



J
H
F
S
HEART
FAILURE
SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 6, No. 2, 2002

発行：2002年7月1日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society

CONTENTS

- | | |
|----|---------------------------------------------------------------|
| 1 | 第6回日本心不全学会総会・学術集会のお知らせ |
| 7 | 〈学会報告〉第66回日本循環器学会総会・学術集会 ●北畠 顕(北海道大学大学院循環器病態内科学) |
| 9 | 〈心不全研究最前線〉心移植後の心血管病変 ●鈴木淳一, 磯部光章(東京医科歯科大学大学院循環器制御学) |
| 12 | 〈海外研究室紹介〉UNDNJ-New Jersey Medical School SADOSHIMA lab. ●富田英春 |
| 13 | 学会カレンダー(2002年) |
| 14 | 日本心不全学会 News Letter 編集事務局・日本心不全学会事務局よりお知らせ |

日 程 表

	第1日 10月2日(水)	第2日 10月3日(木)	第3日 10月4日(金)
8:00		モーニングセミナー 1, 2	モーニングセミナー 3, 4
9:00		開会式 9:30	プレナリーセッション 3, 4
10:00		プレナリーセッション 1, 2	
11:00		11:30 総 会	特別講演2
12:00		ランチョンセミナー 1~3	ランチョンセミナー 4, 5
13:00		13:10 特別講演1	13:15 セッション5 ポスター討論2
14:00		14:10 ポスター討論1	15:15 YIA授与式・閉会式
15:00	14:30 理 事 会 15:30	15:10 YIA講演	
16:00	評議員会	16:10 16:20 ミートザ エキスパート 1~5	
17:00	17:15 サテライトシンポジウム 1	17:50	
18:00	18:45	サテライト シンポジウム 2~4	市民公開講座
19:00	会長招宴		
20:00			
21:00			

プ ロ グ ラ ム

10月2日(水)

- 14:30~15:30 理事会
- 16:00~17:00 評議員会
- 17:15~18:45 サテライトシンポジウム1
- 19:00~21:00 会長招宴

10月3日(木)

- 8:00~9:00 モーニングセミナー1, 2
- 9:00~9:10 開会式
- 9:10~9:30 会長講演
- 9:30~11:30 プレナリーセッション1 「Ca²⁺ Kinetics in the Failing Heart-From Bench to Bedside」
Roger J. Hajjar (米国ボストン)
Muthu Periasamy (米国オハイオ)
南沢 享 (横浜市大)
新井昌史 (群馬大学)
矢野雅文 (山口大学)
- プレナリーセッション2 「Roles of Nitric Oxide in the Failing Heart」
Thomas H Hintze (米国ニューヨーク)
Walter J. Paulus (ベルギー)
松本晃裕 (東京大学)
- 11:30~12:00 総 会
- 12:00~13:00 ランチョンセミナー1~3
- 13:10~14:10 特別講演1 「Strategy of Heart Failure and the Use of Anti-aldosterone Agents」
Willem J. Remme (オランダ)
- 14:10~15:10 ポスター討論1
- 15:10~16:10 YIA講演
- 16:20~17:50 ミートザエキスパート1 「心不全に対するβ遮断薬の導入の実際」
吉川 勉 (慶應義塾大学)
川名正敏 (東京女子医科大学)
半田俊之介 (東海大学)
堀 正二 (大阪大学)
松崎益徳 (山口大学)
- ミートザエキスパート2 「重症心不全の外科療法」
須磨久善 (葉山ハートセンター)
松田直樹 (東京女子医科大学)
松田 暉 (大阪大学)
- ミートザエキスパート3 「心不全の非侵襲的診断」
野原隆司 (京都大学)
渡邊重行 (筑波大学)
汲田伸一郎 (日本医科大学)
竹中 克 (東京大学)

ミートザエキスパート4「心筋再生」

- Yong-Fu Xiao (米国ボストン)
- 福田恵一 (慶応大学)
- 森崎隆幸 (国立循環器病センター)
- 澤 芳樹 (大阪大学)

ミートザエキスパート5「心筋の遺伝子転写制御」

- 小室一成 (千葉大学)
- 斉藤能彦 (奈良県立医科大学)
- 長谷川浩二 (京都大学)
- 廣田久雄 (大阪大学)
- 廣井透雄 (東京大学)

18:00~20:00 サテライトシンポジウム2~4

市民公開講座

「心臓の健康を考える市民公開講座」—生活習慣病と心不全セミナー—

10月4日(金)

8:00~9:00 モーニングセミナー3, 4

9:00~11:00 プレナリーセッション3「Immunologic Disorders in Heart Failure」

- Peter Liu (カナダ)
- 世古義規 (東京大学)
- 松森 昭 (京都大学)
- 和泉 徹 (北里大学)

プレナリーセッション4「Calcineurin in the Failing Heart」

- Mark A Sussman (米国オハイオ)
- 小室一成 (千葉大学)

11:00~12:00 特別講演2「Molecular Mechanism of Heart Failure」

- Eric Olson (米国テキサス)

12:00~13:00 ランチョンセミナー4, 5

13:15~15:15 プレナリーセッション5「New Drugs for Heart Failure」

- Faiez Zannad (フランス)
- Michael Fowler (米国カリフォルニア)
- John McMurray (イギリス)

ポスター討論2

15:15~15:45 YIA授与式・閉会式

第6回 日本心不全学会総会

宿泊・交通等のご案内

この度、第6回日本心不全学会にご参加される皆様方のご便宜をお取りするため宿泊・交通等のお手配をJTB海外旅行虎ノ門支店国際会議センターが担当させていただくことになりました。東京での快適なご滞在をお約束できるホテルをご用意させていただきます。皆様方のお越しを心からお待ち申し上げます。

JTB海外旅行虎ノ門支店 国際会議センター

(1) 宿泊ホテルのご案内

- ◆ 宿泊日 平成14年10月1日(火)~10月4日(金)
- ◆ 宿泊料金 お一人様1泊朝食付(サービス料含税別)シングル・ツインは共に1名様当りの料金です。

	ご利用ホテル名	タイプ記号	1室1名使用 シングル	タイプ記号	1室2名使用 ツイン	ホテル立地条件
①	京王プラザホテル	1-S	21,000円	1-T	12,500円	会場ホテル
②	新宿ワシントンホテル	2-S	14,000円			会場徒歩7分

- ◆ ご希望のタイプあるいはホテルが満員の場合、他のタイプまたは同クラスホテルに変更させていただくこともございますので、あらかじめご了承ください。
- ◆ ご案内のホテル以外のご宿泊をご希望の場合もご相談下さい。

(2) 航空機のご案内

学会にご参加の皆様様に航空手配の便宜を図らせて頂きます。

- ◆ ご希望により普通運賃、往復割引事前購入割引等承ります。お申込み時点で満席の場合もご座いますのでお早目にお申込みください。
- ◆ 取消し・変更につきましては、各航空会社の事前購入割引の取消料、変更料の規定によります。

(3) JR券のご案内

ご希望にあわせてお手配をさせていただきます。新幹線につきましては同一区間にて3名様以上にてお申込みの場合は回数券(6枚つづり)にてご利用いただける区間もございます。

(4) お申込方法

別紙申込書にご記入いただき、平成14年9月9日(月)までにお申込み下さい。

- ◆ お申込みを承りました方には予約確認書を9月23日頃までにご送付いたしますのでご出発前にご確認いただき、当日ご持参下さい。
- ◆ 通信事務費として、一件につき800円を申し受けますのでご了承下さい。
- ◆ ご請求書、予約確認書が到着次第代金をお振込み下さい。
- ◆ 取り消し変更によるご返金等の清算は、事務手続上学会終了後10月中旬に行いますので予めご了承下さい。
- ◆ 振込口座：第一勧業銀行有楽町支店 普通 1954112 口座名 JTB海外旅行虎ノ門支店

(5) 変更・取り消しについて

- ◆ お申し込み後の宿泊取消しにつきましては、下記の取消料を申し受けますので予めご了承下さい。(一泊につき下記の取消料が適用されます。取消料と通信料事務費を差引いた残額をご返金させていただきます。)

取消日	21日前迄	20日前以降	7日前以降	前日	当日以降
宿泊取消料	無料	10%	20%	50%	100%

お申込・お問合せ書類送付先

JTB海外旅行虎ノ門支店 日本心不全学会デスク

TEL: 03-5512-0540 FAX: 03-5512-0547

担当: 久世(くぜ)・岩下

(営業時間 月曜日~金曜日 10:00~17:30)

第6回 日本心不全学会宿泊・交通申込書

JTB使用欄	お申し込み先：JTB日本心不全学会総会デスク FAX：03-5512-0547 お申し込み締切日：平成14年9月9日(月)		
フリガナ お申込者名	勤務先名		
書類送付先住所	<input type="checkbox"/> ご自宅 <input type="checkbox"/> 勤務先	〒	
電話・FAX	☎ ()	FAX	()

<宿泊申込み>

①	宿泊者名	性別 男・女	希望ホテル タイプ希望	宿泊日			第2第3希望 タイプ
	フリガナ						

②	宿泊者名	性別 男・女	希望ホテル タイプ希望	宿泊日			第2第3希望 タイプ
	フリガナ						

ご請求 一括・個別 その他ご要望

必要事項をご記入(宿泊日には○×印)下さい。申込書は1部屋毎の申込となります。1室1名ご利用の方は申込書の①に、1室2名ご希望の方は①、②の両方にご記入下さい。

<航空券申込み>

お名前をカタカナでご記入下さい。

1	男・女 (歳)	2	男・女 (歳)
希望運賃 普通・往復割引・事前購入割引・その他()			
往路	月 日	空港 □ 羽田空港 (時 分発) (時 分着)	便
復路	月 日	羽田空港 □ 空港 (時 分発) (時 分着)	便

<JR券等その他ご希望>

--

<お支払い方法> ... 銀行振込にて承ります。

1. 振込口座 第一勧業銀行有楽町支店 普通 1954112 口座名 JTBカイトラ

学会報告

第66回日本循環器学会総会・学術集会を終えて — 心不全に関する最新の基礎および臨床研究の発表 —

第66回日本循環器学会総会・学術集会会長
北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学
北島 顕



第66回日本循環器学会総会・学術集会は2002年4月24日から3日間、札幌市の北海道厚生年金会館、ロイトン札幌、札幌市教育文化会館、札幌プリンスホテル国際館パミール、札幌後楽園ホテルなど札幌大通り公園を取り囲む会場にて開催された。21世紀を迎え、ヒトゲノム計画が最終局面を迎える中、「ポストゲノムの循環器学の展望と社会への貢献」をメインテーマとして、美甘レクチャー、真下記念講演、特別講演、メインテーマに沿った最先端の知見を含む特定領域のレビューを含めたプレナリー・セッション6題、基礎および臨床それぞれの最前線を専門的に紹介するシンポジウム17題、AHA、ACC、ESC、ISCPそれぞれの国際ジョイントシンポジウム4題、台湾、韓国、フィリピン、インドとのアジアセッション、先端技術を中心としたFrontiers in Cardiovascular Research、その他、啓蒙教育的な企画としてコントラバシ、トピックス、ラウンドテーブルディスカッション、モーニングレクチャー、サテライトシンポジウムなど盛りだくさんのプログラムになった。一般演題では、第65回学術集会に続いて公用語として日本語ならびに英語を採用。応募演題は4,093題で、積極的な日本語での発表希望が2,298題(56%)、英語発表希望が1,795題(44%)。565人の先生方に査読をお願いし、その結果2,136題を採用(52%)。とくに優れた演題はFeatured Research Sessionとして137題(すべて英語)、一般演題は英語口述とポスターが871題、日本語口述と

ポスターが1,128題となった。

とくに心不全領域の発表についてみると、心筋再生が大きなテーマとなった。真下記念講演として、東京女子医科大学医工学研究所の岡野光夫教授に『細胞シート工学』による心筋組織再生のご講演をお願いした。プレナリーセッションでは、「Myocyte development, apoptosis and regeneration (心筋の発生、アポトーシス、再生のプロセス)」と題し、心筋の発生段階の調節機序について、Beth Israel Deaconess Medical Centerの出雲正剛先生に基調講演をお願いした。出雲先生の考え方の根幹には心筋細胞の分化のメカニズムを解明し、本来線維芽細胞になるところを心筋細胞へスイッチングし、心筋細胞の脱落を補うという戦略がある。しかし最近、急性心筋梗塞の際などに骨髄由来幹細胞が心臓で集積し、わずかではあるが心筋細胞へも分化する可能性が示され、内在性の細胞の修飾ばかりでなく、外来的細胞移植による細胞補充療法が模索されている。中でも、心筋再生のための効率的な導入システムの開発と評価システムの確立が急がれる。従来、再生治療の戦略として、血管新生による血流の回復と心筋細胞再生の2つの観点から心筋再生療法が検討されてきた。骨髄由来前駆細胞として、当初CMG細胞が報告され、慶應義塾大学の福田恵一先生らによって成体幹細胞から分化誘導した再生心筋細胞の分子生物学的解析が進められている。一方、心筋梗塞・心不全に対する血管新生療法の有効性が示されているが、単なる血管新生誘導因子の投与は大量のタンパク投与を要する割に改善効果は不十分であり、逆に腫瘍性増殖などの問題点が指摘されている。その点、Dr. Kocherらは骨髄由来幹細胞、中でも、“CD34陽性細胞”を用いた細胞移植を行った。骨髄由来幹細胞は、血管内皮細胞、心筋細胞などの前駆細胞へと分化可能な幹細胞を含む。また、岐阜大学の藤原久義教授、竹村元三先生らは、梗塞後心筋における再生細胞の超微形態—分化、増殖、アポトーシス—を観察し、虚血心における骨髄由来幹細胞移植治療の展望を披瀝した。関西医科大学の西上尚志先生らは、骨髄細胞移植を用いた心筋再生治療の評価システムとして

NOGA systemを提示した。当面は骨髄由来幹細胞移植が話題になると考えられるが、Embryonic stem cellは、心筋細胞への分化に関して多くの可能性を秘めていることが、京都大学の長谷川浩二先生らによって示された。細胞移植に関して、シンポジウム(3)「Current status and future challenges of tissue engineering in the cardiovascular system (組織・器官の再生医学—現状と将来への挑戦)」でも取り上げさせていただいた。カナダマクギル大学Dr. Chiuによる基調講演「The Biological Basis of Cardiovascular Regeneration Using Adult Stem Cells」に引き続き、関西医科大学の松原弘明先生から、骨髄由来心血管系幹細胞移植による虚血下肢・狭心症への臨床応用について、St. Elizabeth's Medical Centerの西村浩美先生から神経幹細胞による協調的血管発生と神経組織再生について、国立循環器病センターの中谷武嗣先生から心臓および心臓弁における組織工学、再生医療技術の応用について、千葉大学の飯嶋義浩先生、小室一成教授から骨格筋芽細胞による心筋再生の可能性について、それぞれ示していただいた。ハーバード大学の出雲先生から、細胞移植による心筋再生は、米国より日本で素晴らしく進歩を遂げていることに驚かされた、とのコメントをいただいた。

次に、心不全に関するテーマとして、フィジオームを取り上げた。循環器研究において、従来は生理学から分子生物学の導入により遺伝子レベルで解析が進んできたが、逆に遺伝子、分子から機能へと進む方向性も重要と考えられる。座長を国立循環器病センター研究所 菅 弘之所長とベイラー医科大学のDr. M. Schneiderをお願いした。シンポジウムでは、ジョンズホプキンス大学のDr. D.A. Kassから左室の弾性を制御する分子について、東京大学の杉浦清先生からはミオシン・モーター分子による心機能の調節について、奈良県立医科大学の高木 都教授から、心筋細胞内カルシウムハンドリングを制御分子から心臓の統合機能について、岡山大学の梶谷文彦教授から医用工学を応用した循環器フィジオームへのアプローチについて、横浜市立大学の南沢 享先生からは、カルシウムサイクリング異常と心筋症発症との関係について、新潟大学の河田登美枝先生からジストロフィン関連蛋白の脱落による心不全の重症化とその遺伝子および薬物療法について発表いただいた。今後とも、分子から機能へとフィジオームの概念が重要になると考えられる。心不全の分子機構としては、カルシウム調節機構の重要が指摘されている。大阪大学の多田道彦教授にCalcium Cycling Proteins of Cardiac Sarcoplasmic Reticulum (SR) -Molecular Regulation of the Phospholamban-SERCA Ca Pump System and Its Pathophysiological Consequences (心筋小胞体のCa

サイクリング蛋白質—ホスホランパン/SERCA Caポンプ系調節の分子機序と病態生理学—)と題した特別講演をお願いした。この他、特別講演では、Mayo ClinicのDr. A. Jamil Tajikによる「Diastology 2002」と題する講演をいただいた。

心不全の治療面では、大阪大学の堀 正二教授にブレナリー・セッション「難治性心不全への新たな治療戦略」をお願いした。その中でも、心不全治療におけるカルシウム調節機構が取り上げられ、山口大学の松崎益徳教授、矢野先生らが、心筋筋小胞体カルシウム放出チャネル安定化に基づいた新しい心不全治療戦略を提唱した。大阪大学の高島成二先生が、心肥大シグナルにおけるメタプロテアーゼによるHB-EGF sheddingの重要な役割と題し、EGF受容体との関与について最新の話題を提供いただいた。また、北海道大学の岡本 洋先生から免疫機構制御による難治性心不全治療、国立循環器病センターの富田先生から細胞移植による心筋再生を目指した心不全治療法のBench to Bedside、Pitie-Salpetriere病院のDr. M. KomajdaからGenetics for heart failureについて発表いただいた。それぞれが、心不全治療としてはまだ端緒にすぎないばかりの新しい領域であり、今後の展開が大いに期待される。この他、学会を通じて遺伝的アプローチ、SNPプロジェクト、DNAアレイ、ゲノム解析などの新たな試みが数多く紹介された。

最近、ACC/AHAの慢性心不全のガイドラインが米国心不全学会の協力のもとに改訂された。多くの改訂点があるが、中でも心不全のステージとして、器質的心疾患はないが、心不全へ進展するリスクの高い患者が取り上げられている。ミネソタ大学のDr. J. N. Cohnが特別講演で高血圧、高脂血症など、いわゆる生活習慣病のスクリーニングを行い、早期に危険因子を割り出し、それを除去することが、引いては心血管疾患の予防や心不全への進展を遅らせることにつながるという考え方を示し、今後は、Primary Preventionの意義を明らかにする必要性が説かれた。この他、会長講演を含め、主立った講演はインターネットで配信予定となっているので参考にさせていただきたい。

近年、わが国をはじめとする先進国において、社会の高齢化、生活の欧米化に伴い高脂血症、高血圧、糖尿病などの生活習慣病を基礎とした虚血性心疾患、そして、すべての心疾患が迎える終末の病態である心不全が増加し、大きな社会問題となりつつある。この点において、多くの学会員や海外からの演者の協力を得て、今回の第66回日本循環器学会総会・学術集会在心不全の病態、診断、治療の進歩に果たした意義は極めて大きいものがあったと感ずる。この場を借りて感謝を申し上げたい。

心不全研究最前線

心移植後の心血管病変

鈴木 淳一, 磯部 光章

東京医科歯科大学大学院循環制御学

I. はじめに

心臓移植は末期心不全病患者に対する治療として確立しており、全世界で実施された症例は2000年までに57,000例を越え、年間約3,000例の心臓移植が実施されている。移植後早期の予後は急性拒絶に対する優れた免疫抑制剤の登場で改善しているため、最近では1年生存率が80%を越えているが、慢性拒絶である心移植後の心血管病変 (Graft arterial diseases, GAD) に対してはその治療や予防法がないため長期予後改善に限界がある¹⁾。本稿では、このGADについて概観し、関連する最近のわれわれの知見を述べて、今後の展望としたい。

II. GADの病理学的特徴 (表)

GADと非移植心でみられる通常の粥状動脈硬化 (粥状硬化) とは病理学的に特徴が異なっている。病変部位はGADではびまん性に末梢冠動脈を中心に認められるのに対し、粥状硬化では局所的にかつ中枢側にみられる。さらに、GADで認められる内膜肥厚は平滑筋細胞とマクロファージを含み、時に中膜を巻き込んだ血管炎の所見が認められることから、炎症がGADの初期変化として重要であることが示唆される²⁻⁴⁾。移植心の冠動脈病変においては血管平滑筋細胞が増殖するが、その過程で細胞の形質が変換していることは重要である。この形質変換を表す血管ミオシン平滑筋重鎖: SM1, SM2, Smembが報告されている。SM1は未分化型から分化型まで発現しているが、SM2は分化型に、SMembは未分化な形質に特異的である。慢性拒絶で内膜肥厚を来した移植心冠動脈では未分化な平滑筋細胞の形質を示すSMembの発現が観察された。これらの所見は平滑筋細胞が増殖する際には未分化型の形質になっていることを示している⁵⁾。最近、清水や佐田らは、このGADを形成する細胞の多くがレシピエント由来であることを明らかにした^{6,7)}。これらの結果はマウス心臓移植モデルを用いて移植後比較的早期に観察された所見であるため、臨

床で数年かかって形成されるGADと完全には同一視はできないが、GADの成因を明らかにする1つの機序として有用な情報を提供したのみならず、GADを再生医療の視点から捕えた画期的な発見であった。

III. 移植後冠動脈硬化の診断と治療

(1) 診断

移植心は除神経されているので、GADによる狭心症や心筋梗塞が起こっても自覚症状がないため、外来で経過観察中に突然死する症例が多い。そのため、無症状でも定期的な診断は必要である。非侵襲的な方法として心電図、心臓超音波、シンチグラムが有効であると報告されているが感度は低い⁸⁾。侵襲的手技では冠動脈造影が特異的診断に用いられてきたが、粥状硬化と異なり末梢冠動脈からびまん性に進行するため、造影所見は正常でも病理学的には進行している場合がある。しかし、最近では血管内超音波を併用することにより、その診断精度が格段に向上した⁹⁾。

(2) 治療と予防

進行したGADを薬剤等を用いて非侵襲的に治療するのが困難なのは粥状硬化と同様である。GADの病理学的特徴よりPTCA, スtent, CABGは良い適応とは言えず、実施された症例はいずれも特殊であると言える¹⁰⁾。根本的な治療は現在でも再移植しかないが、移植心が虚血に陥って心不全が発症してから再移植の適切な対応が得られることは極めて稀である。再移植後の予後は初回移植に比べて格段に悪いのと、現在では移植心の不足により、長期間待機リストに載ったまま初回移植が受けられない患者が増加しているためである。したがって、GADに関しては治療より予防が重要である。カルシウム拮抗剤が内膜肥厚の進行予防に有効であるとの報告があるが¹¹⁾、実際には同剤が投与されていても冠動脈硬化は多くの症例で進展する。この血管病変は宿主対移植片の免疫反応によるものであるから、急性拒絶で用いられている免疫抑制剤の有効性が期待される場所であるが、従来の免疫抑制剤での進展予防効果はほとんど認められないとされ

表 冠動脈硬化の比較

	GAD	動脈形成後再狭窄	粥状冠動脈硬化
部位	びまん性, 末梢性	部分的	部分的, 中枢性
組織像	求心性内膜肥厚	求心性内膜肥厚	偏心性
石灰化	認められない	認められない	しばしば認める
内弾性板	無変化	しばしば破壊	しばしば破壊
細胞浸潤	時に認める	時に認める	認められない
進展速度	月単位	月単位	年単位
危険因子	不明	不明	高脂血症, 糖尿病等
治療	再移植	PTCA, CABG	PTCA, CABG

ている¹²⁾。しかし、一部にタクロリムスは効果があるという報告もあり、明確な結論は出ていない^{13,14)}。これらの薬剤は、主にT細胞機能は抑制するが、B細胞による液性免疫は抑制しない。これに対し、レフルノマイドはT、B両方を抑制する薬剤で、GADの進展を抑制することが報告されており、今後の検討が期待されている。また、実験的には接着分子を抗体等で中和して内膜肥厚の進展を抑制する試みがなされている^{15,16)}。最近、アンジオテンシンIIレセプター拮抗剤が移植心冠動脈硬化進展抑制に有効であったという報告があり¹⁷⁾、多方面からの研究が展開されている。

IV. 遺伝子導入による移植心血管病変予防の可能性

実験的には接着分子の発現を抗体等で中和することによって特異的に内膜肥厚の進展を抑制する試みがなされており、効果が認められたという報告も散見されている。われわれはマウスの心移植モデルを用い、接着分子であるICAM-1とLFA-1に対する抗体をレシピエントに投与すると冠動脈内膜肥厚が抑制されることを報告した¹⁸⁾。しかし、実際には中和抗体を全身投与することは副作用の点などから現実的ではない。

GADで認められる内膜肥厚の主な病態は、炎症反応による未分化な細胞の異常増殖であるため、この炎症反応または細胞増殖を抑えることが慢性拒絶の本質的な予防になる。より現実的な予防法を確立するため、われわれは、移植心に細胞周期調節遺伝子の効果を抑制する遺伝子(アンチセンスオリゴヌクレオチド)を導入すると、血管平滑筋細胞の増殖が著明に抑制され、動脈硬化の進展抑制に有効であることを報告した^{19,20)}。さらに2本鎖おとり遺伝子(decoy)を用いて、細胞周期遺伝子²¹⁾ないし炎症²²⁾を抑制しても有効であることが明らかとなった。

V. おわりに

心臓移植後の冠動脈硬化は、患者の長期予後を左右する重大な要素である。しかし、その病態と治療に関しては不明の点が多く、解明すべき課題が山積している。今後さらにこの分野での研究が期待されている。

文 献

- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, *et al.*: The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eighteenth official report-2001. *J Heart Lung Transplant* 20: 805-815, 2001.
- Billingham ME: Cardiac transplantation. In: *The Pathology of Organ Transplantation* (ed by Sale GE), p. 133. Butterworths, Boston, 1990.
- Hosenpud JD, Shipley GD, Wagner CR: Cardiac allograft vasculopathy: Current concepts, recent developments, and future directions. *J Heart Lung Transplant* 11: 9-23, 1992.
- Ruchholtz WM: The immunopathology of transplantation. In: *The Pathology of Organ Transplantation*, (ed by Sale GE) p 1, Butterworths, Boston, 1990.
- Suzuki J, Isobe M, Aikawa M, *et al.*: Nonmuscle and smooth muscle myosin heavy chain expression in rejected cardiac allografts-A study in rat and monkey models-. *Circulation*. 94: 1118-1124, 1996.
- Shimizu K, Sugiyama S, Aikawa M, *et al.*: Host bone-marrow cells are a source of donor intimal smooth-muscle-like cells in murine aortic transplant arteriopathy. *Nat Med*. 7: 738-741, 2001
- Sata M, Saiura A, Kunisato A, *et al.*: Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 8: 403-409, 2002
- Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, *et al.*: Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 67: 243-7, 1991.
- Botas J, Pinto FJ, Chenzbraun A, *et al.*: Influence of preexistent donor coronary artery disease on the progression of transplant vasculopathy. An intravascular ultrasound study. *Circulation* 92: 1126-1132, 1995.
- Copeland JG, Butman SM, Sethi G: Successful coronary artery bypass grafting for high risk left main coronary artery atherosclerosis after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 49: 106-110, 1990.
- Pollak R, Fabrega AJ: Diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *New Engl J Med* 328: 1851-1852, 1993.
- Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, *et al.*: Development of coronary artery disease in cardiac transplanted patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisolone. *Circulation* 76: 827-834, 1987.
- Arai S, Teramoto S, Senoo Y: The impact of FK506 on graft coronary disease of rat cardiac allograft-A com-

parison with cyclosporine. *J Heart Lung Transplant* 11: 757-762, 1992.

- Morris RE, Huang X, Gregory CR, *et al.*: Studies in experimental models of chronic rejection: Use of rapamycin (sirolimus) and isoxazole derivatives (leflunomide and its analogues) for the suppression of graft vascular disease and obliterative bronchitis. *Transplant Proc* 27: 2068-2069, 1995.
- Sadahiro M, McDonald TO, Allen MD: Reduction in cellular and vascular rejection by blocking leukocyte adhesion molecule receptors. *Am J Pathol* 142: 675-683, 1993.
- Molossi S, Elices M, Arrhenius T, *et al.*: Blockade of very late antigen-4 integrin binding to fibronectin with connecting segment-1 peptide reduces accelerated coronary arteriopathy in rabbit cardiac allografts. *J Clin Invest* 95: 2601-2610, 1995.
- Furukawa Y, Matsumori A, Hirozane T, *et al.*: Angiotensin II receptor antagonist TCV-116 reduces graft coronary artery disease and preserves graft status in a murine model. A comparative study with captopril. *Circulation* 93: 333-339, 1996.
- Suzuki J, Isobe M, Yamazaki S, *et al.*: Inhibition of accelerated coronary atherosclerosis with short-term blockade of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 in a heterotopic murine model of heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 16: 1141-1148, 1997.
- Suzuki J, Isobe M, Morishita R, *et al.*: Prevention of graft coronary arteriosclerosis by antisense cdk2 kinase oligonucleotide. *Nat Med* 3: 900-903, 1997.
- Miniati DN, Hoyt EG, Feeley BT, *et al.*: *Ex vivo* antisense oligonucleotides to proliferating cell nuclear antigen and Cdc2 kinase inhibit graft coronary artery disease. *Circulation* 102 (19 Suppl. 3): III 237-242, 2000.
- Kawauchi M, Suzuki J, Morishita R, *et al.*: Gene therapy for attenuating cardiac allograft arteriopathy using *ex vivo* E2F decoy transfection by HVJ-AVE-liposome method in mice and nonhuman primates. *Circ Res* 87: 1063-1068, 2000.
- Suzuki J, Morishita R, Amano J, *et al.*: Decoy against nuclear factor-kappa B attenuates myocardial cell infiltration and arterial neointimal formation in murine cardiac allografts. *Gene Therapy* 7: 1847-1852, 2000.

海外研究室紹介



UMDNJ-New Jersey Medical School SADOSHIMA lab

富田 英春 Hideharu TOMITA

UMDNJ-New Jersey Medical School

University of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ) は1970年に創立され、ニュージャージー州の健康科学システムの中核的役割を果たしている州立大学です。5つのキャンパスに8つのスクールを持ち、200以上の関連施設と提携して、健康科学教育・生物医学研究および医療活動を行っています。佐渡島研究室はニューアークキャンパスのNew Jersey Medical School内にあります。ニューアークはニュージャージー州の北東部、ニューヨークのマンハッタンの西約20kmに位置し、ニューアーク国際空港のある市です。UMDNJでは近年、基礎研究に力を入れる方針で変革が進められており、次々に新しい研究者が移ってきています。ニュージャージー州でも地域によって差があると思いますが、ニューアークキャンパス周辺は、ニューヨーク市に近いこともあって、家賃が高額です。人口密度が高く、さまざまな人種が混在しています。ニューアークは以前は全米で最も犯罪の多い悪名高い都市でしたが、最近では以前に比べれば改善してきていると聞いています。しかし車の運転に関しては、交通量が多いばかりでなく、運転マナーも悪いので交通事故も多く、それに伴う高額な保険料にも驚かされました。しかし、悪いことばかりではありません。情報・芸術・音楽・ファッションなどすべてにおいて世界をリードするニューヨーク市に近いことは大きな魅力です。私も妻と時間を見つけては美術館、ミュージカル、オペラと、ニューヨークを楽しんでいます。

佐渡島研究室 佐渡島純一先生は、九州大学医学部を

卒業後、九州大学循環器内科に入局、生理学教室での研究で博士号を取得しました。12年前に渡米してからは主として心筋肥大の細胞内情報伝達に関する研究を続けています。伸展刺激に反応して心筋細胞自身がアンジオテンシンIIを分泌し心筋の肥大を起こすことを示した研究は心筋細胞肥大の研究の先駆けとなるもので、現在でも多くの論文に引用されています。最近では、βアドレナリン受容体刺激による心肥大形成の情報伝達の研究、アンジオテンシンI型受容体を介する情報伝達に関する研究において成果を挙げています。βアドレナリン受容体刺激による心肥大形成の情報伝達の研究として佐渡島先生はGlycogen synthase kinase 3β (GSK3β) に着目し、最近、βアドレナリン受容体刺激による心肥大にGSK3βの不活性化が重要な役割を果たしていること、GSK3βが転写因子GATA4を負に調節することにより心肥大を負に調節していることを示しました(JBC; 2000, Vol.275, p.14466, JBC; 2001, Vol. 276, p.28586, Circ Res. 2002, 90, p.1055)。私は研究テーマの1つとしてこの結果を発展させ、GSK3βコンディショナルトランスジェニックマウスの作製を試みています。研究室ではこの他にもアンジオテンシン受容体の構造機能解析、細胞死の情報伝達に関する研究、stem cellによる心筋再生の研究等が行われています。アンジオテンシン受容体の構造機能解析の研究としては、アンジオテンシンI型受容体は従来G蛋白質三量体を介して各種チロシンキナーゼを活性化させると考えられていましたが、G蛋白質三量体と会合する部位を欠かさせた変異型のアンジオテンシンI型受容体を作

製しこれを用いてG蛋白質三量体を介さないチロシンキナーゼSrcの活性化経路があることを示しました(JBC; 2002, Vol.277, p.9268)。この研究を成し遂げた瀬田公一先生(広島大学)は最近、postdoctoral fellowからassistant professorに昇格しました。細胞死の情報伝達に関する研究はCaspase 3の下流にあって強力にアポトーシスを誘導するセリンスレオニンキナーゼであるmammalian sterile twenty like kinase 1 (MST1)に着目し、山元志麻子先生(九州大学)がwild typeおよびdominant negative typeのアデノウイルスベクターおよびトランスジェニックマウスを作製しin vitro, in vivoの両面から心臓での機能を検討しています。またMEKK1を欠失したマウスでは左心負荷刺激により細胞死が増加し、心不全が増強されることが示されました(J Clin Invest; in press)。これらのプロジェクトは研究員一人一人に個別に与えられており、自分のテーマに関しては思う存分研究することができます。佐渡島研究室は現在、Stephen F Vatner先生がdirectorを務めるCell Biology and Molecular Medicine部門に属しています。Vatner先生は、これまで虚血性心疾患や肥大心など病的心の病態生理に関する研究を精力的に続けてこれ、Circulation Researchのchief editorを務められたこともある方です。この大学での心血管領域の新たな研究体制を確立しようとされています。佐渡島先生は1998年からVatner先生と一緒に仕事をし、その片腕として当部門のassociate directorとして常に忙しい日々を送っていらっしゃいます。佐渡島研究室は現在、assistant professor 1名、日本人

fellowが4名と、アメリカ人のfellow 1名、Research assistant 2名、大学院生1名で、今後さらに国際色豊かになっていくと思われま

す。佐渡島研究室では主として心筋細胞内の情報伝達機構に関する研究を行っているため実験に心筋細胞培養は欠かせません。毎週、実験者で手分けをしてneonatal心筋細胞培養を行っています。最近ではadult心筋細胞培養も確立すべく努力が続けられています。心筋細胞への効率的な遺伝子導入のために不可欠であるアデノウイルスベクターの作製や、生体内での役割を調べるためのトランスジェニックマウスの作製なども行っています。アデノウイルスベクターはGSK3βを含め既に10種以上を作製しています。トランスジェニックマウスもMst1を含め次々と新たに作製されています。

他研究室との交流・トランスジェニックマウスの作成

佐渡島先生は、他の研究者とも積極的に交流しています。現在、いくつかの研究室と共同のプロジェクトを進めようとしていますが、私が特にお世話になっているのはObstetrics and Gynecology部門のMolina研究室の方々です。Molina先生は当大学のトランスジェニック施設の長をされている方で、受精卵へのDNAのmicroinjectionを請け負う他、

その後の解析や交配などで生じてくる問題への対応にも相談を受けてくれます。

部門内での協力体制

Cell Biology and Molecular Medicine部門には他に、生理、電気生理、病理、生化学などを主に行っているグループがあり、必要に応じて協力し合う体制になっています。韓国出身の外科医のChull Hong (洪哲)先生は小動物の手術のプロです。主にラットとマウスの心血管手術を得意としており、aortic bandingによる圧負荷モデル、心筋梗塞モデル、虚血再灌流モデルなどを作っています。電気生理グループは心不全や虚血再灌流心などのモデル動物や各種トランスジェニック動物から心筋細胞を単離して各種病態生理を電気生理学的局面から検討しています。現在確立にむけて努力中のadult心筋細胞培養も彼らとの協力のもとに行っています。

私の留学生活

佐渡島研究室の紹介ではありますが、少し紙面を借りて私の経験談をお話させて頂きます。私は昨年の9月4日に佐渡島研究室に合流しました。住まいのセットアップの最中に信じられないような同時多発テロが起き、私自身も少なからず影響を受けました。一時は炭疽菌事件もあり自宅への郵便物でさえ不安を感じ

なければなりません。今でもテロの後遺症は色濃く残っていますが、それでも生活は少しずつ落ち着きを取り戻し、町も以前の活気を取り戻してきています。

こちらでの生活は日米間の文化の違いを再認識することの繰り返しです。改めて日本のよさを感じる機会ともいえますし、米国の奥深さも感じています。

研究はGSK3βコンディショナルトランスジェニックマウスの作製の他にいくつかのプロジェクトを与えて頂き、neonatal心筋細胞培養、アデノウイルスベクター、トランスジェニックマウスの作製、といったいわゆる道具作りから、サザンブロット、ウエスタンブロット、PCR、レポータージーンアッセイなど様々なアッセイ系まで多くのことを学んでいます。いくつかのトランスジェニックマウスはやっと出来上がり、ジェノタイプングも始めました。論文を読んでいただければ分からない様々な苦労や落とし穴を解決しつつ日々努力しています。

佐渡島研究室はジョインしたばかりの私が言うのもどうかとは思いますが、実績も将来性を兼ね備えた研究室だと思います。業績を残せばファカルティへの道も開けています。思い残すことなく研究三昧の生活がしてみたい方、佐渡島研究室に参加してみたい方がいらっしゃるか

学会カレンダー (2002年)

開催日	学会名	会長	所属	会場
9月9日~11日	第50回日本心臓病学会学術集会	菱田 仁	藤田保健衛生大学 循環器内科	名古屋国際会議場 (名古屋市)
9月9日, 10日	第19回日本心電学会	渡邊佳彦	藤田保健衛生大学 内科	名古屋国際会議場 (名古屋市)
10月10日~12日	第25回日本高血圧学会	藤田敏郎	東京大学内科	日本都市センター会館 (東京都千代田区)
10月13日~15日	第15回国際心臓血管循環動態学会	丸山幸夫	福島県立医科大学 第一内科	仙台国際センター (仙台市)
12月13日, 14日	第16回日本冠疾患学会	内科系: 石川欽司 外科系: 奥 秀喬	近畿大学第一内科 近畿大学心臓外科	大阪国際会議場 (大阪市)

NewsLetter 編集事務局より
お知らせ

2001年より、日本心不全学会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。現在「心不全研究の最前線」、「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」を毎号掲載しており、多くの先生に大変好評をいただいております。原稿をいただいた先生方には、あらためまして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。企画に関しまして、ご意見・ご提案などございましたら、下記編集事務局までご連絡いただければ幸いに存じます。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。

出版・編集委員会委員長
竹下 彰

日本心不全学会 NewsLetter 編集事務局担当
筒井裕之

日本心不全学会 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
日本心不全学会 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 News Letter Vol. 6, No. 2

2002年7月1日発行

編集・発行●日本心不全学会

〒113-8622 東京都文京区本駒込 5-16-9 学会センター C21
財団法人日本学会事務センター内
TEL: 03-5814-5801 FAX: 03-5814-5820

製作●財団法人日本学会事務センター 学会共同編集室
〒113-0033 東京都文京区本郷 6-17-9 本郷綱ビル 2F

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、知識や情報の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られましたら、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。

▶ 入会手続き

下記事務局宛にご連絡ください。折り返し「入会申込書」をお送りいたします。または、巻末の入会申込書にご記入いただき、FAXにて送信ください。

〒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いただいてから1カ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ください。

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		学歴	
	臨床系		大学 19 年卒	
	その他		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