞死を引き起こすことも報告されている<sup>5)</sup>。このようにオートファジーは細胞の生死に関して二面性を持つことが示唆されているが、心臓においてオートファジーが生存に働き有益なのか、あるいは細胞死を引き起こし有害なのかは今なお不明な点が多い。

本稿では、最近の我々の研究結果を含め、現在までに報告されている心臓におけるオートファジーの役割について概説した。

## オートファジー研究の変遷

オートファジーの存在は1960年代より報告されていたが、その評価法として電子顕微鏡による観察が必須であり容易ではなかったこと、関連する遺伝子や蛋白が明らかでなかったことなどから、その直接的な意義については長らく不明であった。しかし、最近の酵母を用いた一連の研究によるオートファジーに関連する分子群及び分子装置の発見、またオートファジーのモニター方法の確立などの研究成果を元に機能解析がすすみ、その多様で重要な役割が明らかになってきた<sup>6)</sup> <sup>7)</sup>。現在まで、オートファジーは飢餓状態において著明に亢進し、蛋白質の分解を促進し、アミノ酸として再利用されること、この際のアミノ酸は蛋白の再合成及びエネルギー産生に使用されること、また、飢餓状態以

外の通常状態でも低いレベルで起こっており、日常的な細胞内浄化作用として重要な役割を担っていることが報告されている<sup>8)</sup>。更に、caspase阻害剤投与やbax/bak double KO細胞などアポトーシスが起きにくい条件においては、オートファジーによる細胞死が起きることなどが報告され、オートファジーが細胞の生と死の両方に関与する重要な経路であることが示されている<sup>4)</sup> <sup>9)</sup>。これらのオートファジー研究の進展と共に、心臓におけるオートファジーの役割の検討も続々と行われてきている。

## 心臓におけるオートファジーの役割

オートファジーが心臓で活性化するという報告は1970年代にさかのぼる<sup>10)</sup>。その後、ヒト不全心でのオートファジーの活性化を示す報告がなされ、特に不全心でオートファゴソームを伴った心筋細胞死の増加が観察されることから、心筋細胞死に対するオートファジーの役割が示唆されるようになった<sup>10)</sup>。更に最近の分子生物学的評価法及び手法の進歩により、心臓におけるオートファジーの直接的な意義の検討が行われてきている。

現在までに報告された心臓におけるオートファジーの役割の検討の一覧を示す(表1)。初代培養心筋細胞やcell lineを用いたin vitroの検討から、マウスやハムスターの心臓を用いたin vivoの検討まで様々な研究が報告されているが、オートファジーの二面性を現わすように、オートファジーが細胞の生存に対しprotectiveに働くという報告と、逆にdetrimentalに働くという報告に分かれる。これらの結果の違いは、使用している細胞、動物モデル、ストレスの違いなど実験系の違い、対象とする分子の違い、などにも起因すると思われる。また、特異的にオートファジーを抑制することが困難であり、現在まで広く用いられている3MAというオートファジー抑制剤もオートファジー以外の効果も報告されていること、更に以前よりも進歩したとはいえオートファゴソームの蓄積が見られてもライソゾームの機能の低下が見られる場合はオート



表1

Authors	Cells/Animals	Models	Interventions	Autophagy	Effects of interventions	Autophagy is...
Hamacher-Bradyら24	HL-1 cells	hypoxia/reoxygenation	beclin1 knock down	down	detrimental	protective
			beclin1 mutant	down	detrimental	protective
			dominant negative Atg5	down	detrimental	protective
Hamacher-Bradyら25	HL-1 cells	Bnip3 transgene	beclin1	up	protective	protective
			ATG5	up	protective	protective
			dominant negative Atg5	down	detrimental	protective
Dosenkoら26	neonatal cardiac myocytes	hypoxia/reoxygenation	3-MA	down	detrimental	protective
Tanakaら27	mice heart		LAMP-2 KO	down	detrimental	protective
Kumaら14	mice heart	neonatal starvation	ATG5 KO	down	detrimental	protective
Yanら17	pig heart	chronic ischemia	repetitive ischemia	up	protective	protective
Nakaiら15	mice heart	transverse aortic constriction	conditional ATG5 KO	down	detrimental	protective
	neonatal cardiac myocytes		ATG7 knock down	down	detrimental	protective
著者ら18	neonatal cardiac myocytes	glucose deprivation	3-MA	down	detrimental	protective
	mice heart	ischemia	dominant negative AMPK	down	detrimental	protective
	mice heart	ischemia/reperfusion	beclin1 +/- knock out	down	protective	detrimental
Valentimら28	neonatal cardiac myocytes	hypoxia/reoxygenation	3-MA	down	protective	detrimental
			beclin1 knock down	down	protective	detrimental
		hypoxia	3-MA	down	protective	detrimental
	adult cardiac myocytes	hypoxia/reoxygenation	3-MA	down	protective	detrimental
			beclin1 knock down	down	protective	detrimental
		hypoxia	3-MA	down	protective	detrimental
			beclin1 knock down	down	protective	detrimental
Akiら29	H9c2 cells	glucose deprivation	3-MA	down	protective	detrimental
Miyataら13	hamster heart	spontaneous heart failure	G-CSF	down	protective	detrimental
Akazawaら12	mice heart	diphtheria toxin receptor transgenic	diphtheria toxin	up	detrimental	detrimental

ファジーが亢進しているとは言えない場合もあり、オートファジーの評価自体も依然容易ではないことなども問題である<sup>(11)</sup>。

In vivoの心不全モデルでの検討として、diphtheria toxin receptorのtransgenic miceにdiphtheria toxinを投与することにより、autophagic vacuolesの増加を伴う心不全を認めること、またこのモデルではアポトーシスの増加は認めなかったことが報告された<sup>(12)</sup>。またDCMモデルハムスターでautophagic vacuolesの増加を伴う心筋細胞死と心不全を呈し、G-CSF投与によりautophagic vacuolesの減少と心機能の悪化の抑制が認められたことが報告された<sup>(13)</sup>。これらの報告により、少なくともある原因で発症する心不全においては、オートファジーによる心筋細胞死がその一因であることが示された。

一方、新生時期の飢餓状態における心臓などでオートファジーが著明に亢進し、Atg5のKOマウスではアミノ酸の濃度の低下とエネルギーの欠乏の徴候を示し

死亡することから、オートファジーの蛋白分解によるアミノ酸の産生が特に心臓におけるエネルギーのホメオスタシス維持を可能にし、新生時期の飢餓状態での生存に重要な役割を果たしていることが報告された<sup>(14)</sup>。

更に最近、心臓特異的にオートファジーを抑制するAtg5のコンディショナルKOマウスが作製され、これらのマウスでは定常状態のオートファジーが抑制された結果、心筋細胞のアポトーシスの亢進が認められ、心拡大、心機能低下を伴う心不全をきたすこと、また、横行大動脈縮窄圧負荷肥大心モデルでもKOマウスでは著明な心拡大と心機能低下、心不全を呈することが示された。すなわち、基底レベル、及び圧負荷時の心臓におけるオートファジーが、細胞保護的に働くことを報告している。これらの結果は基底レベルのオートファジーが心臓において不要になった蛋白を浄化すると共に、圧負荷などの病的負荷時にも心保護的に働くことを示唆する報告で意義深い<sup>(15)</sup>。

虚血、再灌流傷害におけるオートファジーの役割

オートファジーは飢餓における適応反応であると考えられるが、心臓における虚血状態は栄養及び酸素供給が突然途絶えた究極の飢餓状態とも考えられるため、その意義については古くから検討がなされており、1980年にDeckerらは低酸素時に心臓でオートファジーが亢進し、再酸素化で更に増強することを報告している<sup>(16)</sup>。

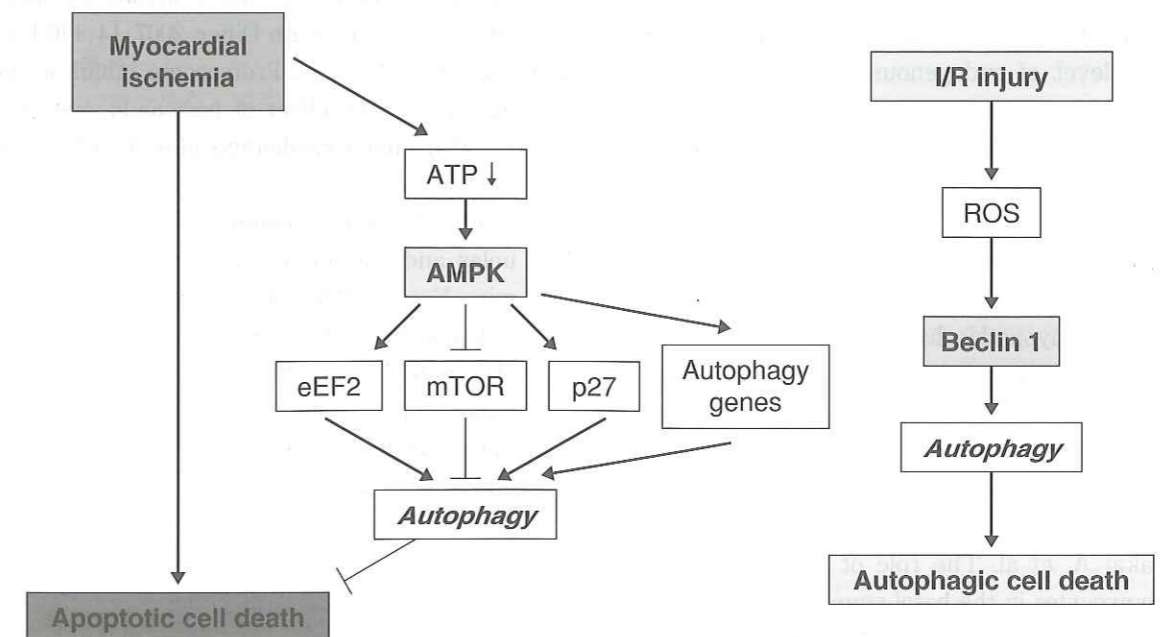
我々はブタ冠動脈の狭窄、再灌流を繰り返す慢性虚血モデルにおいて、オートファジーが亢進することを報告した。更にこのモデルでは、アポトーシスが少ない領域でオートファジーが亢進していたことから、オートファジーはアポトーシスを抑制し、心筋保護的に働くことが示唆された<sup>(17)</sup>。また、培養心筋細胞を用いてオートファジーが誘導される条件を検討し、培養液から糖を除去した時にAMPKの活性化と共にオートファジーが亢進し、活性化したAMPKを阻害剤やDN-AMPKを用いて阻害すると、オートファジーが抑制され、細胞死が増加することを確認した。更にマウスの心臓において、虚血時にはAMPKの活性化を伴うオートファジーの亢進が伴うこと、DN-AMPKを過剰発現させたマウスでは虚血時のオートファジーの亢進が抑制され梗塞面積が増加すること、一方虚血再灌流時にはbeclin1の発現増加を伴うオートファジーの亢進が伴うことbeclin1 +/- ノックアウトマウスで虚血再灌流時のオートファジーの亢進が抑制され梗塞面積が逆に減少することを確認した<sup>(18,19)</sup>。これらの結果より、虚血時のオートファジーはAMPK依存性で細胞保護的に、虚血再灌流時のオートファジーはbeclin1依存性で細胞傷害的に働くことが示唆された(図1)。虚血時のAMPKによるオートファジーの制御の機序とし

ては、mTOR-p70S6K経路、eEF2K経路、p27経路などが関与している可能性が考えられるが現在のところ不明であり今後の検討課題である<sup>(19)</sup>。また、AMPKは様々な細胞内シグナル伝達経路のkey factorであり、エネルギーセンサーとして糖や脂質代謝、蛋白合成などに重要な役割を担っていることから、糖除去、虚血の際に見られたAMPKの阻害による細胞死の増加、梗塞面積の増加が純粋にオートファジーの抑制によるものかどうかは更なる検討が必要である<sup>(20)</sup>。更に、beclin1は他のオートファジー分子と異なり、オートファジー以外の働きも持つ多機能な蛋白質であり、bcl-2/bcl-xLと結合すること、beclin1<sup>-/-</sup>ノックアウトマウスで自然発症の癌が起こること、更にはbeclin1の過剰発現がcaspase-9を介してapoptosisの誘導に関与するなどの報告もある<sup>(21,22,23)</sup>。このため、虚血再灌流時におけるオートファジーの正確な役割の評価のためには、より特異的な分子の時期特異的なノックアウト、ノックダウンの手法を用いた検討が望まれる。

今後の展望

終末分化した心筋細胞は分裂能力に乏しく、その細胞死は心不全の発症と大きく関係しているため、心筋細胞死の抑制は循環器領域における重要なテーマであり、その治療法の開発が待たれる。細胞の生存や死に関する普遍的な現象であるオートファジーの心臓における正確な役割や制御機構の研究は、心不全、狭心症、心筋梗塞時の再灌流傷害など様々な病態において、心筋細胞死の抑制、心筋エネルギー代謝や心筋の蛋白の品質改善などを通じ、新たな治療法の開発につながる可能性があると考えられる。

図1 虚血、再灌流傷害におけるオートファジーの役割 (仮説) (文献19より改変)



## References

- 1) Lum JJ, et al. Autophagy in metazoans: cell survival in the land of plenty. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:439-448.
- 2) Levine B, et al. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell.* 2004;6:463-477.
- 3) Qu X, et al. Autophagy gene-dependent clearance of apoptotic cells during embryonic development. *Cell.* 2007;128:931-46.
- 4) Yu L, et al. Regulation of an ATG7-beclin 1 program of autophagic cell death by caspase-8. *Science.* 2004;304:1500-1502.
- 5) Shimizu S, et al. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. *Nat Cell Biol.* 2004;6:1221-1228.
- 6) Suzuki K, et al. The pre-autophagosomal structure organized by concerted functions of APG genes is essential for autophagosome formation. *Embo J.* 2001;20:5971-5981.
- 7) Mizushima N, et al. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol Biol Cell.* 2004;15:1101-1111.
- 8) Levine B, et al. Autophagy in cell death: an innocent convict? *J Clin Invest.* 2005;115:2679-2688.
- 9) Wildenthal K, et al. Cardiac lysosomal derangements in mouse heart after long-term exposure to nonmetabolizable sugars. *Circ Res.* 1977;40:26-35.
- 10) Kostin S, et al. Myocytes Die by Multiple Mechanisms in Failing Human Hearts. *Circ. Res.* 2003;92:715-724.
- 11) Tanida I, et al. Lysosomal turnover, but not a cellular level, of endogenous LC3 is a marker for autophagy. *Autophagy.* 2005;1:84-91.
- 12) Akazawa H, et al. Diphtheria Toxin-induced Autophagic Cardiomyocyte Death Plays a Pathogenic Role in Mouse Model of Heart Failure. *J Biol Chem.* 2004;279:41095-41103.
- 13) Miyata S, et al. Autophagic cardiomyocyte death in cardiomyopathic hamsters and its prevention by granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Pathol.* 2006;168:386-97.
- 14) Kuma A, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature.* 2004;432:1032-1036.
- 15) Nakai A, et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress. *Nat Med.* 2007;13:619-624.
- 16) Decker RS, et al. Lysosomal alterations in hypoxic and reoxygenated hearts. I. Ultrastructural and cytochemical changes. *Am J Pathol.* 1980;98:425-444.
- 17) Yan L, et al. Autophagy in chronically ischemic myocardium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:13807-13812.
- 18) Matsui Y, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res.* 2007;100:914-922.
- 19) Takagi H, et al. AMPK Mediates Autophagy During Myocardial Ischemia In Vivo. *Autophagy.* 2007;3:405-407.
- 20) Kahn BB, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005;1:15-25.
- 21) Liang XH, et al. Protection against fatal Sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bcl-2-interacting protein. *J Virol.* 1998;72:8586-8596.
- 22) Qu X, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest.* 2003;112:1809-1820.
- 23) Furuya D, et al. Beclin 1 augmented cis-diamminedichloroplatinum induced apoptosis via enhancing caspase-9 activity. *Exp Cell Res.* 2005;307:26-40.
- 24) Hamacher-Brady A, et al. Enhancing macroautophagy protects against ischemia/reperfusion injury in cardiac myocytes. *J Biol Chem.* 2006;281:29776-29787.
- 25) Hamacher-Brady A, et al. Response to myocardial ischemia/reperfusion injury involves Bnip3 and autophagy. *Cell Death Differ.* 2007;14:146-157.
- 26) Dosenko VE, et al. Proteasome inhibitors eliminate protective effect of postconditioning in cultured neonatal cardiomyocytes. *Fiziol Zh.* 2006;52:15-24.
- 27) Tanaka Y, et al. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice. *Nature.* 2000;406:902-906.
- 28) Valentim L, et al. Urocortin inhibits Beclin1-mediated autophagic cell death in cardiac myocytes exposed to ischaemia/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;40:846-852.
- 29) Aki T, et al. Phosphoinositide 3-kinase accelerates autophagic cell death during glucose deprivation in the rat cardiomyocyte-derived cell line H9c2. *Oncogene.* 2003;22:8529-8535.

## 学会カレンダー(2007年)

開催日(2007年)	学会名	会長	所属	会場
7月4日～6日	第43回日本小児循環器学会総会・学術集会	黒澤 博身	東京女子医科大学	京王プラザホテル
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
9月10日～12日	第55回日本心臓病学会学術集会	齋藤 穎	日本大学	シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル 他
10月5日～6日	第24回日本心電学会学術集会	児玉 逸雄	名古屋大学	名古屋国際会議場
10月17日～20日	第60回日本胸部外科学会定期学術集会	田林 暁一	東北大学	仙台国際センター
11月22日～24日	第43回日本移植学会総会	里見 進	東北大学	仙台国際センター

## 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、是非ご紹介させていただき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。  
※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. 11, No. 2

2007年7月1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

## 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。