

JAPANESE
HEART
FAILURE
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 5, No.2, 2001

発行：2001年6月30日
日本心不全学会事務局
Japanese Heart Failure Society

CONTENTS

1	第5回日本心不全学会総会・学術集会のお知らせ
4	第5回日本心不全学会総会・学術集会ご宿泊のご案内
7	学会報告：第65回日本循環器学会総会
9	心不全研究最前線
12	心不全治療のトピックス
15	海外研究室紹介
19	学会カレンダー(2001年)
20	心不全学会 News Letter 編集事務局・心不全学会事務局よりお知らせ
21	入会申込書

第5回日本心不全学会総会・学術集会演題募集のご案内

謹啓

初夏の候、先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、この度、平成13年10月25日(木)から27日(土)の3日間、仙台市にて第5回日本心不全学会総会・学術集会を開催させて頂くこととなり、現在準備を進めております。

多数の先生方のご参加また演題のご応募をお待ち申し上げております。

「第5回日本心不全学会総会・学術集会」係担当：猪股・清野
Tel: 022-222-1841 Fax: 022-264-9466
E-mail: senchu-ec@or.knt.co.jp
営業時間：平日 9:30~17:30
土曜日 9:30~12:30

学会概要

特別講演
教育講演
プレナリーセッション
一般演題 (ポスター発表)
Young Investigator Awards (YIA)
モーニングレクチャー
ランチョンセミナー
サテライトシンポジウム

敬具

平成13年6月

第5回日本心不全学会総会・学術集会
会長 白土邦男

重要連絡事項

会期：平成13年10月25日~27日

会場：仙台国際センター
〒980-0856 仙台市青葉区青葉山
TEL: 022-265-2211
FAX: 022-265-2485

宿泊申込み締切：平成13年10月1日(月)必着

第5回日本心不全学会事務局：
〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1
東北大学大学院医学系研究科循環器病態学分野
第5回日本心不全学会事務局 加賀谷 豊
Tel: 022-717-7153 Fax: 022-717-7156
E-mail: kagaya@int1.med.tohoku.ac.jp
ホームページ：
http://www.congre.co.jp/jhfs2001

宿泊に関するお問い合わせ：
〒980-0014 仙台市青葉区中央1-7-20
東邦ビル4F
近畿日本ツーリスト(株)仙台中央支店

日本心不全学会組織

Table with 7 columns listing members and their titles. Includes roles like 理事長, 理事, 監事, 評議員 and names such as 北島 顕, 磯部光章, 今泉 勉, etc.

賛助会員一覧 (平成13年5月31日現在、五十音順)

Table listing member companies in alphabetical order, including アストラセネガ株式会社, エーザイ株式会社, 大塚製薬株式会社, etc.

学会登録

日時：10月25日(木)午前10時30分から午後6時まで
10月26日(木)午前8時から午後5時30分まで
10月27日(土)午前8時から午前11時30分まで

場所：仙台国際センター2Fロビー

学会参加費：10,000円

日本循環器学会認定更新研修単位1単位を取得することができます。(自己申告方式)

日 程 表

	第1日 10月25日(木)	第2日 10月26日(金)	第3日 10月27日(土)
8:00		モーニングレクチャー	モーニングレクチャー
9:00			
10:00		プレナリーセッション2	プレナリーセッション3
11:00	理事会	特別講演2	YIA授与式・閉会式
12:00	評議員会	ランチョンセミナー	11:45 ランチョンセミナー
13:00	開会式		12:45
14:00	特別講演1 総会	ポスター発表	
15:00	プレナリーセッション1	15:30 YIA 審査講演	
16:00			
17:00	ポスター発表	教育講演	
18:00			
19:00	サテライトシンポジウム	サテライトシンポジウム	
20:00			

プログラム

(演題名には仮題を含みます。)
平成13年10月25日(木)

- 13:00~13:10 開会式
- 13:10~14:10 特別講演1: Sharon Hunt (Palo Alto, U.S.A)
"Heart Transplantation in 2001"
- 14:10~14:30 日本心不全学会総会
- 14:30~16:30 プレナリーセッション1
"New Strategies for the Treatment of Severe Heart Failure"
(遺伝子治療、細胞移植治療、心臓再生治療)
Roger J. Hajjar (Boston, U.S.A)
Loren J. Field (Indianapolis, U.S.A)
福田 恵一 (慶應義塾大学)
浅島 誠 (東京大学)

- 16:30~18:00 一般演題・ポスター発表
- 18:00~20:00 サテライトシンポジウム

プログラム

平成13年10月26日(金)

- 8:00~8:50 モーニングレクチャー
- 9:00~11:00 プレナリーセッション2
"Calcium Cycling in Cardiac Hypertrophy and Failure"
Henk EDJ ter Keurs (Calgary, Canada)
Andrew R. Marks (New York, U.S.A)

矢野 雅文 (山口大学)
加賀谷 豊 (東北大学)

- 11:00~12:00 特別講演2: Ketty Schwartz (Paris, France)
"Molecular and Genetic Aspects of Heart Failure"
- 12:00~13:00 ランチョンセミナー
- 13:00~16:30 一般演題・ポスター発表
YIA審査講演
- 16:30~17:30 教育講演: 大橋 靖雄(東京大学)
「臨床試験と生物統計学-エビデンスを目差して-

- 17:30~19:30 サテライトシンポジウム

プログラム

平成13年10月27日(土)

- 8:00~8:50 モーニングレクチャー
- 9:00~11:00 プレナリーセッション3
"Oxidative Stress as a Cause of Heart Failure"
Pawan K. Singal (Winnipeg, Canada)
Douglas Sawyer (Boston, U.S.A)
筒井 裕之 (九州大学)
小室 一成 (千葉大学)

- 11:00~11:40 YIA授与式・閉会式
- 11:45~12:45 ランチョンセミナー

第5回日本心不全学会総会・学術集会

ご宿泊のご案内

この度、仙台市内におきまして、「第5回日本心不全学会総会・学術集会」が開催されますことを、心より歓迎申し上げます。

つきましては、弊社 近畿日本ツーリスト(株)仙台中央支店が、本総会に参加されます皆様のご宿泊のお世話をさせていただきますことになりました。ご参加者の皆様にご満足いただけるよう十分に便宜をお図りする所存でございます。是非、この機会に仙台の素晴らしい街並みと自然に触れて頂くと共に、多数の皆様がご利用くださいますよう、ご案内申し上げます。

近畿日本ツーリスト株式会社
仙台中央支店長

お申込み・お問い合わせ先
〒980-0014 宮城県仙台市青葉区中央1-7-20 東邦ビル4F
近畿日本ツーリスト株式会社 仙台中央支店
「第5回 日本心不全学会総会・学術集会」係
担当：猪股・清野
Tel022-224-1841 Fax022-264-9466
E-mail:senchu-ec@or.knt.co.jp

営業時間 平日 9:30~17:30・土曜日 9:30~12:30 (日・祝日は、休ませていただきます。)

宿泊のご案内

宿泊日：平成13年10月24日(水)~10月27日(土)の4泊間

ご宿泊につきましては、1泊朝食付(税金・サービス料込)お一人様の料金となります。

お申し込みは、申込記号にてお願いします。(第3希望までご入力下さい。)

ホテルの予約につきましては、先着順とさせていただきます。満室の場合もございます。予めご了承下さい。

申込記号	ホテル名	シングルルーム
1	ホテルJALシティ仙台	10,500円
2	東京第一ホテル仙台	8,040円
3	チサンホテル仙台	8,000円
4	ホテルリッチフィールド仙台	7,875円

お申込み方法

学会ホームページ (<http://www.congre.co.jp/jhfs2001>) の申込フォームへ必要事項入力の上、送信いただけますようお願いいたします。申込フォームをプリントアウトし、FAX・郵送でもお申込可能です。また本ニュースレター 頁の宿泊申込書も使用出来ます。

申込締切：平成13年10月1日(月)必着

予約確認書の送付及び精算

「予約回答書・請求書」を10月1日(月)頃お送りいたします。代金につきましては、弊社指定口座へ期日までにお振り込み下さい。

尚、手配事務費・郵便通信費・旅行取扱料金として、お一人様毎500円を合わせてご請求させていただきます。取消の場合、取消料・取扱費についてはご返金できません。予めご了承願います。

お振込み先

七十七銀行 新伝馬町支店
近畿日本ツーリスト株式会社 仙台中央支店
NO5354242

お申込み後の取消について

取消・変更の場合、再度、券類送付先・TEL・E-mail・FAXの入力は不要です。

代表者・氏名・所属のみ必ず入力し、送信、またはE-mail・FAX郵便にてご連絡ください。

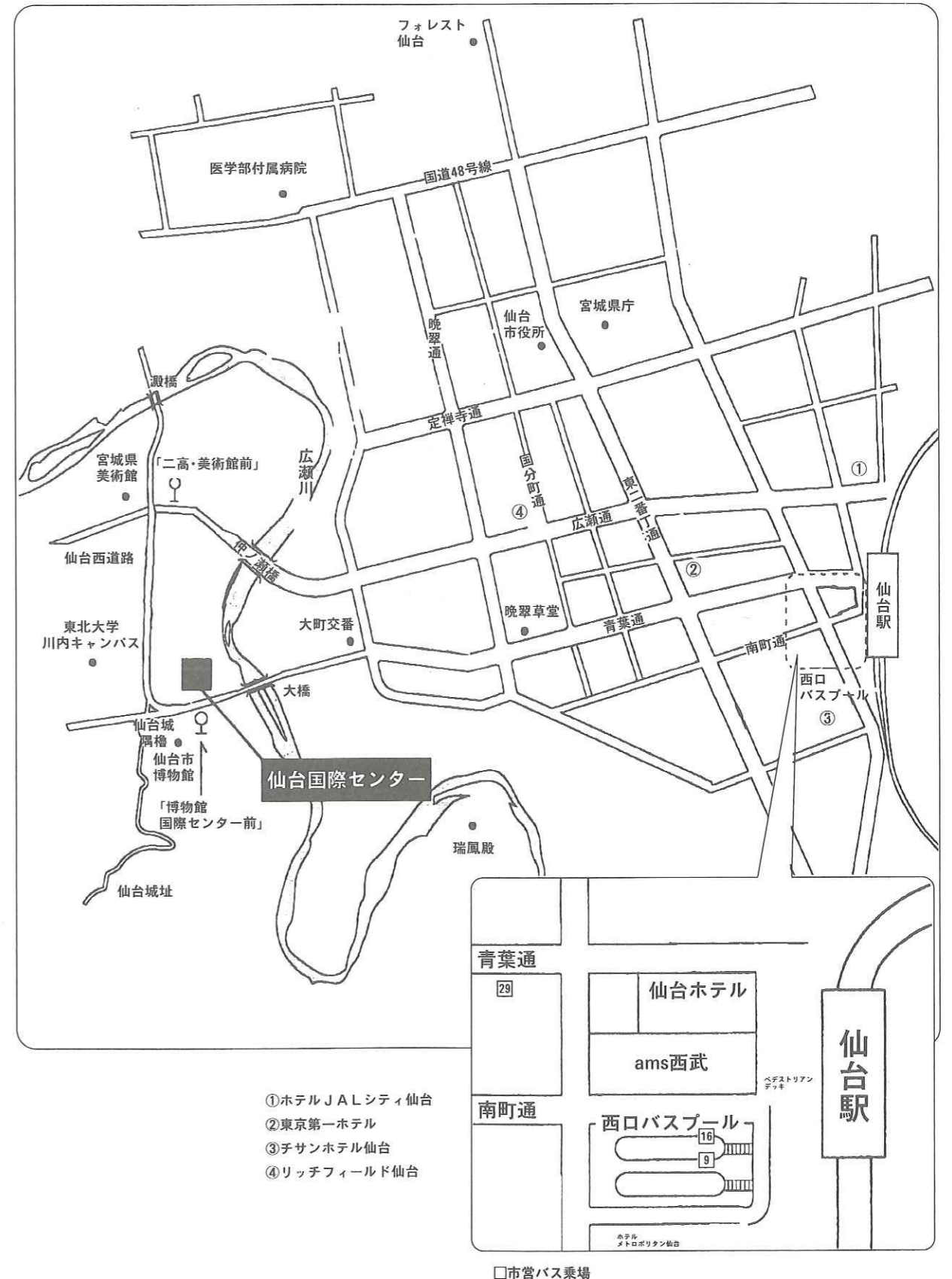
電話ではお受けできません。

返金については、下記 取消料(払戻手数料)・送金手数料を差し引いた上、学会終了後に返金いたします。備考欄へ振込み口座をご記入下さい。

取消料<宿泊>

取消日	取消料金
15日前まで	無料
14~8日前	宿泊料の20%
7~2日前	宿泊料の30%
前日	宿泊料の50%
当日・無連絡	宿泊料の100%

ホテル・会場ご案内



- ①ホテルJALシティ仙台
- ②東京第一ホテル
- ③チサンホテル仙台
- ④リッチフィールド仙台

□市営バス乗場

第5回日本心不全学会総会・学術集会

宿泊申込書

新規申込 変更 取消

フリガナ	
代表者ご氏名	
券類送付先	〒
所属(勤務先)	
TEL	
E-MAIL	
FAX	
*TEL	

(*) 券類送付先と異なる場合のみご記入下さい。

同行者			
フリガナ		年齢	歳
宿泊	○ 10/14(水) ○ 10/25(水) ○ 10/26(金) ○ 10/27(土)		
	第1希望 申込番号	<input type="text"/>	
	第2希望 申込番号	<input type="text"/>	
	第3希望 申込番号	<input type="text"/>	
*備考			

クレジットカードでご精算の場合ご記入下さい。

カード会社
VISA MasterCard Diners AmericanExpress JCB

カード番号

カード名義名 _____

有効期限 _____

Amount _____

ご署名 _____

学会報告：第65回日本循環器学会総会

日本循環器学会における心不全の研究発表：海外からの演題を含めたグローバルな動向。

第65回日本循環器学会会長
現浜松労災病院院長 篠山 重威

第65回日本循環器学会総会は3月25日から3日間、京都市の国立京都国際会館で開催された。新しい世紀の始まりの年に年次総会は学会発祥の地に帰ったのである。21世紀最初の学術集会は65年間の長い歴史の中で営々として築かれてきた伝統を継承しながらも新しい時代の流れの中で門戸を広く世界に開放する事を目的として企画された。先ず、第2公用語として英語を採用し、アブストラクトも英語で提出してもらった。最初は英語を取り入れる事によって参加者が減る事が懸念されたが演題の応募数も従来と変わりなく、開会前日に中国四国地方で大きな地震があり、新幹線が初日の午前中まで動かなかったにもかかわらず参加者は1万人を超えた。今回は外国からの参加者が100名以上あったが英語の採用は極めて好評であった。

日本循環器学会には従来から本学会に大きな足跡を残した2人の名前を冠した招待講演がある。今回はそれに加えて海外の循環器学者による5つの特別講演を企画した。驚いた事にこれらの特別企画の講演は細胞の分化、増殖、肥大、死といった心不全の発生機序に関するものを加えるとほとんどが心不全をテーマにしたものであった。参考までに7つの講演の演題名を下記に記す。

- Arnold Katz: Proliferative signaling and disease progression in heart failure.
- Eric N Olson: Transcriptional control of cardiac form and function.
- Edmund H Sonnenblick: Dynamic plasticity of the ventricle: Myocyte hypertrophy, death and hyperplasia in remodeling the heart.
- Eduardo Marban: Cardioprotection afforded by ischemic preconditioning.
- Victor J Dzau: Cardiovascular disease in the post-postgenomic era.
- Richard A Walsh: Signaling circuitry in heart failure: Lessons from mice to men.

Shigekazu Nagata: Molecular mechanism of cell death.

ちなみに筆者が今回の会長として講演をしたのも心不全をテーマにしたものであった(Heart failure as maladaptive consequences of cardiac hypertrophy).

更に、日本循環器学会を少しでも国際的な情報の交換の場とする試みの1つとしてアメリカ心臓学会(AHA)、アメリカ心臓病学会(ACC)、国際心血管薬物治療学会(ISCP)、ヨーロッパ心臓学会(ESC)とのジョイントシンポジウムを開催した。これらのプログラムはそれぞれの学会と協同して企画したもので、演者の人選も両者の意向を反映させたものであった。AHAとはDifferentiation, Growth and Death of Cardiac Myocyte, ACCとはNew Insight into the Pathogenesis of Heart Failure, ISCPとはRecent Clinical Trials in Pharmacological Treatment of Heart Failureと題するもので、心不全の発生機序、病態、治療に関するテーマが取り上げられた。また、2,113題の一般演題の中で、セッションの題に心不全、心機能、心肥大、心筋症、リモデリング、発生・分化、細胞死など心不全に関係のあるものを選ぶと382題で、全発表の18%は心不全関連のものであったことになる。

心筋梗塞や虚血に関するものは別に取り上げてあるので心不全に関する演題は更に多かったと思われる。

現在、循環器学の中で心不全は学問的にも社会的にも最も大きなテーマと考えられている。

特に、アメリカでは研究費に関しては心不全を対象にしたものでなければ採択され難いと言う話もある。日本心不全学会とアメリカ心不全学会の共有機関誌であるJournal of Cardiac Failureに編集長のJN CohnがeditorialでBasic research laboratories are thriving with funding, technology, and genomicsとこの傾向を皮肉り、Should we be satisfied to let the basic investigators pursue mechanisms of disease, usually in nonhuman models, while the clinical investigator pursues trials with simple clinical end points?と現在の心不全研究のあり方を一考する必要があることを述べている(2000;6:287-289)。今回第65回日本循環器学会総会において日米の第一線の研究者によって発表された心不全に関する多くの演題も同様のことが言えるのではないかと思う。

多くのヒトの病気が治療、診断、予防の発展によ

って減少しつつあるにも関わらず、心不全は今も増加を続けている数少ない疾患の1つである。一方、循環器の中では心不全が大きなテーマと考えられているが医学全体からみるとまだその認識が十分でないという声も多い。New York Timesでさえ心不全に関しては極めて誤解の多い報道をしているし、AIDSや乳がんなどに比べて患者数は遥かに多いにも関わらず研究費の支給が少ないことが指摘されている (J Card Fail 1999; 5: 287-289)。これらは一般大衆のみならず医師ですら心不全という診断名の意味する臨床的、経済的重要性を意識していないことによると考えられ、我々のパートナーであるアメリカ心不全学会は2000年2月14日からの1週間をHeart Failure Awareness Weekと定めて多くの啓蒙活動を行った。特に、50の州知事に手紙を出して心不全認識の声明書の発布を依頼し、同時に、各地域で心不全をより良く理解してもらうためのイベントを行った。また、心不全学会のメンバー一人一人がそれぞれの地区の上院議員に心不全研究のための資金援助を依頼する事を呼びかけた。アメリカで心不全の研究が次々に進展している背景にはこのような努力もあることを忘れてはならない。わが国の心不全学会が21世紀に新たな発展を示すためのブレークスルーとして我々もこのような活動を始める必要があるのではないかと思う。

心不全研究最前線

心不全とリアノジン受容体

山口大学医学部器官制御医学講座
循環病態内科学
矢野雅文
松崎益徳

心不全は、種々の原因疾患に起因する心収縮、拡張障害を基盤とし、神経体液性因子の異常をも包括した症候群である。近年の分子生物学、細胞生物学のめざましい進歩に伴い、その発症機序の解明をめざした研究が精力的になされている。なかでも、心筋細胞内Ca²⁺調節蛋白の異常、特に心筋筋小胞体(SR)の機能異常と心不全発症との関連を示す報告は多い。最近、心不全時の細胞内Ca²⁺overloadを説明する新しい機序が報告され、今後の慢性心不全治療に新たな展開が期待されている。

従来より、心不全時に心筋の収縮、弛緩が障害される機序として、筋小胞体Ca²⁺-ATPaseの活性の低下によるSR Ca²⁺取り込み障害が示されてきた。しかしながら、ヒト心筋症ではSR Ca²⁺-ATPaseの蛋白発現が必ずしも減少しているわけではないにも関わらず、細胞内Ca²⁺トランジエントの異常 {時間経過の延長 (特に下降脚)、拡張期Ca²⁺レベルの上昇} を認めることより、最近では、Ca²⁺取り込み能だけでなくCa²⁺放出能の障害も心不全時の心筋収縮、拡張障害に関与することが最近になってわかってきた(1)。

RyRには、通常、その調節蛋白であるFK506結合蛋白(FKBP)が1(RyR)対4(FKBP)の比率で結合しているが、免疫抑制薬FK506やラパマイシンによりFKBPがRyRから解離すると、RyRのチャネル不安定化を生じることが知られている(1)。Marxらは(2)、不全心筋では、cAMP依存性蛋白キナーゼ(PKA)によるRyRの過リン酸化により心筋FKBP(FKBP12.6)の約60%以上はRyRから解離しており、その結果RyRのCa²⁺に対する感受性が亢進している事を示した。筆者らも(3, 4)、高頻度右室ペースング(250bpm、4週)による犬心不全モデルの左室心筋より精製したSR vesicleを用いて、1)心不全ではRyRからの異常なCa²⁺leakが認められること(図1)、2)このCa²⁺leakはRyRとその調節蛋白であるFKBP12.6の結合比率の低下(1:3.6→1:1.6)に伴う、RyRの構造変化に起因する

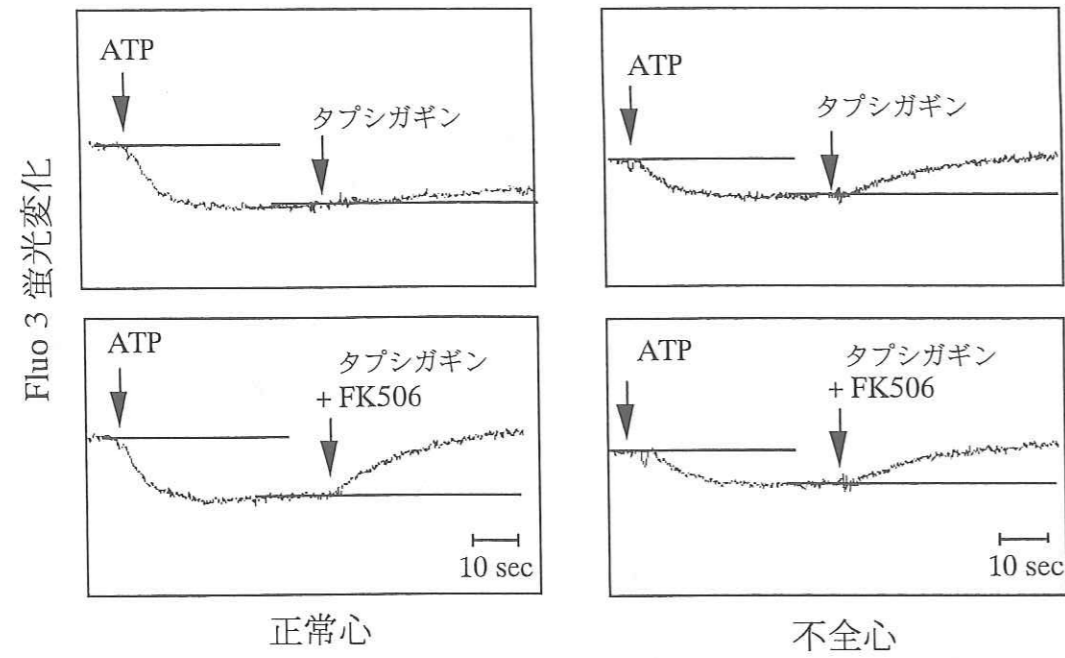
こと。3)RyRからのCa²⁺放出速度の低下が、FKBP-RyRの結合比率の低下に伴うRyRの構造変化によりもたらされうること(図2)を報告し、さらにこのCa²⁺leakは、SR Ca²⁺-ATPase活性、蛋白発現低下が軽度にとどまる、ペースング開始後一週間ですでに、ペースング4週間後と同程度に生じていることを認めた。

以上より、FKBP-RyRの機能的連関は心収縮、弛緩能に深く関与し、その異常は、心不全時の収縮、拡張不全を引き起こすと考えられる。RyRを中心とした心不全時の細胞内Ca²⁺調節異常のメカニズムを図3に示す。心不全ではRyRとその修飾蛋白であるFKBP12.6の連関障害をきたしており、その結果、拡張期に異常なCa²⁺の“leak”が生じており、Ca²⁺-ATPase活性の低下とあいまって細胞内Ca²⁺overloadをきたし、収縮、弛緩障害、催不整脈性を引き起こすと考えられる。その他、RyRにはFKBP12.6以外にも多くの蛋白(キナーゼ、フォスファターゼ、アダプター、アンカー蛋白など)が強固に結合しているが、その機能に関する詳細は未だ不明である。

(文献)

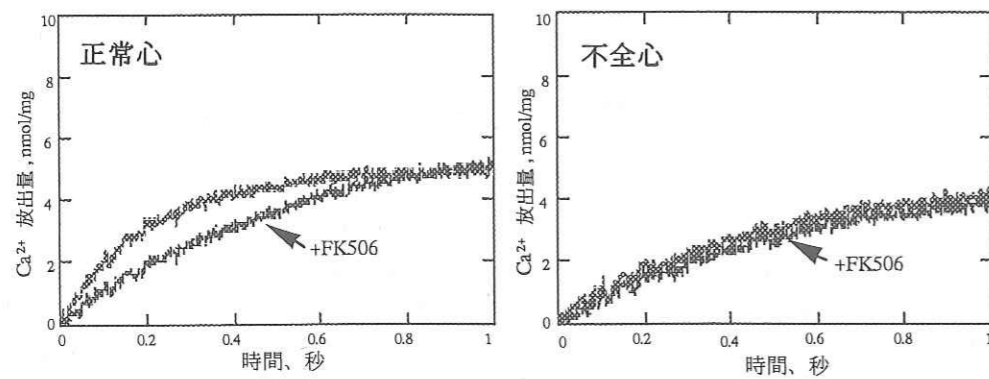
1. Marks AR. Cardiac intracellular calcium release channels-Role in heart failure-(mini review). Circ Res 87:8-11, 2000.
2. Marx SO, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): Defective regulation in failing hearts. Cell 101:365-376, 2000.
3. Yano, M., Ono K, Ohkusa T, Suetsugu M, Kohno M, Hisaoka T, Kobayashi S, Hisamatsu Y, Yamamoto T, Kohno M, Noguchi N, Takasawa S, Okamoto H, Matsuzaki M. Altered stoichiometry of FKBP12.6 versus ryanodine receptor as a cause of abnormal Ca²⁺ leak through ryanodine receptor in heart failure. Circulation 102: 2131-2136, 2000.
4. Ono K, Yano M, Ohkusa T, Kohno M, Hisaoka T, Tanigawa T, Kobayashi S, Kohno M, Matsuzaki M. Altered interaction of FKBP12.6 with ryanodine receptor as a cause of abnormal Ca²⁺ release in heart failure. Cardiovasc Res 48: 323-331, 2000.

図1. 心筋SRにおけるCa²⁺leak



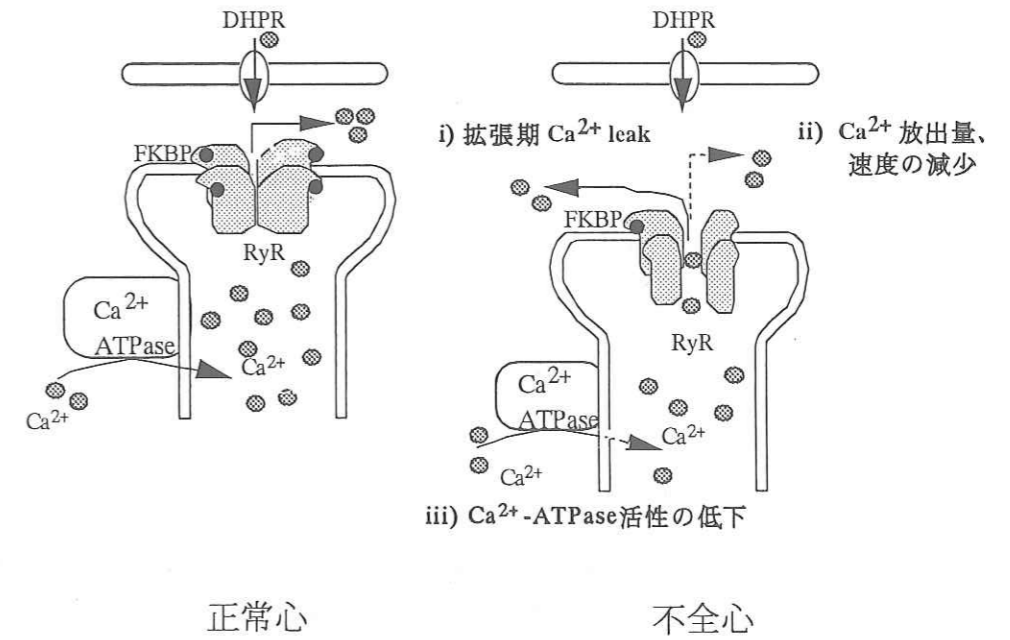
正常心ではATPによるCa²⁺取り込み後、タプシガギンでCa²⁺ATPaseをブロックしてもCa²⁺leakが生じないが、不全心ではCa²⁺leakが生じている。この異常なCa²⁺leakは正常心においてFK506を加えることにより(→RyRからFKBP12.6が解離)再現される。

図2. 心筋SR Ca²⁺放出におよぼすFK506の影響



正常心ではFK506添加(→RyRからFKBP12.6が解離)によりCa²⁺放出速度の低下がみられたが、不全心では、(すでにRyRからFKBP12.6が解離しており)FK506によるさらなるCa²⁺放出速度の低下は認めない。

図3. 心不全における興奮収縮連関異常の機序



正常心筋の筋小胞体では、RyRにFKBP12.6が1:4の比率で結合しており、RyRは構造上の安定化を保ち、Ca²⁺leakを認めない。一方、不全心ではFKBP12.6がRyRから解離する結果、RyRの構造変化をきたし異常なCa²⁺leakを生じている。

心不全治療のトピックス

MUCHA試験—日本の心不全に対するカルベジロール臨床試験

MUCHA trial治験総括医師
榑原記念病院 院長 細田 瑛一

心ポンプ機能の低下による心不全の代償機転の一つとして交感神経系の賦活が重要であり、心収縮力を賦活し、心拍出量の維持に役立つが、持続すると交感神経β受容体の下方調節 (down regulation) に加えて不全心に傷害を齎し、却って生命予後を改善しないと考えられ、30年来、強心薬、利尿薬を中心とする治療に代わって血管拡張などの減負荷療法2)が有効とされ、ACE阻害薬や抗AT薬について慢性心不全の治療薬としての有効性を支持する事実が報告されてきた。

β遮断薬はBHAT study以来、二次予防、心筋保護薬としての効能を認められていたものの、薬理作用として心機能、特に収縮力を低下させることから、心不全に対しては禁忌とされ、わが国でもβ遮断薬の適応症に心不全はなく、むしろ禁忌とされている。

1975年 Waagsteinらが他剤に追加してβ遮断薬 metoprololを少量ずつから増量して用いると心機能を改善することを報告1)してから、徐々にわが国でも metoprolol、carvedilolが慢性心不全に使用さ

れるようになり、個別の有用性は報告されていた。1996年から欧米でcarvedilolを中心にいくつかの心不全治療薬としての著しい有効性を示す報告3-5)が出て、心臓死、心事故発生率と入院治療の頻度を低下させ、左室駆出率を著しく改善することが認められた。carvedilolは非選択性β遮断薬であり、α遮断作用を有するので、使用初期に血管拡張作用を示し心筋抑制作用を寛和し導入が比較的容易であり、また、実験的には抗酸化作用と血管肥厚抑制作用があり、長期投与によって心筋保護作用を示すことが期待される。

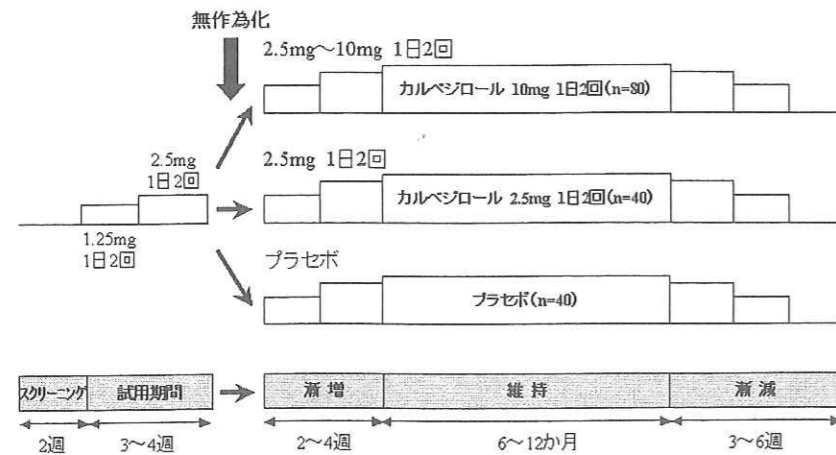
そこでcarvedilolに関して多施設協同無作為二重盲検比較試験によってこれまで禁忌とされてきた慢性心不全を対象にその有効性を検証する試験を計画し、表記の如くMULTICENTER Carvedilol Heart failure dose Assessment (MUCHA) trialと命名した。

ここでは米国のBristowらのMOCHA Investigatorsの成績4)と比較し乍ら第4回日本心不全学会で報告された結果を述べる。

1. 患者背景とCarvedilol投与計画

MUCHA trialの対象は慢性心不全患者173名で男子133名、女子40名、NYHA心機能分類II 78%、III 22%と比較的軽症例が多いものの左室駆出率は40%以下で平均29.8%、基礎疾患は拡張型心筋症127名、虚血性心筋症46名である。投与スケジュールは図1の通りである。米国のMOCHA studyは、NYHAIIIが多く(52.2%)、虚血性心筋症が多く(51.9%)、高用量群は1日50mgで投与量が多いが期間は6ヶ月間と短い。

図1. MUCHA試験—投薬スケジュール

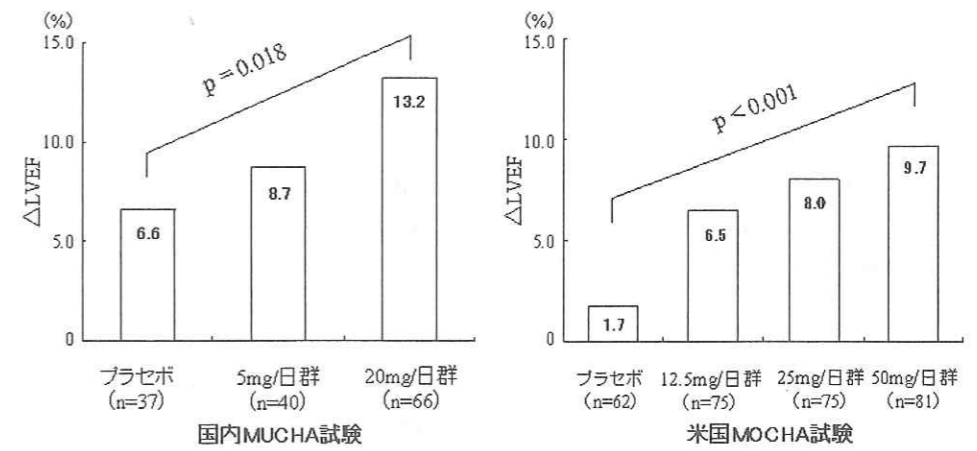


2. 左室駆出率の改善

MOCHA studyが報告された時、著しい左室駆出率の改善が話題となったが、図2に示すように、

MUCHA trialでも偽薬群の6.6%に対して20mgでは13.2%の改善が得られている。

図2. 左室駆出率の改善



3. NYHA心機能分類の変化

下表の通り、低用量群でも高用量群でも偽薬群よりも改善率が高く、悪化率が低い。

	改善例数(%)	不変例数(%)	悪化例数(%)	Wilcoxon検定
プラセボ	23 (48.9)	19 (40.4)	5 (10.6)	} p = 0.037 } p = 0.051
カルベジロール 2.5mg 1日2回	38 (80.9)	8 (17.0)	1 (2.1)	
カルベジロール 10mg 1日2回	51 (70.8)	20 (27.8)	1 (1.4)	

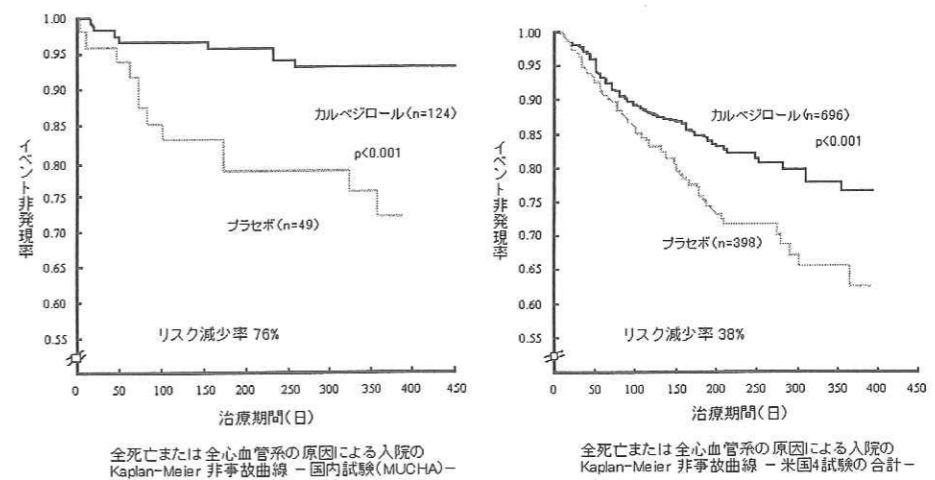
(MUCHA試験)

4. 全死亡又は全心血管系の事故による入院

MOCHA studyと比較できるように、評価基準を同じように作成し、評価判定委員会で事故の全例について詳細に検討して判定した結果、死亡例は、偽薬群では1例もなく、低用量群で突然死2例、高用量群で突然死1例、脳梗塞例1例と各2例の死亡例

が認められた。しかし乍ら、入院を要する心血管系事故は偽薬群に多く、低用量群および高用量群で有意に少ない。そこで低用量群と高用量群を合わせて偽薬群と比較すると図3の如く、米国の4つの試験と同様に明らかにcarvedilol群で事故発現率は少ない。

図3. 全死亡または全心血管系の原因による入院



5. まとめ

わが国で行われた慢性心不全に対する長期β遮断薬治療のMUCHA trialの結果ではcarvedilolは拡張型又は虚血性心筋症のNYHA II M~III度の症例において用量依存的に心血管系の事故による入院を減少させ、左室駆出率を改善させた。

carvedilolは、少量(2.5mg/日)から慎重に投与を開始し、徐々に増量させると比較的高い忍容性があり、至適用量は2.5mg 1日2回から10mg 1日2回であると思われる。

文献

- 1) Waagstein F, et al: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. Br Heart J 1975; 37: 1022-36.
- 2) Cohn JN, et al: Effect of vasodilator therapy

on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1986;314: 1547-52.

- 3) Packer M, et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996;334: 1349-55.
- 4) Bristow MR, et al: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. Circulation 1996; 94: 2807-16.
- 5) Packer M, et al: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 344: 1651-58.

海外研究室紹介

Baylor College of Medicine
Dr. Michael D. Schneider研究室
王 英正

Texas Medical Center in Houston

Texas州はAlaska州に次いで、アメリカ合衆国で第2に面積が広い州である。そこに生活する人々は、1800年代初頭に独立したTexas共和国の影響を受け、アメリカ国内の他の州の人達と比べても際立った自立心を持っている。そのTexas州の最大の都市がHoustonである。1836年に最初の交易所が設立され、1900年代初頭に近郊で石油が発見されると町は急激に発展を続け、1970年代までにはアメリカで最も裕福な町の一つになった。現在、Houston中心部だけで581平方マイルの面積を持ち、近郊まで含めると8788平方マイルと東海岸のRhode Islandの約2倍の広さとなり、人口400万人の全米第4の大都市にまで成長した。そこでは石油、航空機産業や様々なハイテク産業の他にテキサスメディカルセンターでの医療産業もHoustonの経済や雇用を支える一つのパワーとなっている。

歴史的には1930年代にビジネスマンのM.D. Andersonの莫大な慈善寄付によりテキサスメディカルセンターは設立された。約700エーカーの敷地内に、42の病院や研究所、二つ医学校があり、それらは約100個以上のビルの中に属し、その経済効果は5万人の雇用と2万人のボランティアに支えられて年間100億ドルにまで計上し、世界でも最も大きい医療、教育、研究センターの一つに数えられている。

臨床面では、M.D.Anderson癌センターにて1940年代後半から癌への化学療法を始めて臨床的に導入して確立し、1964年にDr.DeBakeyが世界で始めて心臓での冠動脈バイパス術を成功させ、さらに、Dr. Cooleyが1968年に心臓移植を、さらに翌年には人工心臓の移植を世界に先駆けて成功したことで有名になった。現在では年間480万人の患者(内1万7千人は海外から)が当センターで医療を受けている。教育および研究面でも、現在1万7千人の学生と7万2千人の研究者が学び、専門的な訓練を受けている。

Dr. Schneider

Dr.Schneiderはペンシルバニア大学でM.D.を取得後、国立衛生研究所にてノーベル生理学医学賞を受賞したDr.Nirenbergのもとで業績を重ね、1984年よりBaylor医科大学に移られ、現在循環器科の分子

生物学および発生の研究部門の教授とM.D. Anderson癌センターの教授を兼任されている。その気質はアメリカ人らしく、志を持って医学の道に進み、医学生生の頃からなぜ心筋細胞は生後急速に脱分化をするのかに疑問を抱き、そのときの好奇心および探究心が、20

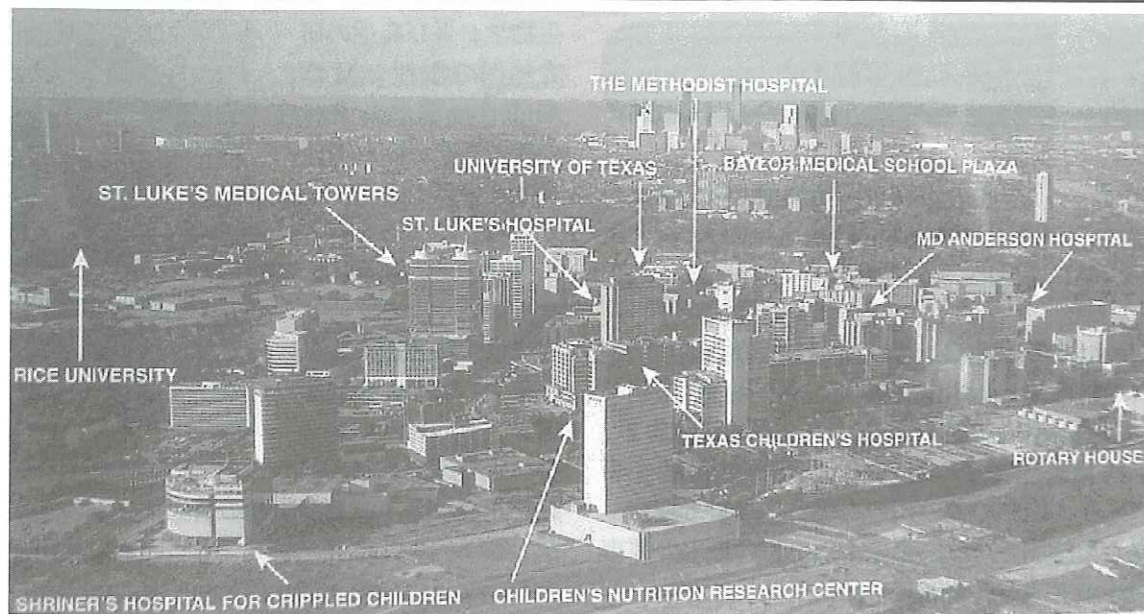


Dr. Schneiderの近影。

数年たった今でも彼の生涯の研究テーマの基本にあり、我々の全てのプロジェクトに随所に反映されている。“Scientists should be passionate”という彼の言葉に表われているように、自分の持つ疑問に対して熱烈な情熱を持ち続けて研究していくことが、科学者として成功するのに必要とされる条件である。その人柄も研究に関しては、夢をいつまでも追い続ける少年のようであり、その情熱から生み出される研究は常にスマートかつ独創的なアイデアに満ちている。しっかりと持論を持ち、流行に安易に流されないところも敬服すべき点である。

研究室の構成

ラボの構成員はPh.D.の学生が3人、ポスドクが5人、クリニカルフェローが1人、テクニシャンが5人で、その国籍はアメリカ、フランス、ベルギー、中国そして日本と多彩である。クリニカルフェローはM.D.が循環器専門医を取得するのにBaylor医科大学では4年間のフェロープログラムのうち、2年間は臨床から完全に離れて(医療行為は禁止)ベーシックリサーチに専念させるためにできたポジションで、日本のシステムと比べると随分合理的な教育プログラムである。プロフェッショナルな人材を育成するというアメリカらしい良いシステムでもある。海外からきたポスドクやPh.D.の学生も全員M.D.であるので、クリニカルフェローとアメリカでの臨床の現状を語るのもいい経験である。そういう環境の中、毎週土曜日朝9時から1-2時間のラボmeetingがあり、毎週一人のスピーカーが自分の実験データを発表し全員で討論する。この会は心臓の発生を主に研究している Dr.Schwartzの研究室と合同で開かれ、違った角度からの鋭い指摘を受けることもあり、いい参考になる。Dr.Schneiderはこれ以外にも時間さえあれば、いつでもやってきては実験の進み具合の報告を聞いたり、新しいアイデアを熱く語ってくれる。黒板を前にしての二人の討論はお互いの知恵比べでもあり、ぼくらをプロフェッ



Texas Medical Centerの全景。

中央にTexas州立大学医学校、その右側がBaylor College of Medicine。

全米の病院ランキングのベスト10にSt. Luke's HospitalとM.D. Anderson Hospitalが選ばれています。最も左側に南部の名門Rice大学が見える。

シヨナルな研究者に育てたいという彼の熱意がそこからでも強く伝わってくる。meetingは他にも、毎週月曜日の夕方と木曜日の朝に沢山の臨床循環器医とともに行われ、そこでは循環器科の中でも他の研究部門の研究者たちのデータ発表および討論が中心で、虚血性心疾患、特発性心筋症や遺伝性の不整脈疾患の基礎研究が主な演題となることが多い。木曜日の朝8時からのmeetingはBaylorのfacultyのよる臨床がらみの最新医療の講演が中心で、月日ともに循環器の臨床もどんどん進んでいる印象を受けた。

Project

Dr.Schneiderはアイデアの塊のようなもので、他の臨床の教授に比べ、長時間研究のことを考え、没頭している感じがする。その彼のプロジェクトの根本は先ほどにも述べたように、心筋細胞の再生とその臨床応用にほかならない。Baylorに赴任したときから心筋細胞でのTGF β の役割を研究し、最近ではその下流の遺伝子の一つであるTAK1が、左心室に圧負荷をかけた際に特異的にその活性が上昇し、その過剰発現モデルである活性型TAK1トランスジェニックマウスでは、生後2週間以内に心肥大を起こし、さらに心不全で死亡することがわかってきた。

Dr.SchneiderはTAK1の心筋細胞の分化誘導の点にも着目し、現在その類似系列の遺伝子を含め、ノックアウトマウスやアデノウイルスによる手法にて研究し続けている。また、心筋細胞がなぜ終末分

化した細胞に形質変化したのかという疑問に答えるには細胞周期を念頭に考えなければならない。このラボでは筆者を含め、細胞周期がらみの仕事をしている。過去にはアデノウイルスを用いたE2F1の過剰発現系で始めて脱分化した心筋細胞を再分化させることに成功し、今では細胞増殖に抑制的に働くCDK抑制因子やRbファミリーとの複数型ノックアウトマウスの心臓での表現型の解析、さらに細胞周期制御の中心となる新しいポケット蛋白のクロニングと、最近ではテロメアに着目した細胞の老化を抑制するプロジェクトや幹細胞を用いた心筋細胞への分化の過程を解析している。また、虚血再灌流障害を抑制する遺伝子群をトランスジェニックマウスを用いた系でも検討している。Dr.Schneiderは単に確立された手法での研究に満足することなく、常に新しくかつより有効なシステムは作れないかと思ひやかな臨床応用を念頭にいたプロジェクトもいくつか手がけている。過去に心臓に対してCre-loxシステムを用いた遺伝子導入に他に先駆けて成功し、最近では薬物による外的導入する遺伝子の量と時相を調節するシステムの開発にも成功した。このような手法を用いた場合、生理的な発現量での実際の個々の遺伝子の役割を検討することができ、さらに、今まで生まれることなく胎児死に終わったマウスモデルにおいても、遺伝子の発現する時相を制御することで、個々の遺伝子の生後での役割が研究できるようになった。当ラボではできないような新しい実験系の場合も、金を惜しみなく出してくれ、アメリカ国内は



Baylor College of Medicineの正面玄関。

アメリカ合衆国旗とテキサス州旗が同時に掲げられている。

もちろん、ヨーロッパ諸国でも実験見学の出張の機会を与えてくれる。

終わりに

Houstonでの生活は7、8月の猛暑以外はとても快適である。それにアメリカの東西海岸の大都市とは全然違った文化、人種の構成になっている。僕もアメリカ南部の生活環境、つまりフランス、メキシコとインディアンが入り混じった文化がいたって気に入っている。石油産業や鉄鋼産業も盛んで、日本の会社からの駐在員を入れると約2千人の日本人が生活している。ダウンタウンには75階建ての超高層ビルが立ち並んでいるかと思えば、車で1時間も走ると美しい海や自然豊かな州立公園が沢山あり、日頃の疲れを癒してくれる。テキサス本場での乗馬や湖でのカヌーイングもまた楽しい一時である。文化的な楽しみ方として美術館、博物館、劇場もダウンタウン内にはいくつもあり、プロ野球、プロバスケットボールの試合観戦も思う存分エンジョイできる。アパート代を含め、物価がアメリカの他の大都市と比べると安いというのも、サイエンスの探究に献身的でかつ貧乏なボスドクにはもってこいの好条件の一つである。皆様も是非、若くて感受性の高い時期にアメリカ留学を実現してください。

Dr.Schneiderの連絡先はmichaels@bcm.tmc.eduです。

(E-mail; hidemasa@bcm.tmc.edu, 日本語可)

Recent Publications

1. Oh H, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 (in press).
2. Minamino T, et al. Inducible gene targeting in postnatal myocardium by cardiac-specific expression of a hormone-activated Cre fusion protein. Circ Res. 2001 Mar 30; 88(6): 587-92.
3. Schneider MD, et al. Cyclin-dependent kinase-2 in the birth and death of cardiac muscle cells. Circ Res. 2001 Mar 2; 88(4): 367-9.
4. MacLellan WR, et al. A novel Rb- and p300-binding protein inhibits transactivation by MyoD. Mol Cell Biol. 2000 Dec; 20(23): 8903-15.
5. Schneider MD, et al. Chips ahoy: gene expression in failing hearts surveyed by high-density microarrays. Circulation. 2000 Dec 19; 102(25): 3026-7.
6. Zhang D, et al. TAK1 is activated in the myocardium after pressure overload and is sufficient to provoke heart failure in transgenic mice. Nat Med. 2000 May; 6(5): 556-63.
7. MacLellan WR, et al. Genetic dissection of cardiac growth control pathways. Annu Rev Physiol. 2000; 62: 289-319.
8. Gaussin V, et al. Surviving infarction one gene at a time: decreased remodeling and mortality in

engineered mice lacking the angiotensin II type 1A receptor. *Circulation*. 1999 Nov 16; 100(20): 2043-4.

9. Akli S, et al. E1A can provoke G1 exit that is refractory to p21 and independent of activating cdk2. *Circ Res*. 1999 Aug 20; 85(4): 319-28.

10. Schneider MD, et al. Heart or hand? Unmasking the basis for specific Holt-Oram phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 16; 96 (6): 2577-8.

11. Abdellatif M, et al. A Ras-dependent pathway regulates RNA polymerase II phosphorylation in cardiac myocytes: implications for cardiac hypertrophy. *Mol Cell Biol*. 1998 Nov; 18(11): 6729-36.

12. Charng MJ, et al. A constitutive mutation of ALK5 disrupts cardiac looping and morphogenesis in mice. *Dev Biol*. 1998 Jul 1; 199(1): 72-9.

13. Charng MJ, et al. A novel protein distinguishes between quiescent and activated forms of the type I transforming growth factor beta receptor. *J Biol Chem*. 1998 Apr 17; 273(16): 9365-8.

14. MacLellan WR, et al. Success in failure: modeling cardiac decompensation in transgenic mice. *Circulation*. 1998 Apr 21; 97(15): 1433-5.

学会カレンダー (2001~2002年)

開催日	学会名	会長	所属	会場
7月4日~6日	第37回日本小児循環器学会	横田通夫	静岡県立こども病院	グランシップ (静岡市)
7月5日~7日	第10回日本心血管インターベンション学会	中西成元	虎の門病院内科	日本都市センター会館 (千代田区)
9月24日~26日	第49回日本心臓病学会	松崎益徳	山口大学第二内科	広島国際会議場
10月3日~5日	第54回日本胸部外科学会	北村惣一郎	国立循環器病センター	大阪国際会議場 リーガロイヤルホテル
10月4日~5日	第18回日本心電学会	平岡昌和	東京医科歯科大学難治疾患研究所成人疾患研究部門循環器病	日本都市センター会館 (千代田区)
10月17日~19日	第41回日本核医学会	利波紀久	金沢大学核医学科	ホテル日航金沢他 (金沢市)
10月25日~27日	第24回日本高血圧学会	荻原俊男	大阪大学加齢医学	大阪国際会議場 (大阪市)
11月20日~22日	第42回日本脈管学会	西尾一郎	和歌山県立医科大循環器内科	りんくう国際会議場 全日空ゲートタワーホテル (泉佐野市)
12月7日~8日	第15回日本冠疾患学会	内科系/ 相澤忠範 外科系/ 竹内靖夫	心臓血管研究所附属病院内科 東京女子医大附属第二病院心臓血管外科	日本都市センター会館 (千代田区)
11月30日~ 12月1日	第23回心筋生検研究会	和泉 徹	北里大学医学部内科	北里大学相模原キャンパスL3号館
2002年 2月14日~16日	第32回日本心臓血管外科学会	松田 暉	大阪大学機能制御外科学	大阪国際会議場 (大阪市)

心不全学会NewsLetter編集事務局より
お知らせ

心不全学会事務局よりお知らせ

3月号にてお知らせいたしましたように、2001年より心不全学会NewsLetterの発行に関する業務は、学会の出版・編集委員会が企画し、日本学会事務センターにある学会事務局が発行業務を担当することになりました。3月号から「心不全治療のトピックス」、「海外研究室紹介」、「学会カレンダー」を新設いたしました。多くの先生方に大変好評でした。今号では、さらに「学会報告」と「心不全研究最前線」を掲載いたしました。読みごたえのあるNewsLetterにすることができました。御執筆いただいた先生方に厚く御礼申し上げます。今後ともさらに内容の充実をめざしていきたいと考えております。会員の諸先生方のご協力を何卒よろしくお願い申し上げます。また、企画に関しましてご意見・ご提案などございましたら、ご連絡ください。

出版・編集委員会委員長
竹下 彰
心不全学会NewsLetter編集事務局担当
筒井裕之

心不全学会NewsLetter編集事務局の連絡先

812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学大学院医学系研究院 循環器内科学
心不全学会NewsLetter編集事務局
筒井裕之・本松加奈子
TEL 092-642-5360
FAX 092-642-5374
e-mail prehiro@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp

日本心不全学会入会のご案内

本学会は、心不全並びにこれらに関連する分野の研究発表の場を提供し、知識や情報の交換をおこなうことにより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6年目が経過いたしました。

本会のさらなる充実に向け、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、是非ご紹介下さいますようお願い致します。

▶ 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紙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。

▶ 入会手続き

下記事務局宛にご連絡下さい。折り返し「入会申込書」をお送り致します。

または、次頁の入会申込書にご記入頂き、FAXにて送信下さい。

〒113-8622

東京都文京区本駒込5-16-9

日本学会事務センター内 日本心不全学会事務局
Tel 03-5814-5810 Fax 03-5814-5825

▶ 年会費

正会員 10,000円

▶ 会費の送金方法について

入会申込書を返送して頂いてから1か月以内に請求書を発行しますので、最寄りの郵便局または銀行よりお振込み下さい。

入会申込書

FAX 03-5814-5825 (日本学会事務センター内)

日本心不全学会事務局 御中

下記のとおり正会員として入会を申請いたします。

(正会員登録用)

申込日: 年 月 日

	姓(Family Name)	名(First Name)		
ローマ字			生年月日	19 年 月 日生
氏名			入会年度	20 年度
現住所	〒 TEL FAX			
所属機関名				
名称				
所在地	〒 TEL 内線 FAX E-mail			
英文連絡先住所				
連絡先	機関誌等の送付先 [現住所 ・ 所属機関] を○で囲んで下さい。			
専門分野 (該当分野をご記入下さい) 基礎系 臨床系 その他	学歴 大学 19年卒 大学大学院 19			

※複数の入会申し込み者ございましたら、本用紙をコピーしてご利用下さい。

※ 会員番号 568- -

※ 受付日 年 月 日

日本心不全学会 News Letter Vol.5, No.2

2001年6月27日 印刷

2001年6月30日 発行

発行 日本心不全学会事務局

〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9

(財)日本学会事務センター

電話 03-5814-5801

FAX 03-5814-5820

平文社