



JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

JAPANESE HEART FAILURE SOCIETY

日本心不全学会

News Letter

Vol. 14, No. 1, 2010

発行：2010年5月1日
日本心不全学会
Japanese Heart Failure Society
<http://www.jhfs.gr.jp/>

CONTENTS

1

理事長挨拶

2

日本心不全学会新組織

4

第14回 日本心不全学会学術集会案内

6

〈心不全治療のトピックス〉 肺高血圧薬物治療の進歩

11

〈心不全研究最前線〉 iPS細胞による心筋再生の可能性

15

学会カレンダー・日本心不全学会入会のご案内

再任のご挨拶

理事長 和泉 徹

(北里大学医学部循環器内科学)

この度、日本心不全学会の理事長に再度推挙されました。大変光栄に思っております。前期の在職中は、本学会が長寿社会における心不全診療を学術的に担えるようインフラの整備に邁進してまいりました。その結果、プロフェッショナルによるチーム医療を基本とする心不全診療を担おうとする若い会員多数の参画を得られました。特に、コメディカル諸氏の熱い活動は何よりの財産だと自負しています。お蔭様で、現在、1500余名の総会員数に達しました。これも皆様のご支援の賜物です。今後は一層会員数の増加に尽力するとともに、学術活動の内容を更に豊かにしようと企画しております。

そこで、向こう2年間の任期中に、従来の基礎医学・臨床医学・予防医学の活動に加えまして次の5点を強化したいと思えます。一つ目はすぐれた心不全診療の普及と更なる展開です。これは取りも直さず心不全ガイドラインの啓蒙と浸透でしょう。既に、日本循環器学会が作成した急性・慢性ガイドラインは更新され、定着しつつあります。しかしながら、医療者への浸透度や患者さんの受け入れ比率は甚だ芳しくないとの報告も相次いでいます。ガイドラインの普及活動を全国的に展開する日本高血圧学会を見習い、運動を興したいと考えます。新しく設立された委員会のもと、一般医家を対象とした幅広い講演会活動を行うとともに、浸透度や受け入れ比率をも検証してガイドラインに反映することも本学会の使命ではないかと考えます。またエビデンスレベルの高くない内容については、学会主導で臨床試験を行いたいと考えます。二つ目は心不全の予防活動です。心不全患者の救命をはかること、あるいは症状の軽減をはかることは私たちの当然の責務です。さらに、再発予防・重症化予防も声高に叫ばれています。これらに加えて、一歩踏み込み、ステージ分類Bに属する心臓・血管病患者さんに心不全を発症しない・させない予防的介入を図ることは極めて重要な学会活動であると思えます。今後、わが国の医療負担を軽減する効果を発揮することでしょう。さらに三つ目はこのような私たちの臨床活動が正しく評価されるような健保対策を進めたいと考えます。例えば、現在のDPC医療保険診療下では、心不全患者を真摯に診療している基幹施設は医療経済的に不利な状況におか

れています。これでは心不全診療や予防活動は進化しません。心不全患者にキチンと応じられる施設が高く評価されるような保険診療へと改善していく努力が求められます。四つ目は新しいデバイスの導入です。ペーシングによる心不全治療が一般化すると同時に、そのペースメーカーを用いた慢性心不全の遠隔モニターリングが可能になりました。また、心臓移植への橋渡しを役目とする補助循環デバイスや心臓移植に匹敵する人工心臓も新たに登場します。この新しいパラダイムに適切に対応できるシステムの創設やリスク管理の徹底化が急務です。極端な医療負担の増加を伴わない、緩やかな標準化が必要でしょう。そして、最後は国際交流の活性化です。心不全診療は全人類的な課題でもあります。長寿社会を築きあげた先進国は何処でも心不全患者による急激な医療負担の増加に悩んでいます。この悩みを国際協調のもとに解決したいと考えます。先ず、世界的に標準化できる疫学データの収集が必須です。技術開発以上に急がれるでしょう。現在、ESCHFグループの申し出を受け、APSC・JCS・JHFSによるHFレジストリー研究が日本循環器学会との共同で進行中です。是非、この研究を国際疫学研究として主体的に成就させたいと考えます。

以上の内容の中には二年間の任期中には収まらない任務も含んでいます。しかし、これらの5つのプロジェクトを完遂させ、皆様のご期待に沿えるような学会活動に全力を尽くす覚悟ですのでご支援・ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

日本心不全学会新組織

(2010年4月1日～2012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	北風政史
	木原康樹	許 俊銳	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
	永井良三	堀 正二	松崎益徳	室原豊明	百村伸一
	森本紳一郎	山科 章			
監事	小川 聡	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
	井澤英夫	石井潤一	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 浩	伊藤正明
	井野秀一	井上 博	猪又孝元	今泉 勉	岩瀬三紀
	岩永善高	上嶋健治	上田清悟	上松正朗	浮村 聡
	臼田和生	内野和顕	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 聡	小川久雄	萩野和秀	尾崎行男	小野 稔
	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	川合宏哉	川口秀明	川嶋成乃亮
	川名正敏	河野 了	木島祥行	岸本千晴	北 徹
	北風政史	絹川弘一郎	絹川真太郎	木原康樹	木村一雄
	木村玄次郎	許 俊銳	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 洋	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 淳	鷹津久登	鷹津良樹	高橋利之	高橋正明
宝田 明	瀧原圭子	竹石恭知	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	薦本尚慶	筒井裕之	鄭 忠和	手取屋岳夫
寺岡邦彦	寺崎文生	土居義典	永井良三	中里祐二
永田浩三	中谷 敏	中谷武嗣	中村一文	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	福田恵一
福並正剛	福山尚哉	藤井 聡	藤田正俊	藤野 陽
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	眞茅みゆき	牧野直樹
増山 理	松井 忍	松居喜郎	松浦秀夫	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	宮田昌明
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	山門 徹	山岸正和	山口清司
山科 章	山田 聡	山本一博	山本啓二	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	渡辺重行	渡辺 淳		

委員長

総務委員会委員長	筒井裕之	財務委員会委員長	今泉 勉
学術委員会委員長	北風政史	教育研修・ガイドライン委員会委員長	室原豊明
新デバイス治療委員会委員長	磯部光章	国際交流委員会委員長	砂川賢二
在り方委員会委員長	堀 正二	出版・編集委員会委員長	木原康樹
健保対策委員会委員長	百村伸一	心不全予防委員会委員長	鄭 忠和

(50音順、敬称略)

学会案内

第14回日本心不全学会学術集会のご案内

第14回日本心不全学会学術集会

会長 磯部 光章

(東京医科歯科大学大学院循環制御内科)

第14回心不全学会学術集会を2010年10月7日(木)～9日(土)の3日間、京王プラザホテル(東京都新宿)にて開催いたします。既にご案内のように学術集会のテーマを“社会に貢献する心不全診療・Management of Heart Failure for the Public”といたしました。皆様のご指導、ご協力のおかげでプログラムの編成も順調に進んでおります。なお一層のご支援をお願いする次第です。今回の学術集会では、一般講演の口述発表枠を設けました。多数の演題応募をお待ちしております。

一般演題募集中

期間：2010年3月24日～6月1日

<http://www.congre.co.jp/jhfs2010/contents/abs.html>

現在企画中のプログラム案の主なところは以下の通りです。

プログラム

特別講演

Christiane E Angermann (University of Wurzburg, Germany)

Angelo Auricchio (University Hospital Magdeburg, Germany)

Georg Ertl (University of Wurzburg, Germany)

Mihai Gheorghiade (Northwestern University, USA)

Paul J. Hauptman (Saint Louis University, USA)

Tiny Jaarmsa (University Medical Center Groningen, Netherland)

Tomas F. Luscher (University Hospital Zurich, Switzerland)

佐渡島純一 (New Jersey Medical School, USA)

会長講演

シンポジウム

1. 心不全における不整脈の診療
2. 心不全と老化・細胞死
3. 心不全に期待される新薬

第14回日本心不全学会学術集会
The 14th Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society

会長 磯部 光章 東京医科歯科大学循環器内科 教授

社会に貢献する心不全の診療
Management of Heart Failure for the Public

heart to heart

2010年10月7日(木)～9日(土)
京王プラザホテル

<http://www.congre.co.jp/jhfs2010/>

事務局
東京医科歯科大学循環器内科
〒113-8519 東京都文京区湯島5-4-5
TEL: 03-5853-5231 FAX: 03-5853-0238 E-mail: shen@angakuai.com@md.ac.jp

運営事務局
第14回日本心不全学会学術集会
〒105-8461 千代田区豊洲5-1-1 生活空間開発 株式会社エックセル
TEL: 03-5216-5318 FAX: 03-5216-5552 E-mail: jhfs2010@congre.co.jp

4. 心不全に合併する弁膜症への新しいアプローチ
5. 心筋細胞再生の現状と展望
6. 心不全診療の新しい非侵襲的評価
7. 心不全の発症機序と新しい治療標的
8. 急性心不全の新しい治療
9. 心不全のデバイス治療

コメディカルシンポジウム

10. 他職種で支える心不全ケア
11. 心不全ケアの連続性

教育講演 (11題)

YIA (基礎、臨床)

症例カンファランス

一般演題 (口述、ポスター)

共催セミナー

合同開催

1. ICD/CRT 合同研修セミナー 10月7日 (木曜)
2. 第29回日本心臓移植研究会 10月9日 (土曜)
シンポジウム 1「心臓移植術前・術後管理の問題点」
シンポジウム 2「脳死移植法改正後の心臓移植」
海外招請講演
中好文 (Columbia University)
Nicola E. Hiemann (Deutsches Herzzentrum Berlin)
3. 市民公開講座
日 時: 10月10日 (日曜) 15時から17時30分
場 所: 東京医科歯科大学 M&D タワー 2階講堂
対 象: 一般市民、500名、事前申し込み制
テーマ: みつけて治そう! 「隠れ心不全」
企 画: BNP測定、講演、パネルディスカッション、
など

今回は学術集会と連動して市民公開講座を企画しています。学会で得られた成果を少しでも社会や患者さんに還元していきたいと思います。また本学会と並列して開催される第29回日本心臓移植研究会 (10月9日、京王プラザホテル) とも密接に連携することで会の充実を図りたいと思います。

当教室員一丸となって準備に 臨んでおりますが、多々至らない点がございいます。何とぞよろしくご指導ご鞭撻の程お願い申し上げます。多くの方々にご参加いただきますことを期待しております。

事務局: 第14回日本心不全学会学術集会事務局

東京医科歯科大学循環器内科

原口 剛、小宮山 美映

TEL: 03-5803-5951 / FAX: 03-5803-0238

gakkaicvm@tmd.ac.jp

URL: <http://www.congre.co.jp/jhfs2010/>

第29回 The 29th Annual Scientific Meeting of
the Japanese Society for Heart Transplantation
日本心臓移植研究会

会長
磯部 光章
東京医科歯科大学循環器内科 教授

シンポジウム
脳死移植法改正後の心臓移植

会期 **2010年10月9日[土]**
会場 **京王プラザホテル(東京)**

【事務局】
東京医科歯科大学循環器内科
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
TEL: 03-5803-5951 FAX: 03-5803-0238
E-mail: gakkaicvm@tmd.ac.jp
<http://www.congre.co.jp/jsht29/>

肺高血圧薬物治療の進歩

八尾厚史

(東京大学医学部附属病院 循環器内科 助教)

図1に、日本と米国の肺高血圧薬承認の変遷を示す。1980年代初めから1990年代中ごろまでカルシウム拮抗薬が唯一の肺高血圧症治療薬であった。1990年代にエボプロステノール静注の臨床治験が行なわれ、1995年欧米にて承認が得られた。日本では4年遅れて承認となっている。2000年に入ると、新しい作用機序の経口薬が開発/承認されてきたが、やはり日本では常に承認が遅れ、しかも米国で使用可能でも日本では承認されていない薬剤が存在しているのが現状である。しかしながら、昨年から慢性骨髄性白血病治療薬のイマチニブがグローバルⅢ相試験にはいり、今回はこのグローバル治験に日本も参入しておりかつ日本でも慢性骨髄性白血病ですでに臨床使用をされていることから、日本でも同時承認の可能性がある。また、現在新たな薬剤の治験もいくつか行なわれており、こういった状況下、2008年米国カリフォルニア州ダナポイントで開かれたWorld Symposiumでの治療ガイドライン¹(図2)は今後大きく変わることが予想できる。

肺高血圧症治療の現状

5年ごとに開催されており第4回となったダナポイントWorld Symposiumでの治療のアルゴリズムが図2である。概説すると、肺高血圧を疑ったら専門家にコンサルトして必要な検査を行い、最終的に右心カテーテルを行ない診断する。ここで、特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)の場合は血管拡張テストを施行し、反応がある場合はカルシウム拮抗薬投与による治療を行い、反応性維持できる患者はそのまま診るとある。しかしながら、現実は多少異なる。今までの報告から、IPAH患者の中で血管反応テストで反応が見られる患者は少なく、最終的に長期5年以上にわたりカルシウム拮抗薬のみで維持できうる患者は全体の6%くらいに過ぎない²。現状では、肺高血圧治療薬をWHO機能分類に応じて投与していくこととなる。しかし、1剤で効果がない場合もしく

図1. 薬剤承認に関する日米間の比較

米国FDA承認年次		日本での承認年次	
1980-	カルシウム拮抗薬	1980-	カルシウム拮抗薬
1995年	エボプロステノール	1999年	エボプロステノール ベラプロスト
2000年	-----		
2001年	ボセンタン		
2002年	アイロプロスト		
2004年	トレプロスチニール		
2005年	シルデナフィル	2005年	ボセンタン
2007年	アンプリセンタン		
2008年		2008年	シルデナフィル
2009年	タダラフィル	2009年	タダラフィル

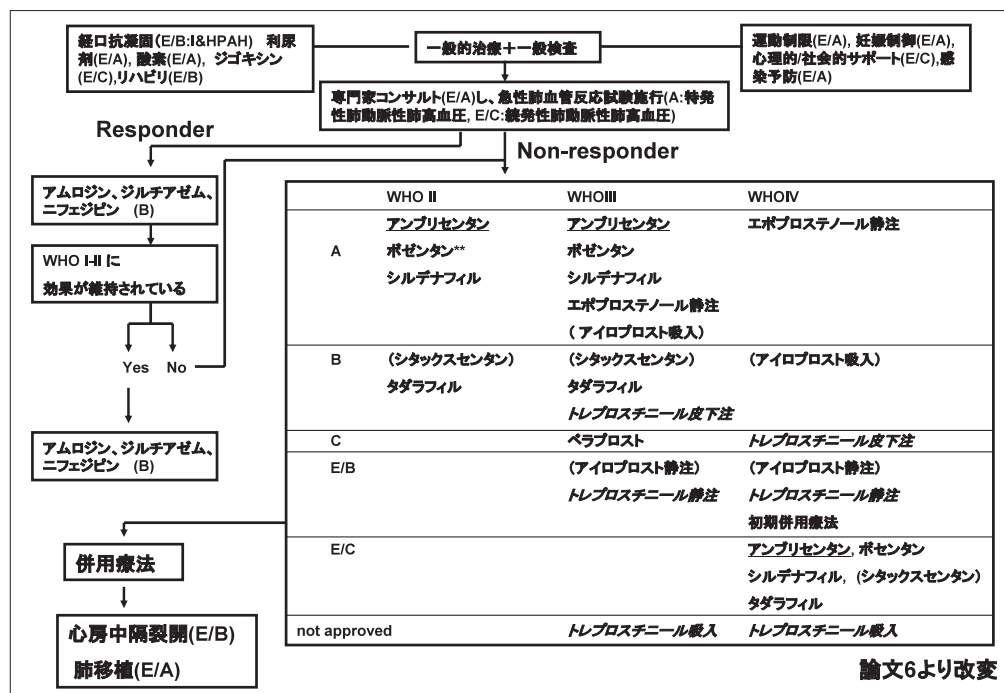
は不十分な場合はどうするのかに関しては一定の見解は確立していない。肺高血圧は高血圧と違い、患者数が非常に少ない割に病因は多岐に渡る。したがって、大規模な臨床試験は事実上難しい。Evidence based medicine (EBM) を待っていたのでは現代の患者の予後に追いつかないのである。1剤で効果が得られないもしくは不十分な場合は、もちろん有効な併用療法を試さねばならないし、患者の重症度によっては初期併用療法も積極的に行なう必要があると思われる。

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の病態生理からみた治療指針

図3に、PAHの病態生理の概略説明図を示す。肺高血圧症の病態を推進している異常の中、NO-cGMP-PKG系の機能低下、PGI₂-cAMP-PKA系の機能低下、Endothelin系の亢進といった3つの大きな異常が重要視されている。その系の異常を改善させるべく治療薬が開発され、臨床成績が示され、図1～3に示されるとおりの薬剤が日米で使用されている。さてここで問題なのが、3系統の異常を改善すべくどの薬剤から使用するかにして決め手がないことである。本邦では、PGI₂-cAMP-PKA系の薬剤で唯一の経口薬であり他の病態（閉塞性動脈硬化症など）で使い慣れたベラプロストがまず使用されることが多く、したがって他の2系統のどちらの薬剤を併用するかが問題となる。本邦では、ボセンタンはWHOII群の適応がないのでWHOII群ではシルデナフィ

ル/タダラフィル使用となる。しかしながら、WHOII/IIIの区別は時として難しく、膠原病性PAHでは肺疾患合併が多いためその影響を考慮するとその判断はさらに複雑となる。また、歴史的にボセンタン承認が先にたっていることから当時からWHOII症例にも事実上使用されている可能性は多分にある。現在本邦でもボセンタンのWHOII群に対する適応申請のための治験が進行中であることや、病態生理学的概念から考えても、敢えてWHOIIだからPDE-V (phosphodiesterase V : PDE-V) 阻害薬という図式は大きな意味をなさないと思われる。次の大きな問題は、1剤で有効でなかった場合2剤目を足すのかそれともエボプロステノール持続ポンプへ早く移行すべきなのかという部分である。ここで、知っておかなければならない薬剤相互作用がある。ボセンタン慢性投与がシルデナフィル/タダラフィルの主要分解酵素CYP3A4の発現を誘導するというものである。そして、シルデナフィルはボセンタンの血中濃度を上昇させることも分かっている³。この作用はタダラフィルにはないようである。我々は、実際右心カテーテルを留置してシルデナフィル経口投与後の血行動態の反応とシルデナフィル/デスメチルシルデナフィル（シルデナフィル代謝物）の血中濃度を測定した（図4）。前述した報告を裏付けるがごとく、ボセンタン服用中のPAH患者ではシルデナフィルの血中濃度は著明に低くその代謝物デスメチルシルデナフィル濃度は保たれるという代謝亢進のパターンをとった。また、そのピークは遅延する傾向で、今回のシルデナフィル血中濃度低下は報告⁴のレベルをはるかに下回る低さであり、シルデナフィルの肝臓での

図2. 治療のアルゴリズム

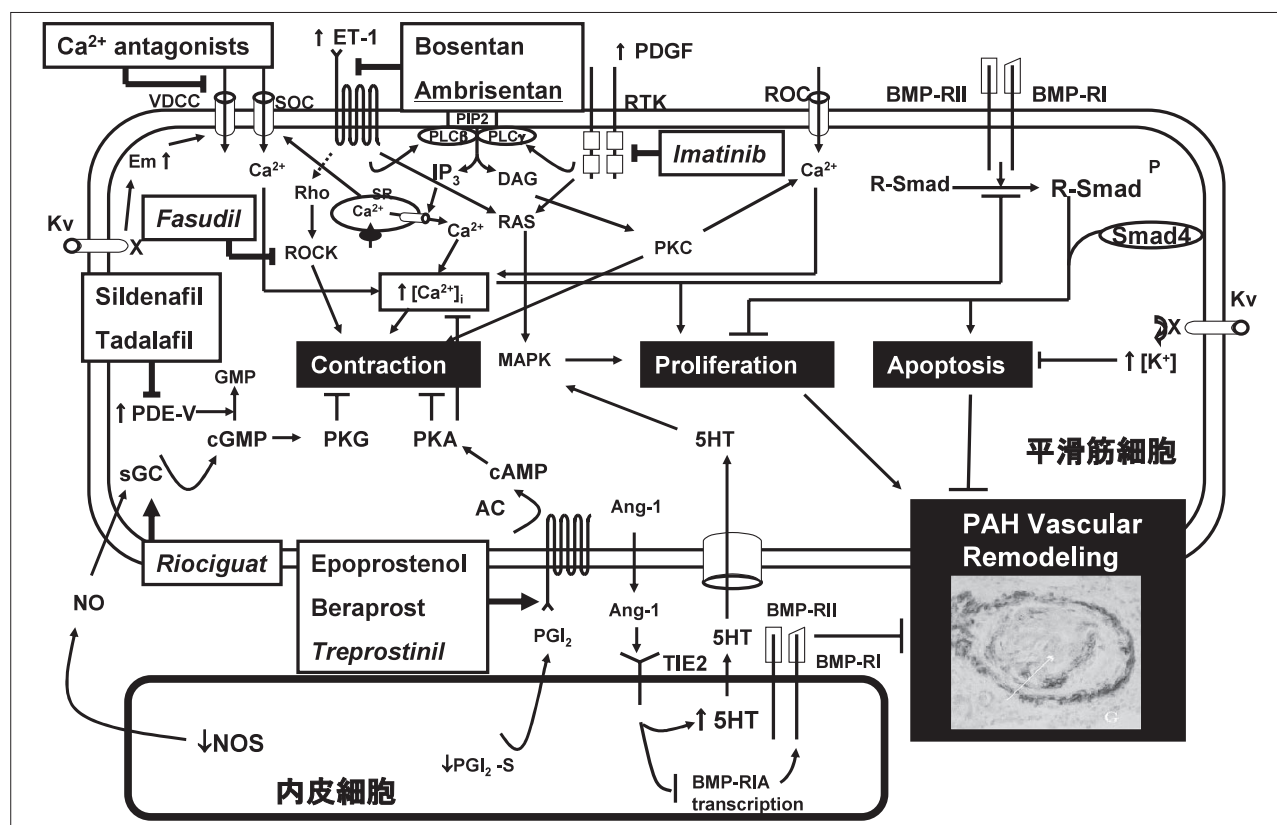


普通の黒字の薬剤は日本で販売されている薬剤、アンダーラインの薬剤は日本での治験後認可申請中の薬剤、括弧の薬剤は日本で認可されていない薬剤、イタリック文字の薬剤は現在治験中の薬剤、**現在適応拡大治験中の薬剤、他略号：A 強く推奨される、B 推奨される、C 場合によっては推奨される、E/A 専門家の意見のもとであれば強く推奨される、E/B 専門家の意見のもとであれば推奨される、E/C 専門家の意見のもとであれば場合によっては推奨される。

代謝亢進のみならず腸管からの吸収低下が寄与している可能性が窺われた。同時測定した血行動態データ上、意外にも肺血管抵抗低下作用は保たれ持続時間は延長し、心拍出量増加作用はむしろ亢進していた。もちろん、デスメチルシルデナフィルは約半分の薬理効果を有するため、その関与もあると思われる。ボセンタン長期投与はシルデナフィル血中濃度を低下させてしまうが、シルデナフィル/デスメチルシルデナフィルの反応性を改善させるのでその効果は維持される印象を受ける。臨床的には、ボセンタン服用患者においてシルデナフィルの上乗せ効果はいくつか報告されている^{5,6}。基本的にはボセンタンにPDE-V阻害薬を併用する場合は、効果の面において上乗せ的要因のみであり容認性が高い。逆に、PDE-V阻害薬にボセンタンを併用すると、症例によってはPDE-V阻害薬の急性効果が低下することによる一過性の増悪がみられるかもしれない。現在、この両者の併用に関して2通り（“シルデナフィルにボセンタン上

乗せ”と“ボセンタンにシルデナフィル上乗せ”）の臨床試験が進行中であり、結果が待たれる。つぎに、こういった経口薬でうまく効果が見られずエポプロステノール導入をやむなくされた症例の場合であるが、大きな相互作用はなさそうで相加効果が期待されるので、そのまま併用するのが基本であろう。歴史的にはエポプロステノール導入後の症例に2000年以降承認された経口薬を併用する場合が想定されるが、PACES-1試験⁷でも報告されたように、安定している症例であってもシルデナフィルは併用すべきと思われる。また、ボセンタン併用に関しても小規模ながら本邦からの報告⁸では有効であり、やはり3系統の異常はできうる限り並行治療すべきと考える。

図3. 肺動脈性肺高血圧症に関わる分子生物学的異常の概略図



アンダーラインのついた薬剤は治験終了後承認待ち薬剤。イタリック文字の薬剤は現在治験中の薬剤。

AC = adenylate cyclase; Ang-1 = angiopoietin; BMP = bone morphogenetic protein; BMP-R = bone morphogenetic protein receptor; $[Ca^{2+}]_i$ = intracellular Ca^{2+} concentration; cAMP = cyclic AMP; cGMP = cyclic GMP; DAG = diacylglycerol; E_m = membrane potential; 5HT = 5 hydroxytryptamine (serotonin); HTT = hydroxytryptamine (serotonin) transporter; IP_3 = inositol 1,4,5-trisphosphate; $[K^+]$ = K^+ concentration; Kv = voltage-gated K^+ ; MAPK = mitogen-activated protein kinase; NO = nitric oxide; PDE = phosphodiesterase; PDGF = platelet-derived growth factor; PGI_2 = prostacyclin; PIP2 = phosphatidylinositol-4,5-diphosphate; PKA = protein kinase A; PKG = protein kinase G; PKC = protein kinase C; PLC = phospholipase C; RAS & Rho = small G proteins; ROC = receptor-operated Ca^{2+} channels; ROCK = Rho associated coiled-coil containing protein kinase (Rho kinase); R-Smad = receptor (ligand) specific Smad; RTK = receptor tyrosine kinase; sGC = soluble guanylate cyclase; SOC = store depletion-operated Ca^{2+} channel; SR = sarcoplasmic reticulum; TIE = endothelial-specific tyrosine kinase; VDCC = voltage-dependent calcium channel.

今後の展望

現在進行中の新薬に関する情報を一部提供してみたい。まず、第4の異常といっても過言でないのがPDGF系である。動物ならびに人間においてPDGFとその受容体の発現がこうしていることが報告されていたが、2005年 Schermuly らは、慢性骨髄性白血病治療薬で知られるイマチニブがモノクロタリン肺高血圧症ラットモデルの肺動脈を reverse remodeling すると報告した⁹。彼らはその効果は細胞の増殖抑制/アポトーシス誘導によるとしている。以降、臨床例においても効果があったという報告が相次いだ¹⁰⁻¹²。現在グローバル第Ⅲ相試験が進行中であり、その結果が待たれる。また、グローバル第Ⅲ相試験中の薬剤 Riociguat は、NO 非依存性の sGC 刺激薬である。NO 存在下で協調的な増幅効果を有するため機能肺でより大きな効果を発揮するとされている。本薬剤は、非常に強力な血管拡張作用を有しており期待が大きな薬剤といえよう。日本での第Ⅱ相試験が行なわれているのが Rho kinase 阻害薬 Fasudil である。Rho kinase はエンドセリン系で活性化されミオシン軽鎖のリン酸化に寄与する。平滑筋において収縮は細胞内 Ca^{2+} 濃度とミオシン軽鎖のリン酸化で制御されており、

Fasudil はミオシン軽鎖のリン酸化を抑制することで平滑筋を弛緩させる。藤田らは、Fasudil 吸入の急性効果が実際 PAH 患者の肺動脈圧を低下させると報告している¹³。経口薬として施行されている慢性投与試験の結果が待たれる。

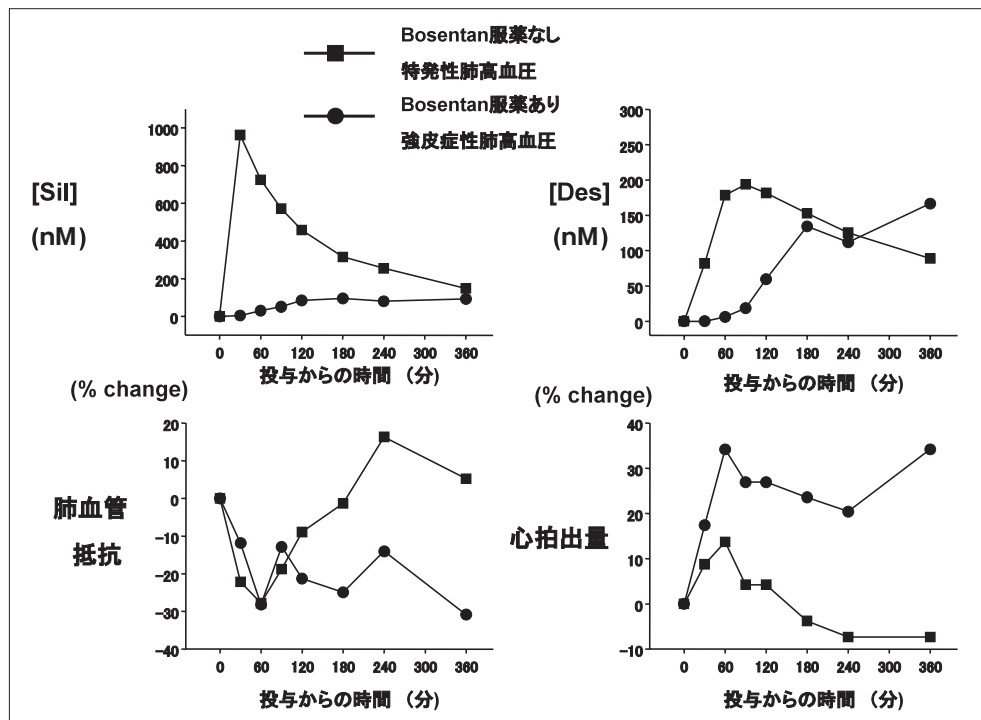
終わりに

近年の肺高血圧症に対する新薬の開発は目覚しく、次々と臨床の場に登場してきようとしている。病態生理学的にも多剤併用療法がより有効であると考えられるが、どういった症例にどのような順番で併用するかについてのガイドラインはなく、今後新薬の登場を踏まえて考えるならば、かなり複雑になるのは想像に難くない。これからの併用療法に関する情報からは目が離せない。

文献

1. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-84.

図4. ボセンタン慢性投与患者に対するシルデナフィルの効果



ボセンタン服用していない患者に比べて、慢性服用している患者ではシルデナフィル (Sil) の血中濃度 ([Sil]) が著明に低下する。しかしながら、その代謝産物であるデスメチルシルデナフィル (Des) の血中濃度 ([Des]) はかなり遅延して上昇し、そのピークはほぼ同じレベルまで上昇した。[Sil] が著明に低かったボセンタン慢性投与患者において、肺血管抵抗低下作用は最大効果として保たれておりしかも持続性も優れていた。また、心拍出量増加作用に至っては最大効果持続性とも充進していた。

2. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ios V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11.
3. Burgess G, Hoogkamer H, Collings L, Dingemanse J. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:43-50.
4. Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR, Abbas A, Wilkins MR. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:107-12.
5. Gruenig E, Michelakis E, Vachiery JL, Vizza CD, Meyer FJ, Doelberg M, Bach D, Dingemanse J, Galie N. Acute hemodynamic effects of single-dose sildenafil when added to established bosentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: results of the COMPASS-1 study. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1343-52.
6. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeier J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004;24:1007-10.
7. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521-30.
8. Akagi S, Matsubara H, Miyaji K, Ikeda E, Dan K, Tokunaga N, Hisamatsu K, Munemasa M, Fujimoto Y, Ohe T. Additional effects of bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension already treated with high-dose epoprostenol. *Circ J* 2008;72:1142-6.
9. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, Sydykov A, Lai YJ, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811-21.
10. Souza R, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006;61:736.
11. Patterson KC, Weissmann A, Ahmadi T, Farber HW. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2006;145:152-3.
12. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:1412-3.
13. Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, Sugimura K, Demachi J, Nawata J, Shimokawa H. Acute vasodilator effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels* 2010;25:144-9.

iPS細胞による心筋再生の可能性

澤 芳樹

(大阪大学医学系研究科外科学講座心臓血管外科学)

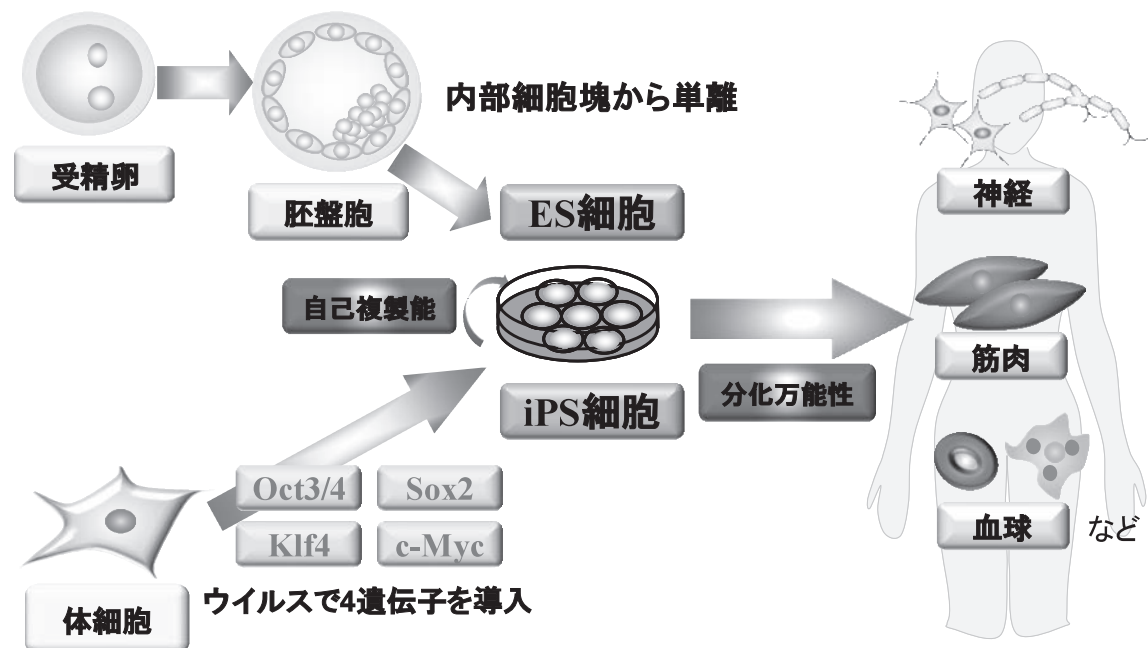
はじめに

近年、重症心不全患者に対する心機能回復戦略として、細胞移植法が有用であることが報告されており、すでに自己骨格筋芽細胞による臨床応用が欧米で開始されている。我々も、温度感応性培養皿を用いた細胞シート工学の技術により、細胞間接合を保持した細胞シート作製技術を開発し、従来法である needle injection 法と比較して、組織、心機能改善効果が高いことを証明し、骨

格筋筋芽細胞シート移植による心筋再生治療の臨床研究も同センターにて開始した。

一方、2007年11月、日本の山中らとアメリカの Thomson らのグループがヒト iPS 細胞の樹立に成功したニュースは世界中を駆け巡り、再生医療実現化に対する期待は大いに高まっている。実際に、ヒト iPS 細胞の樹立が報道され、山中教授らが報告した雑誌「Cell」のオンラインサイトで閲覧できる、iPS 細胞から作製された心筋細胞が拍動している動画を見たときの衝撃は記憶に新しく、再生医療の新たなブレイクスルーを目の当たりにした瞬間でもあった。

万能細胞と再生医療



<問題点>

ES細胞: 胚を利用することによる倫理的問題

iPS細胞: ウイルスを使用する、初期化のメカニズムが不明

本稿では、今、注目を集めているiPS細胞について概説するとともに、iPS細胞を用いた心筋再生治療の現状と課題について、私見を交えて概説する。

iPS細胞の開発 (図1)

ES細胞の潜在的問題点を解決する目的で、山中らのグループは、ES細胞の分化万能性維持に重要な働きを持つ24因子に注目し、その中からOct3/4、Sox2、Klf4、c-Mycの4因子を細胞に導入することで、ES細胞様の人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cells:iPS細胞)を樹立することに成功した。

iPS細胞の樹立によって、倫理的問題を排除した万能細胞を獲得する手段を得たことの意義は非常に大きく、再生医療の実現に向けた大きな進歩である。さらに、iPS細胞は、再生医療への応用のみならず、患者自身の細胞からiPS細胞を作製し、そのiPS細胞を特定の細胞へ分化誘導することで、従来は採取や培養が困難であった組織の細胞を得ることが可能となる。そして、治療法が確立していない疾患に対して、その病因や発症のメカニズムを解明するために、患者自身の細胞を用いて研究を行うことができるため、全く新しい手法で医学研究を進めることができる可能性を持っている。

元来、ES細胞の作製と利用にあたっては、2つの問題点が存在していた。1つは上述のように作製にあたって初期胚を破壊することによる倫理的な問題である。さらにもう一つは、HLAの不一致による移植後の免疫拒絶の問題である。iPS細胞は生殖系細胞を用いず線維芽細胞、上皮細胞などの体細胞を初期化するので、自己細胞からiPS細胞を作製すれば倫理的、免疫的問題を解決することができる。しかし、体細胞が初期化されiPS細胞になるメカニズムの詳細は不明な点も多く、また、現時点ではiPS細胞を作製するにあたってレトロウイルスを用いている点など、解決すべき問題も残っている。

免疫拒絶の問題に対して、中辻らは170個のヒトES細胞株を作製すれば、日本人の80%はHLAタイプがミスマッチ1個以内で済むと報告しており、iPS細胞に関しても「バンキング」という概念が成り立つ。

しかし、iPS細胞もES細胞と同様、目的の細胞へ分化・誘導する技術の確立は必須であり、iPS細胞とES細胞の研究は表裏一体である。また、ES細胞よりも実用化に近い、骨髄や脂肪等に含まれる体性幹細胞は、iPS細胞やES細胞ほど増殖・分化能力は高くないので、移植後の安全性も高いと考えられる。幹細胞を用いた再生医療については、iPS細胞研究に偏らず、ES細胞や体性幹細胞に関する研究も継続して進めていくことが、iPS細胞の臨床応用の近道となるであろう。

細胞シート工学

従来の一般的な細胞移植方法はdirect needle injection法であるが、それには移植作業中の細胞損失、注入局所における炎症反応の惹起、移植範囲の限局などの問題点があり、心筋細胞を心臓へ効率よく移植し生着させるためには、細胞移植技術も重要となる。

Shimiz,Okanoらは、上述の温度感受性培養皿から温度降下処理のみで回収した細胞シートを積層化することで、スキャホールドを用いずに3次元組織を構築することを可能にした。ヌードラットの皮下に、3層の心筋細胞シートを積層し10回移植を行うと、積層化した心筋細胞シートは*in vitro*で一年以上拍動を維持し¹⁶⁾、心筋梗塞部に移植すると心機能を改善することも報告されている。

さらに、心筋細胞と血管内皮細胞を混合して細胞シート化すると、細胞シート内で血管内皮細胞が管腔様構造をとり、それを生体内に移植するとホストの血管と速やかに接合することも明らかとなっている。

以上のように、細胞シートによる移植は、直接心筋内に細胞を注入する移植方法の問題を解決し、細胞を組織化して移植することが可能な技術として非常に有効である。

iPS細胞シートによる心筋再生への期待(図2)

しかしシート化する細胞源として筋芽細胞では、Responderは限られてくる。この治療効果のメカニズムは、あくまでも筋芽細胞から分泌される成長因子等の影響が大きく、自己の組織修復能を賦活化し、心機能が改善したと推測される。失われた心筋組織を修復・再生するためには、やはり心筋細胞を補充することが必要で、これこそ“真”の心筋再生治療と呼べるのではないかと考える。

その点からも、より効果の高い細胞源の開発が必要で、特に、細胞シート技術により心筋細胞移植の場合Gap-junctionを温存した状態で移植が可能であることより、このGap-junctionを発現する細胞の開発が必要とされたきただけに、iPS細胞への期待は大きく、京都大学山中教授との共同研究においてiPS細胞からの高効率の心筋細胞の分化誘導とTeratomaの発生抑制および、そのシート化と心不全モデルへの移植による成果が期待される。

ヒトiPS細胞は、皮膚などのありふれた体細胞から作製されるため、ヒトES細胞作製と違い受精卵を壊す必

要もなければ、卵子の必要もない。しかも、患者自身の体細胞からiPS細胞を作製して移植治療に利用すれば拒絶反応の心配もなくなり、ヒトES細胞で問題となっていた大きな二つの問題が解消される。また、ヒトiPS細胞は細胞の形態や遺伝子発現などヒトES細胞と酷似しているため、これまで蓄積されてきたES細胞での研究成果がiPS細胞にそのまま適用できる可能性がある。その他にも、iPS細胞から様々な種類の細胞を作製し、新薬の効果や副作用、毒性などの試験に利用できる可能性や、個々人に合わせて最適な治療をほどこすテーラーメイド医療にも貢献できる可能性がある。

しかし、ヒトiPS細胞にもいくつかの問題が残されており、その一つが安全性である。ヒトiPS細胞を作製する際、現在のところレトロウイルスベクターかレンチウイルスベクターを使用する方法しかなく、両ベクターとも遺伝子を細胞のDNAに挿入してしまう。この挿入位置が制御できないため、もとの細胞の正常な遺伝子を失い、最悪の場合がん細胞になってしまいます恐れがある。また、iPS細胞やES細胞の特徴としてテラトーマ形成能があるが、移植医療を考える場合、このテラトーマ形成能を完全に排除することは現在の技術では非常に難しい。目的の細胞群へ分化させた後でも、ほんの数%の未分化細胞が存在していればテラトーマを形成する可能性が存在する。その他の問題点として、iPS細胞は原理的

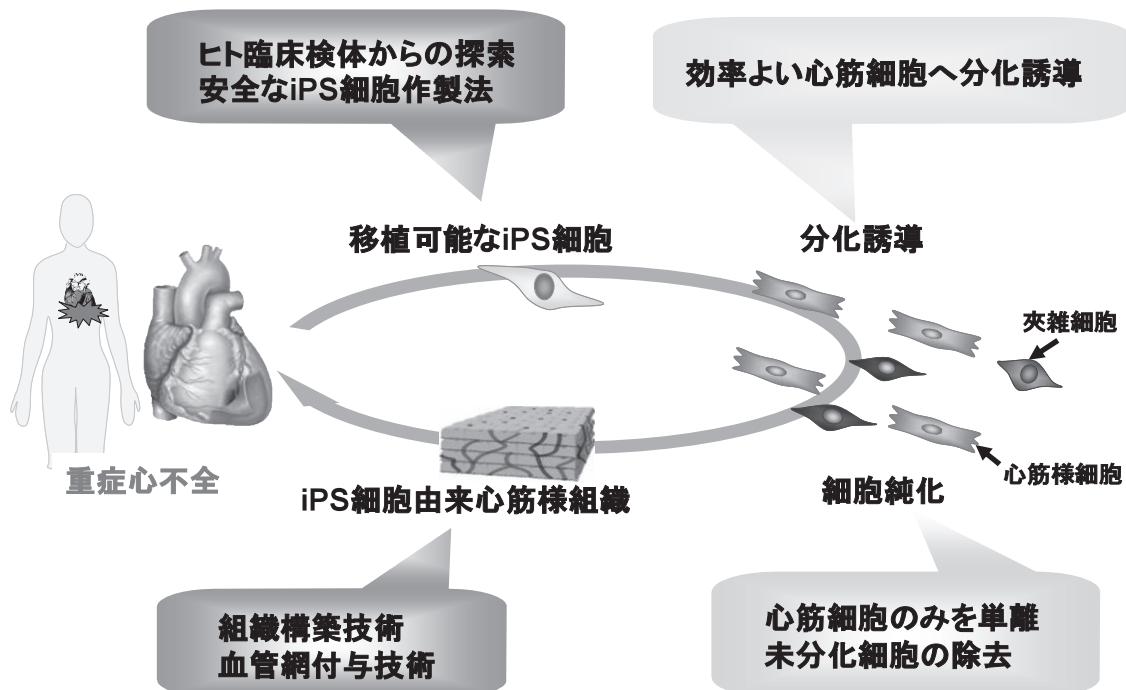
には精子や卵子を作製することが可能であるので、この点に関しては倫理的な問題が残る。また、患者の体細胞からiPS細胞を作製し、目的の細胞へ分化させた後移植することを考えると、非常に高額な費用と最低でも数か月という期間が必要になってくる。そのため、治療に緊急を要するケースには対応できない。この問題に関しては、「骨髄バンク」のように様々なヒトに由来するiPS細胞や、そこから分化させて作製した特定の細胞を大量に保存した「iPS細胞バンク」という構想がある。患者の細胞に似た細胞をバンクから選び利用できれば、拒絶反応を避けられるだけでなく、緊急時にも対応でき、医療費も抑制できるかもしれない。

iPS細胞の心筋への分化誘導と細胞シート移植の試み

ヒトiPS細胞の作製が可能になり、自己細胞由来のiPS細胞を利用した移植治療が期待されている。特に慢性心不全においては、根治的治療法は心臓移植しかなく、その移植にも様々な問題があり、iPS細胞の分化・移植による再生医療は非常に注目されている。

我々は、マウス線維芽細胞由来のiPS細胞を用いて心筋細胞シートを作製し、そのシートを心筋梗塞モデルマ

臨床応用を目指したiPS細胞から心筋分化系の開発



ウスへ移植してその効果を評価した。

iPS細胞から心筋分化の実験において、BIO以外にもNoggin²¹⁾やBMP2or4、分化因子の添加する日を1日目～3日目²³⁾にするなど幾つか実験を試みたが、このiPS細胞(256H18)³¹⁾株では、BIOを2日目～4日目に作用させる方法が、拍動するEBを最も形成することが確認された。Naitoら²³⁾やYuasaら²⁴⁾は95%以上の割合で拍動するEBが得られたと報告しているが、我々は88%の確立で拍動するEBが得られ、これらはES細胞やiPS細胞など各クローンにより差がでるものと考えられる。

無糖培地による心筋細胞の精製の実験において、realtime PCRによる未分化マーカーの発現量の減少及び心筋マーカーの発現量の上昇、免疫染色により α -actinin陽性率が99%以上、Nkx2.5陽性細胞が95%以上と、心筋細胞を高度に精製することができた。心筋細胞にはグルコースを利用しなくてもエネルギーを産生できる代謝経路が存在するため、グルコース非存在下にする事で心筋以外の細胞を死滅させ、心筋細胞を生存させることができたと考えられる。また、ここでは12,13日目に無糖培地に変えているが、この理由として、まず5日目にゼラチン状へEBを播種後、6日目～14日目まで1日だけ無糖培地に変更し、RNAを採取してRT-PCR及びrealtime PCRを行ったところ、10日目に以降に無糖培地へ変更した細胞群のほうが、有意に未分化因子の減少と心筋分化マーカーの増加が確認された。その後、10日目を以降に無糖培地を2日もしくは3日間無糖培地へ交換したところ、12,13日目に無糖培地へ変更した群が最も未分化因子の減少と心筋分化マーカーの増加が確認されたので、本研究ではこの条件を採用した。おそらく、10日目以前に無糖培地へ変えた細胞群は、変える段階において無糖培地に耐えうる心筋細胞数が少なく、心筋細胞へ分化する前に細胞死をおこしてしまうため、心筋マーカーの発現の増加が10日目以降の群より少なかったと考えられる。よって、日数が増すほど分化した細胞群が増えてくるので、10日目以降に無糖培地に変えたものの方が、心筋細胞以外の細胞を細胞死させることができたと思われる。

5日目に温度感受性培養皿にEBを播種し、12,13日目に無糖培地へ変えた後、15日目に移植した実験において、半分の確率でテラトーマの形成が見られた。これより、2日間無糖培地へ変えても未分化細胞がまだ混在していることがわかる。テラトーマの大きさは、大部分の未分化細胞を除去したことよりiPS細胞をそのままシートで移植した群よりも有意に小さいが、心筋細胞の割合が99%以上でも、シート状で移植する以上移植細胞数の多さ及び移植効率良さが逆にテラトーマの原因となっていると考えられる。しかし、テラトーマを形成しなかった群において心機能を測定すると、LVDd及びFS値において改善傾向が見られた。よって、更なる未分化除去

法は検討しなければならないが、iPS細胞由来心筋細胞は心機能改善に寄与することが示唆された。

おわりに

本稿では、心血管分野における万能細胞を用いた再生治療・組織工学の現状を紹介してきた。

再生医療は、組織工学、発生生物学、幹細胞研究、遺伝子治療、DDS、バイオマテリアルなどの最先端技術の知見を取り込むことで、組織・器官の再生を統合的に目指す治療体系へと発展した。そして、これまでの医療と異なり、医学と理学、工学さらに産官学が密接に連携した分野横断的で学際的な研究分野であり、幅広い最先端の知見を癒合していくことが不可欠である。

iPS細胞を用いた心血管再生治療の実現には、超えなくてはならないハードルがたくさん存在するが、iPS細胞の樹立をきっかけとして、世界中で幹細胞研究が活性化されることで、近い将来、iPS細胞を用いた心血管再生医療が現実的なものとなることを確信している。

学会カレンダー(2010年)

開催日 (2010年)	学 会 名	会 長	所 属	会 場
5月19日～21日	第87回日本生理学会大会	佐々木和彦	岩手医科大学	盛岡市民文化ホール 他
5月27日～29日	第53回日本糖尿病学会年次学術集会	加来 浩平	川崎医科大学	ホテルグランヴィア岡山 他
5月28日～29日	第31回日本循環制御医学会総会	杉町 勝	国立循環器病センター研究所	千里ライフサイエンスセンター
5月29日～31日	第83回日本超音波医学会学術集会	工藤 正俊	近畿大学	国立京都国際会館
6月11日～12日	第25回日本不整脈学会学術大会	磯部 文隆	愛知医科大学	名古屋国際会議場
6月24日～26日	第52回日本老年医学会学術集会	横野 浩一	神戸大学	神戸国際会議場 他
6月25日～26日	第20回日本心臓核医学会総会・学術集会	汲田伸一郎	日本医科大学	東京コンファレンス
6月25日～27日	第49回日本生体医工学会大会	千田 彰一	香川大学	大阪国際交流センター
7月6日～9日	第46回日本小児循環器学会総会・学術集会	丹羽公一郎	千葉県循環器病センター	シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル
7月15日～16日	第42回 日本動脈硬化学会総会・学術集会	横山 信治	名古屋市立大学	長良川国際会議場
7月17日～18日	第16回日本心臓リハビリテーション学会学術集会	鄭 忠和	鹿児島大学	かごしま県民交流センター
7月23日～24日	第16回日本血管内治療学会総会	根来 真	藤田保健衛生大学	名古屋国際会議場
9月17日～19日	第58回日本心臓病学会学術集会	永井 良三	東京大学	東京国際フォーラム
10月2日	第24回日本心臓血管内視鏡学会	平山 篤志	日本大学	日大会館 他
10月8日～9日	第27回日本心電学会学術集会	犀川 哲典	大分大学	iichiko 総合文化センター 他
10月15日～17日	第33回日本高血圧学会総会	今泉 勉	久留米大学	福岡国際会議場
10月24日～27日	第63回日本胸部外科学会定期学術集会	佐野 俊二	岡山大学	大阪国際会議場
11月18日～20日	第48回日本人工臓器学会大会	山家 智之	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14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ありましたら、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・登録内容の変更

1. 入会手続き

本会ホームページ <http://www.jhfs.gr.jp/> より「入会申込フォームはこちらより」をクリックしていただき、ご入力ください。

年会費は正会員A 10,000円・正会員B 3,000円（医師以外）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、最寄りの郵便局よりお振り込みください。

2. 住所変更手続き

本会ホームページ <http://www.jhfs.gr.jp/> より「住所変更フォームはこちらより」をクリックしていただき、ご入力ください。

パスワードをお忘れの方は、ログイン画面下方にございます「パスワードを忘れの方はこちら」をクリックしていただき、ご入力ください。

日本心不全学会 News Letter Vol.14, No.1

2010年5月1日発行

編集・発行●日本心不全学会

〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13 小石川アーバン4F

一般社団法人 学会支援機構内

TEL : 03-5981-6011

E-mail : shinfuzen@asas.or.jp

製作●一般社団法人 学会支援機構

〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13 小石川アーバン4F