

JAPANESE  
HEART  
FAILURE  
• SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 12, No. 1, 2008

発行：2008年4月1日  
日本心不全学会  
Japanese Heart Failure Society  
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

1	新理事長挨拶
2	日本心不全学会新組織
4	役割分担
5	第12回日本心不全学会学術集会案内
7	Basic Cardiovascular Sciences Conference 2008 案内
9	〈心不全研究最前線〉 心臓幹細胞 (CSC) を利用した心不全治療
14	学会カレンダー
15	日本心不全学会入会のご案内

新理事長挨拶

このたび、堀先生の後を受け、日本心不全学会の理事長に推挙されたことを大変光栄に思っております。

本学会は1996年に篠山重威先生等のご尽力により創設されて以来、本邦の心不全に悩む患者に学術的サポートを送り続けてまいりました。その努力は北島先生から堀先生へと継承され、お二人の優れた指導力のお陰で健やかな成長が培われてきたと評価しております。しかしながら、2005年11月を期して日本は長寿社会だけではなく、少子高齢化社会へ突入し、今後50年はこの傾向がより顕著になってくることが明らかになっております。そのような時代背景の中、もはや心不全は日本のみならず人類の疾病負担を増加させる主要な要因として広く注目され、臨床的課題のみならず社会的課題としても克服対象として取り上げられています。もはや、心臓・血管病の最終像である心不全はチーム医療をもってしか対応できません。専門家集団である医師のみの努力によってこれらの重い課題は解決されるとは思われません。従って、私はその任期においてチーム医療に基づく心不全診療を学術的にサポートする学会づくりを目指そうと考えます。もちろん、この活動は基礎研究や疫学研究の支えによって成し得るものであり、臨床研究のみを優先させようと考えているわけではありません。具体的には、まずチーム医療を支えられる学会事務局能力を獲得します。幸いにもチーム医療に目覚めた若手の臨床志向の研究者がたくさん活躍しており、その人たちの力を結集して十分に発揮できるよう手立てしたいと思います。また、学会の社会的認知度を高めるためには法人格取得は避けては通れません。加えて、チーム医療を支える診療ガイドラインの整備や検証にも貢献する必要があるでしょう。さらに、チーム医療を担える会員の量的拡大、質的向上を目指したいと思います。メディカル、コメディカルの境目のない臨床活動を重視し、それをしっかり支える学術研究を広く求めることにしたいと思います。篠山会長によって創設されたグローバルな学術活動は堅持しつつも、主要使用言語は英語とするとの前提は是非見直し、基礎研究は英語発表、発表抄録は英語表記といたしますが、原則的に特定しない限り日本語発表を主体とした臨床研究、疫学研究を多くしたいと考えております。また、本邦でのこの心不全に対する学術活動は人類に与えられた大きな課題への回答でもありましよう。私たちが開発したデバイスやシステム、そしてアウトカムを資産として地球規模で共有する必要があります。特に、近隣のアジア諸国との交流は生活習慣を共通とする部分が多いだけにより強調されると思っています。

以上述べましたように、非常に多くの課題を担った理事長職になると自覚しています。この任務を全うするには、なによりも会員各位のご支援を必須といたします。今まで以上のご指導、ご鞭撻を伏してお願いする次第です。

理事長 和泉 徹 (北里大学医学部循環器内科学)

- 名誉会員 大江 透 竹下 彰 吉川純一
○特別会員 遠藤政夫 齋藤宗靖 丸山幸夫
○理事 相澤義房 小室一成 友池仁暢 横山光宏
○監事 北風政史
○評議員 相澤義房 池田久雄 和泉 徹 伊藤正明 岩永善高 上床博久 大塚知明 小川研一 柿木滋夫 川口秀明 北 楠岡英雄 後藤葉一 犀川哲典 佐藤 洋 柴 信行 砂川賢二 高田重男 瀧原圭子 田中 昌 焉本尚慶 友池仁暢 中村元彦 西村恒彦 野々木宏 羽野卓三 平山篤志 藤田正俊 堀川良史 松浦秀夫 三浦哲嗣 南沢 亨 百村伸一 柳澤輝行 山本啓二 李 鍾大
○理事 和泉 徹
○理事 相澤義房 小室一成 友池仁暢 横山光宏
○監事 北風政史
○評議員 相澤義房 池田久雄 和泉 徹 伊藤正明 岩永善高 上床博久 大塚知明 小川研一 柿木滋夫 川口秀明 北 楠岡英雄 後藤葉一 犀川哲典 佐藤 洋 柴 信行 砂川賢二 高田重男 瀧原圭子 田中 昌 焉本尚慶 友池仁暢 中村元彦 西村恒彦 野々木宏 羽野卓三 平山篤志 藤田正俊 堀川良史 松浦秀夫 三浦哲嗣 南沢 亨 百村伸一 柳澤輝行 山本啓二 李 鍾大
○理事 和泉 徹
○理事 相澤義房 小室一成 友池仁暢 横山光宏
○監事 北風政史
○評議員 相澤義房 池田久雄 和泉 徹 伊藤正明 岩永善高 上床博久 大塚知明 小川研一 柿木滋夫 川口秀明 北 楠岡英雄 後藤葉一 犀川哲典 佐藤 洋 柴 信行 砂川賢二 高田重男 瀧原圭子 田中 昌 焉本尚慶 友池仁暢 中村元彦 西村恒彦 野々木宏 羽野卓三 平山篤志 藤田正俊 堀川良史 松浦秀夫 三浦哲嗣 南沢 亨 百村伸一 柳澤輝行 山本啓二 李 鍾大

日本心不全学会組織

- 理事長 和泉 徹
○理事 相澤義房 小室一成 友池仁暢 横山光宏
○監事 北風政史
○評議員 相澤義房 池田久雄 和泉 徹 伊藤正明 岩永善高 上床博久 大塚知明 小川研一 柿木滋夫 川口秀明 北 楠岡英雄 後藤葉一 犀川哲典 佐藤 洋 柴 信行 砂川賢二 高田重男 瀧原圭子 田中 昌 焉本尚慶 友池仁暢 中村元彦 西村恒彦 野々木宏 羽野卓三 平山篤志 藤田正俊 堀川良史 松浦秀夫 三浦哲嗣 南沢 亨 百村伸一 柳澤輝行 山本啓二 李 鍾大
○理事 和泉 徹
○理事 相澤義房 小室一成 友池仁暢 横山光宏
○監事 北風政史
○評議員 相澤義房 池田久雄 和泉 徹 伊藤正明 岩永善高 上床博久 大塚知明 小川研一 柿木滋夫 川口秀明 北 楠岡英雄 後藤葉一 犀川哲典 佐藤 洋 柴 信行 砂川賢二 高田重男 瀧原圭子 田中 昌 焉本尚慶 友池仁暢 中村元彦 西村恒彦 野々木宏 羽野卓三 平山篤志 藤田正俊 堀川良史 松浦秀夫 三浦哲嗣 南沢 亨 百村伸一 柳澤輝行 山本啓二 李 鍾大

(50音順、敬称略)

賛助会員一覧 (平成20年3月31日現在)

- あ 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
た 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 田辺三菱製薬株式会社 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 日本メジファイジックス株式会社
は バイエル薬品株式会社
み 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
み 三菱ウェルファーマ株式会社

日本心不全学会新組織

(2008年4月1日～2010年3月31日)

理事長	和泉 徹				
理事	相澤義房	磯部光章	井上 博	今泉 勉	小川 聡
	許 俊鋭	倉林正彦	小室一成	澤 芳樹	下川宏明
	砂川賢二	筒井裕之	鄭 忠和	土居義典	友池仁暢
	永井良三	藤原久義	堀 正二	松崎益徳	百村伸一
監事	森本紳一郎 横山光宏				
	北風政史 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
	新井昌史	井内和幸	池田宇一	池田久雄	池田安宏
	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	井野秀一	井上 博	猪又孝元
	今泉 勉	岩坂壽二	岩瀬三紀	岩永善高	上嶋健治
	上田清悟	上松正朗	浮村 聡	白田和生	内野和顕
	上床博久	梅村 敏	大内尉義	大木 崇	大草知子
	大久保信司	大津欣也	大塚知明	大手信之	大西勝也
	大野 実	大森浩二	大柳光正	岡本 洋	小川研一
	小川 聡	小川久雄	荻野和秀	小野幸彦	甲斐久史
	加賀谷豊	柿木滋夫	梶谷定志	加藤法喜	加藤雅彦
	金政 健	金子 昇	川合宏哉	川口秀明	川嶋成乃亮
	川名正敏	河野 了	岸田 浩	木島祥行	岸本千晴
	北 徹	北風政史	絹川真太郎	木原康樹	木村一雄
	木村玄次郎	許 俊鋭	楠岡英雄	久保田徹	倉林正彦
	上月正博	河野雅和	児玉逸雄	小玉 誠	後藤葉一
	小西 孝	小林直彦	小林洋一	駒村和雄	小室一成
	是恒之宏	犀川哲典	斎藤能彦	酒井 俊	朔啓二郎
	佐古田剛	佐々木達哉	佐藤直樹	佐藤 洋	佐藤 衛

佐藤幸人	澤 芳樹	塩井哲雄	塩島一朗	重松裕二
柴 信行	島田和幸	島田俊夫	島本和明	下川宏明
鈴木淳一	鈴木 誠	砂川賢二	住吉徹哉	清野精彦
世古義規	曾根孝仁	代田浩之	高島成二	高田重男
高田 淳	鷹津久登	鷹津良樹	高橋利之	高橋正明
宝田 明	瀧原圭子	武田信彬	武智 茂	竹村元三
嶽山陽一	太崎博美	田中啓治	田中 昌	田邊晃久
谷口郁夫	田内 潤	玉木長良	近森大志郎	辻野 健
蔦本尚慶	筒井裕之	鄭 忠和	手取屋岳夫	寺岡邦彦
寺崎文生	土居義典	友池仁暢	豊岡照彦	永井良三
中里祐二	永田正毅	中谷 敏	中谷武嗣	中村元行
中村由紀夫	並木 温	南都伸介	西尾亮介	西垣和彦
錦見俊雄	西村恒彦	西山信一郎	庭野慎一	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	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	平光伸也	平山篤志	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
藤野 陽	藤原久義	星田四朗	堀 正二	堀井泰浩
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	松本万夫	松森 昭	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	南沢 享	南野哲男	宮内 卓
宮武邦夫	宗像一雄	室原豊明	毛利正博	百村伸一
盛岡茂文	森下竜一	森本紳一郎	森本達也	矢崎善一
安村良男	柳澤輝行	矢野雅文	山岸正和	山口清司
山科 章	山田 聡	山本一博	山本啓二	横山光宏
吉川 勉	吉栖正生	吉田 章	吉村道博	米持英俊
李 鍾大	和田厚幸	渡辺佐知郎	渡辺重行	渡辺 淳

(50音順、敬称略)

役割分担

(2008年4月1日～2010年3月31日)

総務委員会	* 筒井裕之 # 猪又孝元	井上 博 # 真茅みゆき	森本紳一郎	澤 芳樹
財務委員会	* 今泉 勉 # 佐藤幸人	相澤義房 # 中村一文	横山光宏	友池仁暢
学術委員会	* 北風政史 # 山本一博	小室一成 # 塩井哲夫	藤原久義	澤 芳樹
教育研修・ ガイドライン委員会	* 松崎益徳 # 高野博之	許 俊鋭 # 安斉俊久	土居義典	今泉 勉
出版・編集委員会	* 百村伸一 # 新井昌史	倉林正彦 # 井澤英夫	藤田正俊	筒井裕之
在り方委員会	* 堀 正二 # 大西勝也	永井良三 # 絹川真太郎	小川 聡	澤 芳樹
国際交流委員会	* 鄭 忠和 # 松森 昭	下川宏明 # 井出友美	友池仁暢	小室一成
新デバイス治療委員会	* 磯部光章 # 佐藤直樹	砂川賢二 # 絹川孝一郎	許 俊鋭	百村伸一
運営委員会 (各委員長と主席幹事で構成)	筒井裕之 百村伸一 猪又孝元 新井昌史	今泉 勉 堀 正二 佐藤幸人 大西勝也	北風政史 鄭 忠和 山本一博 松森 昭	松崎益徳 磯部光章 高野博之 佐藤直樹

(\*は委員長, #は幹事, 敬称略)

学会案内

第12回日本心不全学会学術集会案内

第12回日本心不全学会学術集会  
会長 小川 聡  
(慶應義塾大学医学部循環器内科学教授)

このたび、第12回日本心不全学会学術集会会長を仰せつかりました。大変光栄に存じておりますとともに、心不全治療は近年社会的にも関心の高まりを見せている分野ですので、一層の社会貢献のきっかけとなるような学術集会を開催しないとならないという責任を強く感じております。2008年10月16日(木)～18日(土)の3日間、ホテルパシフィック東京(東京都港区、JR品川駅前)において“心不全を多面的に捉える”というテーマで開催する運びとなり、鋭意準備を進めております(図)。

今回の心不全学会では10名の海外招待講演者を迎え、心不全の病態の捉え方の基礎から臨床へ、薬物治療のみならずデバイス治療・睡眠呼吸障害への対応・再生医療まで広い範囲にわたった最先端のお話が聞けると期待しております。このうち7名の先生には特別講演としてご講演を頂き、残る3名の先生には実際のシンポジウムに座長として議論に加わっていただくよう配慮しております。この際、海外招待演者の先生には“state of the art lecture”を最初にしていただく予定になっております。このため、第1会場は公用語が原則として英語になるよう設定されています。一方、現場の先生方に活発な議論の場を提供すべく、第2会場と第3会場は原則日本語が公用語になります。ここでは5枠のシンポジウムに加

え、第10回学術集会以来継承されている心不全症例カンファレンスやコメディカル・シンポジウムが行われる予定です。コメディカル・シンポジウムのテーマとして、今回は「心不全患者の多面的介入」を取り上げました。各病院で行われている医療現場の試みの情報交換の場となれば幸いです。教育講演としては心不全の診断部門と治療部門に分けて、2枠を設定しました。YIA審査も基礎部門と臨床部門に分けて各々1名ずつ最優秀賞が決定される予定です。一般演題は全てポスター発表となっております。ただし、優秀ポスター賞受賞者を事前に決定通知し、最終日にご講演をしていただくことになっております(表)。

日本心不全学会は1996年に発足して以来様々な試行錯誤を繰り返して現在に至っております。サイエンスを追求する姿勢も維持しながら、医療現場で心不全患者と向かいながら抱える様々な問題に対処すべく本学会が寄与できる場所が大きいのではないかと考えております。こうした流れを更に飛躍させるべく教室員一同万全の体制で準備に臨んでおりますが、宜しくご指導ご鞭撻の程お願い申し上げます。

平成20年3月吉日

第12回日本心不全学会学術集会  
The 12th Annual Scientific Meeting of Japanese Heart Failure Society

「心不全を多面的に捉える」

会長 小川 聡 (慶應義塾大学医学部循環器内科 教授)  
会期 2008年10月16日(木)～18日(土)  
会場 ホテルパシフィック東京 (東京都港区麻輪3-13-3)

English

TOP 検索 日程表 プログラム 演題募集  
事前参加登録 会場のご案内 宿泊のご案内 LINK

WHAT'S NEW  
・2007.11.01 第12回日本心不全学会学術集会ホームページを公開しました。

総会事務局 慶應義塾大学医学部循環器内科  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町35  
TEL: 03-3353-1211(内61431) FAX: 03-3353-2502  
E-Mail: info2008@connet.med.keio.ac.jp

運営事務局 株式会社コングレ  
〒102-8481 東京都千代田区麹町5-1 弘済会館2F  
TEL: 03-5216-5318 FAX: 03-5216-5552  
E-Mail: info2008@congre.co.jp

## 第12回心不全学会プログラム(案)

## ①特別講演1—7

- #1 Karl Swedberg
- #2 Leslie Cooper
- #3 John GF Cleland
- #4 Shahrokh Javaheri
- #5 Kirk H Hammond
- #6 William C Little
- #7 Marvin A Konstam

## ②シンポジウム1—8 (対象:医師)

- #1 〈わが国における医師主導型臨床試験〉(日本語)
- #2 〈炎症と免疫からみた心不全〉(英語)  
State of the art lecture by Peter Liu
- #3 〈心不全における心筋バイオマーカー〉(日本語)
- #4 〈心不全の非薬物治療〉(日本語)
- #5 〈心不全における致死的不整脈の管理とデバイス治療〉(日本語)
- #6 〈心筋収縮不全と拡張不全〉(日本語)
- #7 〈再生医療の心不全患者への挑戦〉(英語)  
State of the art lecture by Philippe Menasché
- #8 〈遺伝子改変マウスを用いた心不全・心肥大の病態解明〉(英語)  
State of the art lecture by Stephen F Vatner

## ③心不全症例カンファレンス (対象:医師およびコメディカル) (日本語)

## ④コメディカルシンポ

〈心不全患者の多面的介入〉(日本語)

## ④教育講演 (日本語)

## ⑥YIA 審査

基礎部門  
臨床部門

## ⑦一般演題

## Basic Cardiovascular Sciences Conference 2008 案内

小室 一成

(千葉大学大学院医学研究院循環病態医科学)

Basic Cardiovascular Sciences Conference 2008 は、2008年7月28日～31日に米国コロラド州のKeystoneで開催されます。このカンファレンスはAmerican Heart AssociationのCouncil on Basic Cardiovascular Sciences主催のシンポジウムとして今回で5回目の開催となりますが、今回のテーマは「Heart Failure: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets」です。

わが国では高齢化や生活習慣の欧米化にともない、心不全患者は急増しています。しかし、薬物治療、外科治療、循環補助装置の進歩にもかかわらず、重症心不全の予後は極めて不良です。また、医療経済的にも治療に要する医療費は高額であり、心不全に対する有効な方策の確立が社会全体の急務となっています。近年、基礎研究によって、心機能障害の発症や代償機構、その破綻に関わる様々な分子が同定され、それらが心不全の発症や進展にどのように関わっているのかという機序も明らかとなりつつあり、これらの中から新しい心不全治療の標的となりうる分子がいくつか候補に挙がってきております。

Basic Cardiovascular Sciences Conferenceは、世界の第一線で活躍する研究者が一同に集まって討論し、最新のアイデアを交換することによって、心不全の基礎研究を推進することを目的としております。今回も、米国のみならず全世界より約600名の参加が予定されており、約50題のstate-of-the-artな研究発表がなされ、一般参加者の中からも最新の研究成果が一般演題として発表されます(プログラム参照)。

学会場となるKeystoneは世界的に有名なスキーリゾートで、デンバーから車で約2時間半、標高約2,800メートルの高地にあります(写真)。ロッキー山脈を望む壮大な自然の中で、十分に時間をかけて意見の交換が行われることでしょう。日本からの多くの方々のご参加を心よりお待ちしております。

会期: 2008年7月28日～31日

会場: Keystone Conference Center, Keystone, Colorado, USA

Chairs: Issei Komuro, Daniel P. Kelly, Kenneth Walsh, Bart Staels

## 概要:

1. キーノートレクチャー  
Carl Thummel (University of Utah, USA)
2. プレナリーセッション
  - ・ Biomarkers / Therapeutic Targets
  - ・ Cardiac Regeneration
  - ・ Cell Death and Autophagy
  - ・ Cell and Organ Cross-Talk in Heart Failure
  - ・ Genetic Basis of Heart Failure
  - ・ Growth and Development
  - ・ Heart Failure in Diabetes and Obesity
  - ・ Mitochondrial Dysfunction
  - ・ Progenitor Cell Biology
  - ・ Signaling and Transcription
3. 一般演題 (ポスターセッション)
4. Outstanding Early-Career Investigator Award 審査講演

## Website:

[www.americanheart.org/presenter.html?identifier=3049806](http://www.americanheart.org/presenter.html?identifier=3049806)

演題募集: 2008年1月28日～4月7日

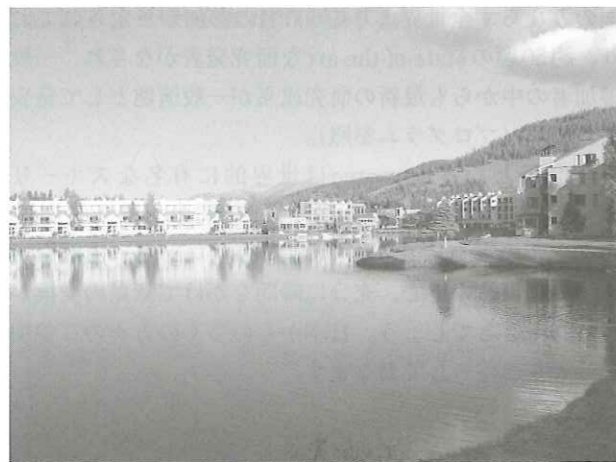
参加登録: 2008年3月3日から

プログラム

	7月28日(月)	7月29日(火)	7月30日(水)	7月31日(木)
8 AM		Session II Heart Failure in Diabetes and Obesity	Session VI Signaling and Transcription	Session X Progenitor Cell Biology
10 AM		Refreshment Break	Refreshment Break	Refreshment Break
		Session III Mitochondrial Dysfunction	Session VII Signaling and the Stress Response	Session XI Cardiac Regeneration
12 AM		Lunch	Lunch	Closing Remarks
	Registration		Session VIII Biomarkers/ Therapeutic Targets	
2 PM	Competition Presentations		Refreshment Break	
	Session IV Cell and Organ Cross- Talk in Heart Failure		Session IX Growth and Development	
4 PM	Introduction			
	Session I Cell Death and Autophagy		Poster Session III	
		Refreshment Break		
	Session V Genetic Basis of Heart Failure			
6 PM	Keynote Lecture			
	Poster Session I	Poster Session II		
8 PM			Council Dinner	
10 PM				



学会会場となる Keystone Conference Center



学会会場周辺の様子

心不全研究最前線

「心臓幹細胞 (CSC) を利用した心不全治療」

細田 徹

(Dept. of Anesthesia and Medicine, and Div. of Cardiology, Brigham and Woman's Hosp., Harvard Medical School)

はじめに

近年、他の臓器と同様に成体の心臓においても未分化な前駆細胞が同定され、それらが分裂・分化することで組織としての心臓の恒常性を維持していることが明らかになってきた。心臓を終末分化組織として捉える長年の常識は覆され、心臓も、古くなった細胞が新生細胞で置き換えられていくダイナミックな臓器であることが分かってきたのである。

このことは、単に生物学の定説が180度変わったというだけでなく、幹細胞の再生能力を利用した全く新しい治療への道を拓く契機となった。本稿では、心不全に対する細胞治療、中でも心臓幹細胞を使った治療の可能性に焦点を当ててみたい。

ヒト心臓幹細胞 (hCSC) の同定

一般に組織幹細胞は、自己複製能・クローン生成能・多分化能を兼ね備えた細胞と定義されるが、2003年、ラット成体からこのような性質を有する心臓幹細胞 (Cardiac Stem Cell; CSC) が初めて単離された(1)のを皮切りに、様々な研究室によって心臓内の未分化な細胞の存在が報告されるようになった。それぞれの細胞が独立して存在しているというよりは、相互の細胞に重複があると考える方が自然と思われるが、成体心臓内のそうした未成熟な細胞の存在自体は、概ね認められるようになってきた。ヒトにおいても、同様の細胞が徐々に同定され始め(2, 3)、特に、幹細胞表面抗原であるc-kitを発現する心臓幹細胞(3)は、先の定義を満たす幹細胞としてヒトでは初めて同定され、心筋細胞・平滑筋細胞・内皮細胞・線維芽細胞に分化し得ることが示されている。

通常、組織幹細胞は組織の深部にある niche と呼ばれる領域に格納され、有害な外的刺激から保護されている(4)。CSCは、成熟分化した心筋細胞の間隙(cardiac niche)に、小さな細胞集団として存在している(図1A)。cardiac nicheは、数個の幹細胞とそれを支持する心筋細胞及び線維芽細胞とで構成され(図1B, C)、心臓全体に見られるが、血行動態負荷の少ない心房や心尖部により多く分布している(5)。niche内の幹細胞は、対称性分裂(図1D)を経て2個の幹細胞を生み出したり、非

対称性分裂(図1E)を通じて幹細胞と分化した細胞とを生み出したりして、組織の恒常性を維持している。分化した細胞はやがて niche を抜け出し、古くなった細胞を置き換えたり、傷害された部位に移動して再生を促したりする。

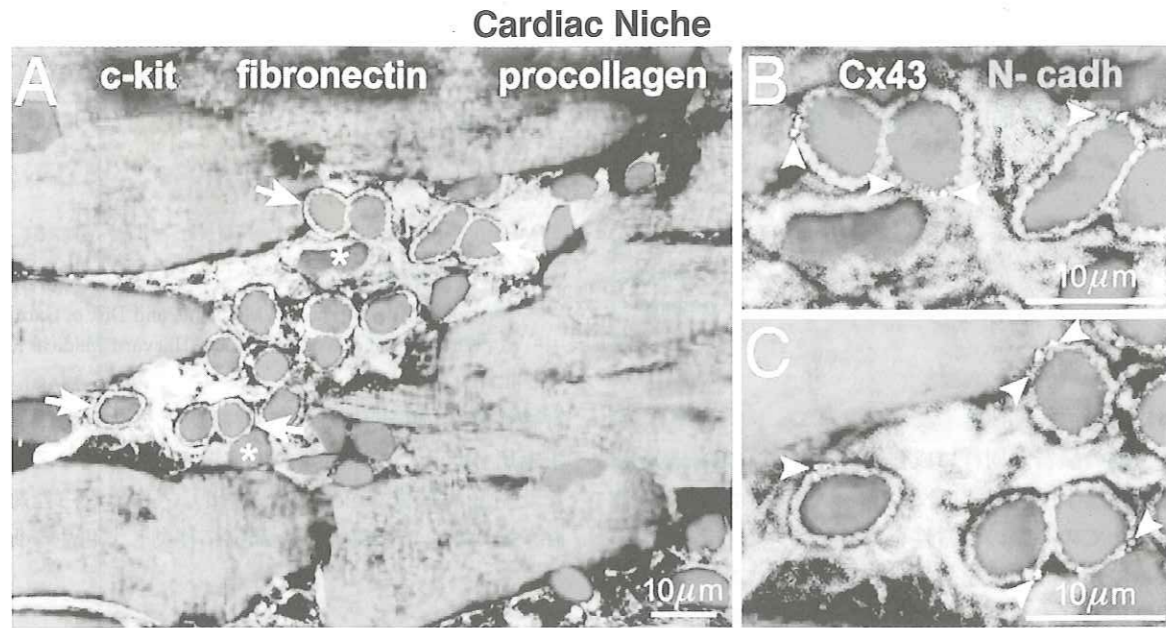
CSCの再生治療への応用

成人の急性心筋梗塞や末期心不全において、内在するhCSCによる自発的再生像が散見される(6)が、その程度は限られている。これは他の臓器にも当てはまることであるが、幹細胞は組織の恒常性を維持するには十分な能力を持っていても、必ずしも傷害を修復することは出来ないからである。皮膚や小腸など、幹細胞による組織再生が自明とされている臓器でも、組織が高度の虚血等で傷害された場合、幹細胞による再生は不十分で、後に瘢痕を残す結果となる。この理由として、幹細胞自身も傷害によりアポトーシスを来すことや、残存幹細胞が傷害部位からのシグナルを感知出来ないこと、ないし同部への移動が妨げられていること等が可能性として考えられている。

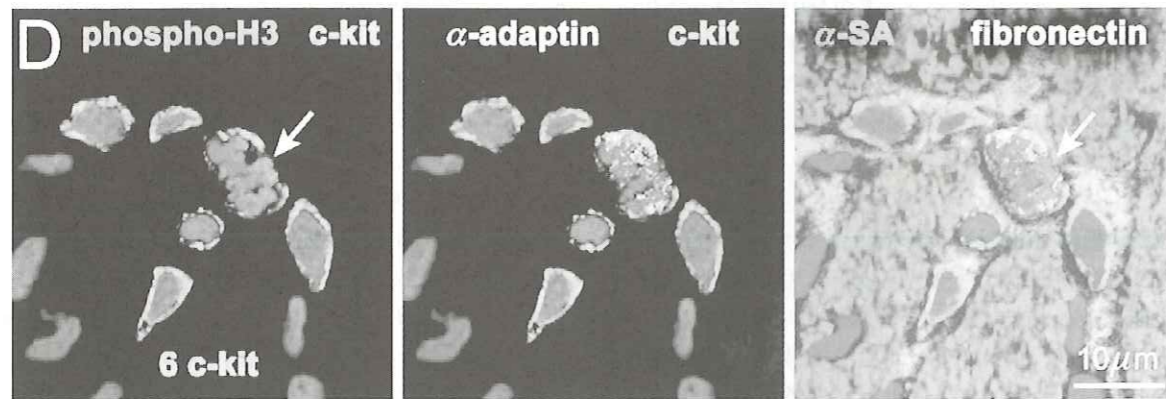
従って、CSCの持つ再生能力を引き出し、これを治療に応用するためには、外的な補助が必要となる。それには大きく分けて2つの戦略が考えられる。即ち、残存するCSCを体外で増やし、病変部近傍に注入する方法と、増殖因子の導入により内在するCSCを活性化する方法である。

●体外で増やしたCSCの自家移植

30~60mg程度のヒト心臓組織片から単離され、増殖させたhCSCを、マウス及びラット急性梗塞心の梗塞境界領域に注入すると、ホスト心筋と物理的・機能的に結合したヒト心筋組織とヒト冠血管とを再生し、心機能を有意に改善させた(図2)。この効果は陳旧性心筋梗塞でも確認された。即ち、陳旧性梗塞巣の境界領域に移植されたラットCSCが、瘢痕組織を溶解して侵入し、同部を収縮心筋で置き換え、心機能を改善させたのである(7)。なお、こうしたプロセスへの細胞融合の関与は慎重に除外されている(3, 7)。



Symmetric Division



Asymmetric Division

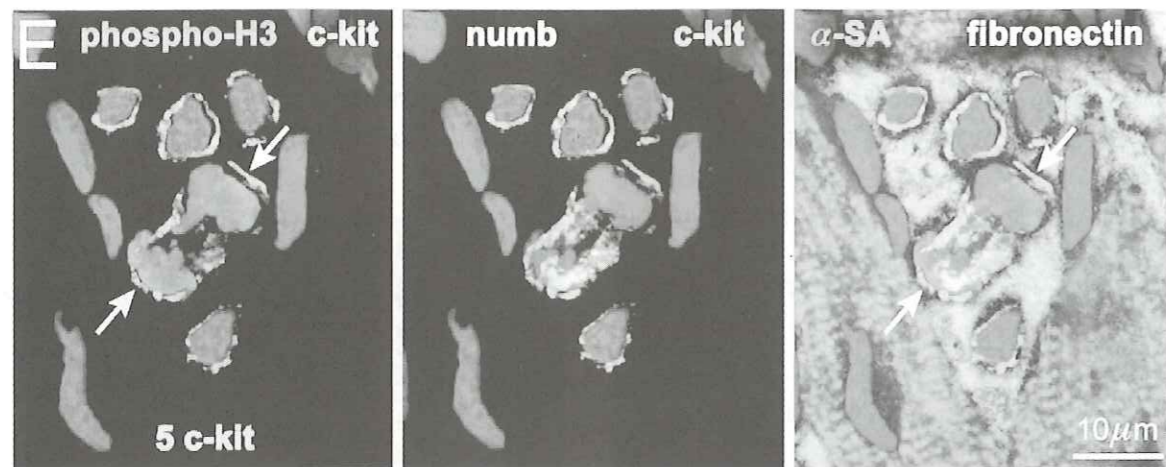


図1：ヒト正常心に見られる Cardiac niche と心臓幹細胞 (hCSC) の分裂 (文献3より)  
 (A) niche 内の c-kit 陽性 hCSC。矢印内の拡大を B, C に示す。(B, C) hCSC は connexin 43 と N-cadherin (矢頭) を経て hCSC 同士、あるいは支持細胞である心筋細胞や線維芽細胞と結合している。(D) niche 内での hCSC の対称分裂。alpha-adaptin が娘細胞に均等に分布している。(E) hCSC の非対称分裂。Numb が偏在している。

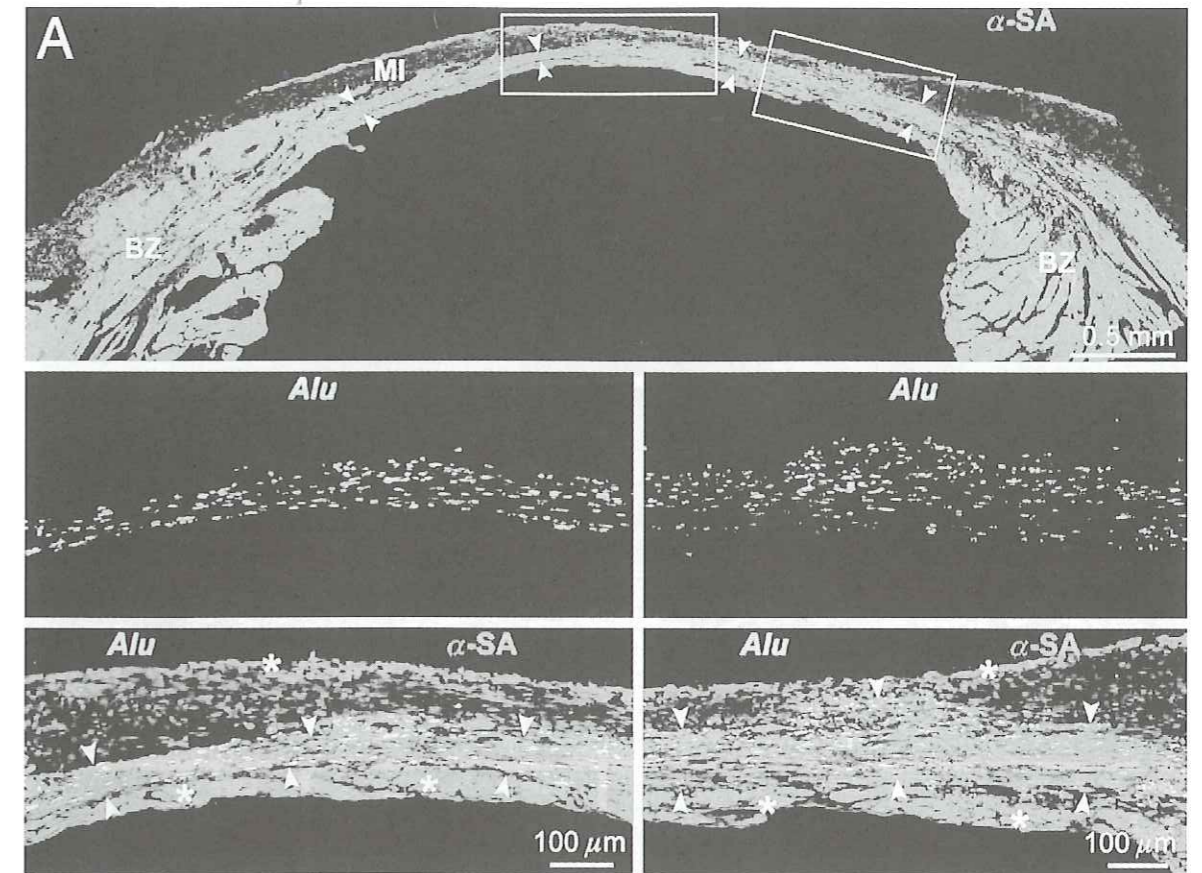


図2：hCSCによるマウス梗塞心の再生 (文献3より)  
 梗塞・細胞治療3週間後のマウス心臓。ヒト心筋 (矢頭) の形成が梗塞巣 (MI) に見られる。四角の範囲を拡大して示す。ヒト再生心筋は霊長類に特異的な Alu sequence の存在によりマウスの残存心筋 (\*) と区別される。

CSCに対して、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor; HGF) は可動性及び組織侵襲性を増加させ、インスリン様増殖因子 (insulin-like growth factor; IGF)-1 は抗アポトーシス及び増殖効果を持つ(8)。ラット CSC を HGF 及び IGF-1 で刺激した後に冠動脈結紮部近傍に注入すると、同部には梗塞巣がないため心筋細胞は殆ど生成せず、代わりに血管平滑筋及び内皮細胞が作られ、移植後2週間以内には冠動脈系と交通する血管、即ち biological coronary bypass が形成された(図3)。新生血管は全周が移植細胞由来の細胞のみで形成され、angiogenesis でなく純粋な vasculogenesis の像を呈していた。これらは4週間後でも退縮することなく、むしろ血管の増生は促進され、内腔径6~250μm からなる様々な冠血管分画が形成され、更に移植された細胞の一部は梗塞領域に移動しながら心筋細胞にも分化し、結果として心室リモデリングを是正し、心機能を改善させた(9)。これに対し、増殖因子で前処理せずに同部に移植された CSC は、殆ど生着することなくアポトーシスを来して消失し、また増殖因子刺激後に正常心に移植された細胞は、分化することなく同部に留まっていた(9)。つまり移植された CSC は、その部位の需要に応じた分化様式を示したの

である。なお、hCSC の分画をイヌ梗塞心に用いた同様の実験系では、内腔径1.5mm の biological coronary bypass の形成が確認されている(10)。

●内在する CSC の活性化

高齢ラットの心不全モデルにおいて、増殖因子による内在性 CSC の活性化が試みられた。加齢に伴い CSC の数は増加するが、テロメアが短く分裂能を失った CSC 数の増加がより顕著なため、分裂能を保持した CSC は逆に減少する(11)。また心筋前駆細胞や新生心筋細胞の産生も加齢に伴って増加するが、細胞死がこれを上回るため、心不全に至る原因となる(11)。重要なことに、細胞老化は全ての CSC に等しく生じる訳でなく、高齢ラットの幹細胞の一部は長いテロメアとテロメラーゼ活性を有し、依然として機能的であり、増殖因子刺激により活性化されることが期待される。

高齢ラットの心臓に HGF と IGF-1 を筋注すると、内在する CSC が、血管内ではなくファイブロネクチンのトンネルを通して、niche の豊富な心房から左室自由壁に向かって移動し、傷害心筋を再生する様子が観察された(11)。治療45日後、28~29月齢のラット

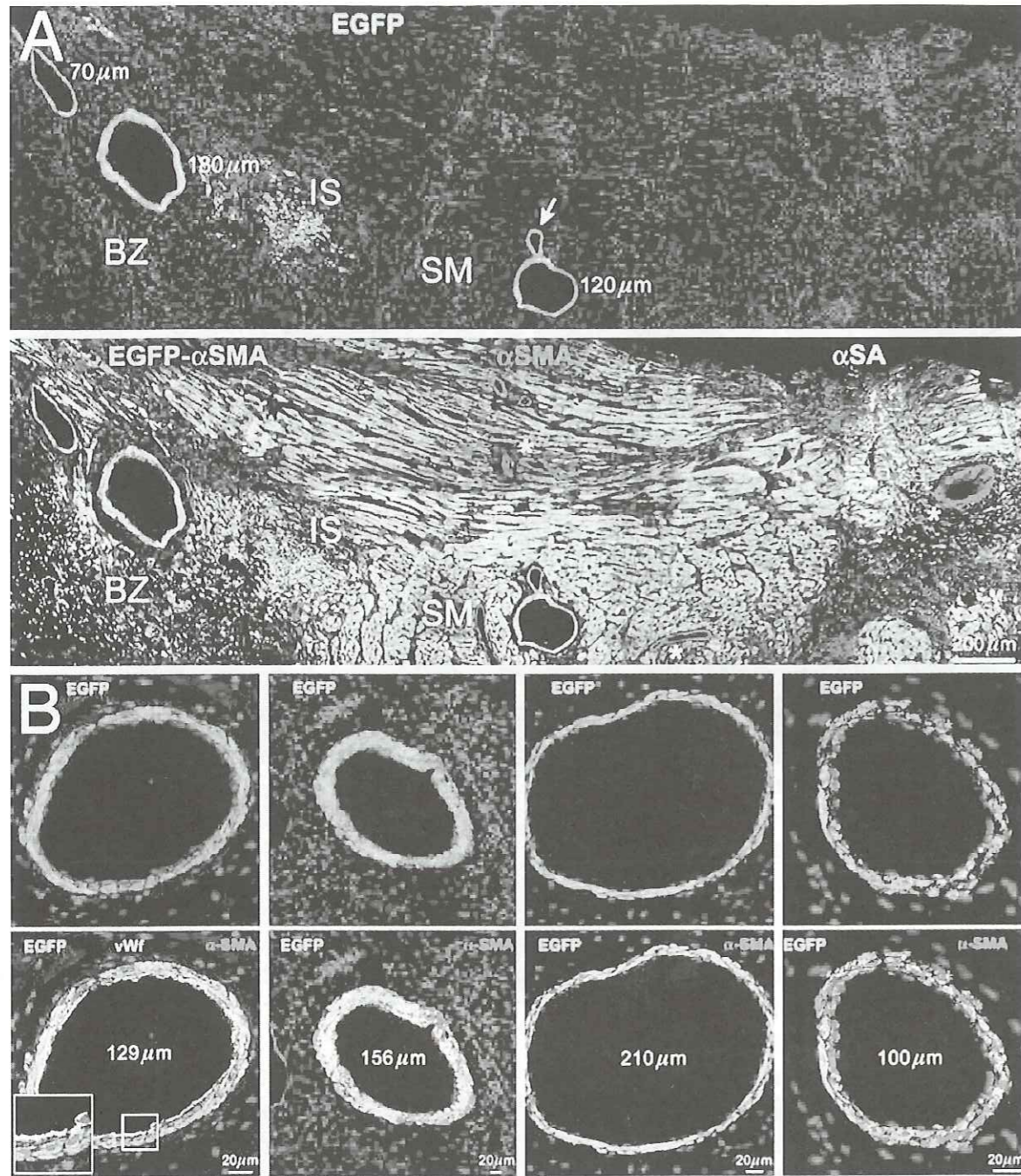


図3: CSCによる血管再生 (文献9より)

(A) CSC治療2週間後、3本の新生冠血管が細胞注入部位 (IS) 近傍の残存心筋内 (SM) 及び梗塞境界領域 (BZ) に見られ、既存の動脈 (\*) から区別される。(B) CSC治療2週間後の残存心筋内の新生血管。動脈全周が新生細胞で形成されている。

心臓がリモデリングにより16~17月齢相当の心臓へと“若返り”(11)、27月齢時点での平均余命が44%増加した(図4)。

また、ラット陳旧性心筋梗塞巣の境界領域にHGF及びIGF-1を投与したところ、残存するCSCの刺激を経て、瘢痕組織を置き換える形で新生心筋が形成され、心機能が改善した(7)。興味深いことに、先述したCSC投与による細胞治療群の方が、細動脈の形成がより顕著であった。

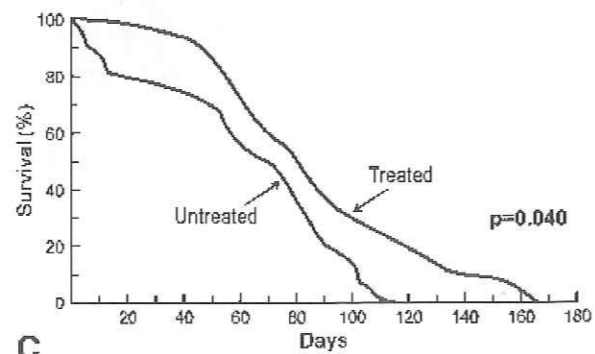


図4: 27月齢ラットの治療・未治療群の生存曲線 (文献10より)

CSCによる治療の特徴と今後の課題

CSC治療では自家移植ないし内在細胞の活性化を想定しているため拒絶反応や倫理的問題が生じず、また最近注目されているES細胞やiPS細胞(12)等と比較して、既に心臓の細胞に分化するようプログラムされた細胞であるため、心不全治療を対象とする場合は分化誘導の点で有利であると言える。それに付随して、動物実験レベルでは、ホスト動物の免疫抑制状態にも拘わらずhCSCの注入に伴う腫瘍形成は見られておらず、また不整脈を新たに生じたとするエビデンスもなく、むしろ梗塞の治療等に伴って不整脈が減る傾向が見られている。

ただし、梗塞~境界領域の再生心筋細胞は、胎生~新生児期の形質を保持し続ける傾向にあり、健常部の再生心筋が短期間に周囲と見分けが付かない程度に成熟するのと対照的である。今後、hCSCの増殖と分化のメカニズム解明を通じ、病態に応じた治療戦略の獲得が期待される。

- 1) Beltrami AP, Barilucchi L, Torella D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 114:763-76, 2003
- 2) Messina E, De Angelis L, Frati G, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res*. 95:911-21, 2004

- 3) Bearzi C, Rota M, Hosoda T, et al. Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104:14068-73, 2007
- 4) Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell*. 116:769-78, 2004
- 5) Urbanek K, Cesselli D, Rota M, et al. Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:9226-31, 2006
- 6) Urbanek K, Torella D, Sheikh F, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102:8692-7, 2005
- 7) Kajstura J, Rota M, Chimenti S, et al. Local activation or implantation of cardiac progenitor cells rescued scarred infarcted myocardium improving cardiac function. [abstract] 2005 Available at: <http://www.abstractsonline.com/arch/RecordView.aspx?LookupKey=12345&recordID=18515>
- 8) Urbanek K, Rota M, Cascapera S, et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival. *Circ Res*. 97:663-73, 2005
- 9) Tillmanns J, Rota M, Hosoda T, et al. Formation of large coronary arteries by cardiac progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105:1668-73, 2008
- 10) Bearzi C, LeCapitaine N, Urbanek K, et al. Identification of a human coronary vasculature progenitor cell. [abstract] *Circulation*. 116:II\_131, 2007
- 11) Gonzalez A, Rota M, Nurzynska D, et al. Activation of Cardiac Progenitor Cells Reverses the Failing Heart Senescent Phenotype and Prolongs Lifespan. *Circ Res*. 102: 597-606, 2008
- 12) Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, et al. Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol*. 26: 101-106, 2008



## 学会カレンダー(2008年)

開催日(2008年)	学会名	会長	所属	会場
5月8日～10日	第47回日本生体医工学会大会	堀 正二	大阪大学	神戸国際会議場
5月10日	第29回日本循環制御医学会総会	梅村 敏	横浜市立大学	横浜シンボジア
5月15日～17日	第108回日本外科学会定期学術集会	兼松 隆之	長崎大学	長崎ブリックホール 他
5月22日～24日	第51回日本糖尿病学会年次学術集会	門脇 孝	東京大学	東京国際フォーラム
5月23日～25日	第81回日本超音波医学会学術集会	別府慎太郎	大阪大学	神戸国際展示場
5月31日～6月2日	第23回日本不整脈学会学術大会	小川 聡	慶應義塾大学	パシフィコ横浜
6月19日～21日	第50回日本老年医学会学術集会	齋藤 康	千葉大学	幕張メッセ国際会議場
6月27日～28日	第18回日本心臓核医学会総会・学術大会	竹田 寛	三重大学	アスト津
7月3日～5日	第17回日本心臓血管インターベンション学会学術集会	平山 治雄	名古屋第二赤十字病院	名古屋国際会議場
7月2日～4日	第44回日本小児循環器学会総会・学術集会	中澤 誠	財団法人神経疾患研究所 附属総合南東北病院	ホテルハマツ
7月10日～11日	第40回日本動脈硬化学会総会・学術集会	山田 信博	筑波大学	つくば国際会議場
7月18日～20日	第14回日本心臓リハビリテーション学会	野原 隆司	財団法人興風会医学 研究所北野病院	大阪国際交流センター
7月25日～26日	第14回日本血管内治療学会総会	水野 杏一	日本医科大学	アルカディア市ヶ谷
9月8日～10日	第56回日本心臓病学会学術集会	高本 眞一	東京大学	東京国際フォーラム
10月9日～11日	第31回日本高血圧学会総会	島本 和明	札幌医科大学	ロイトン札幌
10月11日	第22回日本心臓血管内視鏡学会	南都 伸介	大阪大学	大阪大学銀杏会館
10月12日～15日	第61回日本胸部外科学会定期学術集会	白日 高歩	福岡大学	福岡国際会議場
11月1日～2日	第13回日本心臓血管麻酔学会学術大会	須加原一博	琉球大学	沖縄コンベンションセンター
11月1日～11月2日	第25回日本心電学会学術集会	相澤 義房	新潟大学	新潟コンベンションセンター
11月23日～25日	第8回日本心臓血管カテーテル治療学会学術集会	木村 剛	京都大学	国立京都国際会館
12月5日～6日	第25回国際心臓研究学会(ISHR)日本部会	和泉 徹	北里大学	横浜市開港記念館

## 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12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。

## ▶ 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。

## ▶ 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。

年会費は 正会員A 10,000円・正会員B 3,000円(コメディカル)になります。

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。

## 日本心不全学会 News Letter Vol.12, No.1

2008年4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