

がんから学ぶ心不全研究

赤澤 宏

東京大学大学院医学系研究科
循環器内科学

がんと心不全は対極的である。がんはがん細胞が無秩序に増殖して困る病気なのに対して、心不全は心筋細胞が増殖能を持たないので困る病気とも言える。1980年代後半、私が医学部生だった頃、数多くのがん遺伝子やがん抑制遺伝子が発見され、分子生物学的手法によってがんの発症機序は間もなく解明されて治療法も確立されるであろうと思われていた。分子生物学や分子遺伝学を循環器疾患の病態研究に導入されていた矢崎義雄先生（現：日本心臓財団代表理事）のお話に感銘を受け、循環器内科の世界に飛び込んだ。そこで最初に紹介されたのが、ラット新生仔培養細胞に伸展刺激を与えるとがん遺伝子c-fosの遺伝子発現が上昇するという小室一成先生（現：東京大学大学院医学系研究科循環器内科学教授）の論文であった¹⁾。対極にあるがん細胞と心筋細胞に共通の分子の動きがあることが意外であり、「がんから学ぶ」ことの重要性を感じた最初の経験であった。また、心不全発症の機序を「がんから学ぶ」こともあった。がんも心筋も組織増大に血管新生を必要とするという点は共通である。血管新生阻害薬は固形がんに対して腫瘍増殖を抑制する効果を発揮するが²⁾、一方で頻度は低い有害事象として心不全を発症させることが問題となっている³⁾。心筋も血行力学的負荷に対する代償性心肥大では、hypoxia inducible factor (HIF)-1の活性化とVEGFなどの血管新生因子の誘導によって相対的に血管数を増加させるが、そこで血管新生を阻害すると負荷に対する代償機構が破綻して心不全を発症する⁴⁾。

がんの治療成績の向上にもなって、がんは「不治の病」ではなく治療と回復が十分に可能な病気となりつつある。それにもなって、がんあるいはがんに対する化学療法や放射線治療による心血管合併症が生命予後やQOLを左右する大きな要因となってきている。とくに、

アントラサイクリン系抗がん剤のように心毒性が古くから知られた薬剤に加えて、HER2阻害剤や血管新生阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤など分子標的薬による心血管系の副作用が問題となっている。がん化学療法による心血管系への影響は多岐にわたっているが、その分子病態は不明な点が多く残されている。アントラサイクリンによる心毒性は古くから知られており、患者組織や動物モデルを用いた検討は数多く報告されてきたが、治療に繋がる分子機序の解明には至っていない。分子標的薬による心毒性についても、ノックアウトマウスを用いた解析から類似した病態は再現できるものの、やはり発症機序の解明までは辿り着けていない。たとえば、HER2阻害剤による心毒性は、心筋保護作用のあるHER2シグナルを抑制することによって生じると考えられる。確かに、心筋特異的にHER2をノックアウトあるいはEGFRドミナントネガティブ変異体過剰発現により阻害すると、心機能低下や左室拡張、心室壁の菲薄化など心不全の表現型を呈し、心筋細胞のアポトーシスが増加することから、HER2は心筋細胞の生存やストレス応答に必須の役割を果たしていると考えられる⁵⁾ ⁶⁾。一方で、HER2阻害剤による心毒性はアントラサイクリンによる心毒性と異なり、累積投与量に依存せず、大部分が可逆的で、病理組織学的異常をとまなわない⁷⁾。マウスでのデータと異なり、HER2阻害剤による心機能低下が一過性で可逆性の経過を辿る理由や、心毒性の詳細な分子機序は明らかではない。ヒトとマウス、抗体薬あるいは化合物と遺伝子改変、担がん状態と非担がん状態など、条件が複合的に異なっていることがその原因であると考えられる。

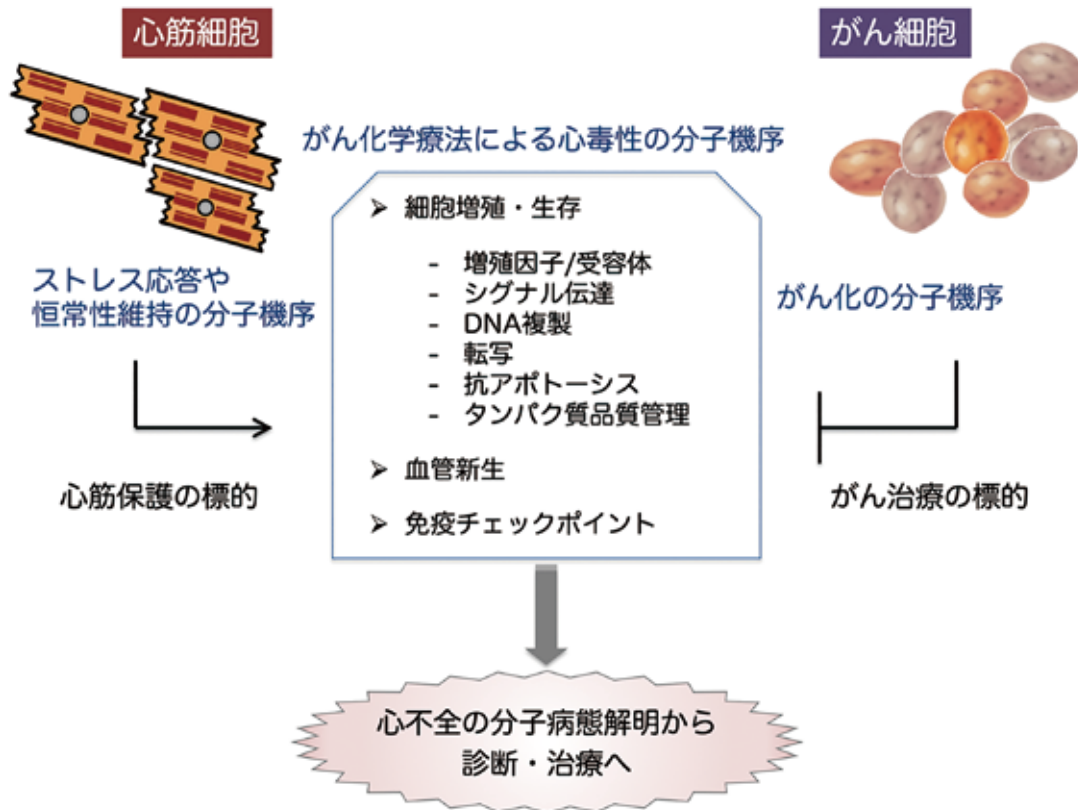
診療科は細分化あるいは専門化され、個々の疾患に対しては高い技術レベルでの効率的な診療が行われるよう

になった。しかし近年、超高齢化社会を迎え複数の疾患を併発する高齢者が増加し、多臓器にわたる疾患について横断的・俯瞰的に診ることが求められるようになってきている。がん診療においても、循環器医の専門的な対応を必要とするケースが増えている。このような状況の中、がんと循環器の両者が重なった領域を扱う新しい臨床研究分野としての腫瘍循環器学（Onco-Cardiology）が提唱され、国内外で大きな注目を集めている⁸⁾。昨秋に開催された第22回日本心不全学会学術集会でもOnco-Cardiologyは特別企画のテーマとして取りあげられ、たくさんの参加者にお集まりいただいた。がん診療科と循環器科が連携・協働して、有効ながん治療の実施や継続のために心血管リスクの管理や心血管合併症への対応、さらにながんサバイバーの心血管モニタリングや予防的介入を行うことが求められているが、診療体制の整備や臨床データの蓄積とともに、発症メカニズムの基礎的検討を進めることが重要である。

がん細胞と心筋細胞で細胞増殖の制御機構を対比して考えることは有用であるし、がん細胞の生存に関わる分子やシグナル伝達が心筋細胞ではストレス応答としてどのように制御されているのか、血管新生や炎症、線維化など微小環境のダイナミズムが組織での恒常性維持にどのように影響しているのか、参考になる点は多いであろう。また、がん治療では数多くの分子標的薬が今後も登場することが予想される。中には心血管保護に重要と考えられる分子が標的となる薬剤もあり、患者に投与された場合に心血管系の有害事象が懸念される。これら分子の阻害による影響を患者や動物モデルで統合的に深く検討することで、循環器疾患とくに心不全の分子病態の解明への糸口を掴むことができる可能性がある（図）。心不全の病態メカニズムに関して未だに不明な点が多く残されており、薬物療法・非薬物療法ともに対症療法しか行われていないのが現状である。がんから学び、心不全の領域でも分子病態に基づいた治療法が開発されることを願っている。

参考文献

- 1) Komuro I, Kaida T, Shibasaki Y *et al*: Stretching cardiac myocytes stimulates protooncogene expression. *J Biol Chem* 265: 3595-3598, 1990.
- 2) Zetter BR: The scientific contributions of M. Judah Folkman to cancer research. *Nat Rev Cancer* 8: 647-654, 2008.
- 3) Force T, Krause DS, & Van Etten RA: Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer* 7: 332-344, 2007.
- 4) Sano M, Minamino T, Toko H *et al*: p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature* 446: 444-448, 2007.
- 5) Crone SA, Zhao YY, Fan L *et al*: ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 8: 459-465, 2002.
- 6) Fukushima N, Matsuura K, Akazawa H *et al*: A crucial role of activin A-mediated growth hormone suppression in mouse and human heart failure. *PLoS One* 6: e27901, 2011.
- 7) Ewer MS & Ewer SM: Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 12: 547-558, 2015.
- 8) Barac A, Murtagh G, Carver JR *et al*: Cardiovascular Health of Patients With Cancer and Cancer Survivors: A Roadmap to the Next Level. *J Am Coll Cardiol* 65: 2739-2746, 2015.



図：がんから学ぶ心不全の分子病態

心不全に対する再生医療の現状

柴 祐司

信州大学バイオメディカル研究所
医学部再生医科学教室

ヒトの心筋細胞は極めて増殖能が低く、成人では年間わずか約1%の心筋細胞がturnoverされている¹⁾。一旦傷害により喪失した心筋細胞は再生せず、線維組織によって置換され、残された健康心筋の肥大等で代償されるが、代償機構の破綻により心不全を発症する。失われた心筋細胞を補充するための再生医療の可能性が注目され、約20年前から研究が行われてきた。

当初、骨髄幹細胞などの体性幹細胞を用いた再生医療研究が活発に行われた。In vitroにおいて、ある特定の環境下で細胞を培養することにより、骨髄細胞や間葉系細胞が実際に拍動する心筋細胞に変化することは以前から知られていた。Orlicらは2001年にマウス骨髄細胞を心筋梗塞モデルに移植すると、移植細胞が心筋細胞として生着し、心機能を改善することを報告した²⁾。その後、骨髄細胞だけでなく骨格筋芽細胞、間葉系幹細胞、心臓幹細胞など多くの細胞を用いた基礎研究が行われ、驚くべきことにほとんどの細胞において、心機能の改善効果が報告されている。これらの研究は、さらに臨床研究として応用されたものの、心不全に対する標準的治療として定着していない。その後の詳細な基礎研究により、実際に移植された体性幹細胞は、移植直後に多くが喪失し、心筋細胞として生着する細胞はほとんどないことが明らかとなった³⁾。現在でも、骨髄細胞や間葉系幹細胞を用いた臨床研究が進行中であるが、治療効果はあくまでも移植細胞が分泌する様々な因子による血管新生効果や抗アポトーシス作用、抗線維化作用と考えられ、心臓移植の代替治療としての治療効果は懐疑的である。

多能性幹細胞はほぼ無限の増殖能を持ち、心筋細胞への分化プロトコルも複数報告され、現在では比較的容易に大量の心筋細胞が作製できるようになった。多能性幹細胞由来心筋細胞 (PSC-CM) は、心筋梗塞部位に確

実に生着し⁴⁾、電氣的にホスト心臓と結合し心機能を改善することが示されている⁵⁾。フランスではヒトES細胞を使った心不全治療が既に開始され⁶⁾、我が国ではiPS細胞を使った心不全治療の臨床試験がまもなく開始される。しかし、臨床試験を経て、心不全に対する標準的な治療として確立するまでには、以下に示すように多くの課題が残されている。

(1) 移植細胞による腫瘍形成のリスク

PSC-CM移植後の腫瘍には、未分化細胞残存に伴う良性の奇形腫形成とゲノム遺伝子変異細胞による悪性腫瘍形成のリスクが考えられる。iPS細胞は樹立時に遺伝子操作を伴うため、特に悪性腫瘍のリスクが懸念されており、樹立した未分化iPS細胞のゲノム・エピゲノム情報を含む品質管理が極めて重要と考えられている。奇形腫形成リスクを低下させるためには、可能な限り純度の高い心筋細胞を移植する必要がある。心筋分化のプロトコルとともに、分化した心筋細胞を純化するプロトコル⁷⁾も複数報告されており、現在では>99%の純度で心筋を作製することが可能となっている。

(2) 移植後心室性不整脈

ヒト心筋細胞を小動物に移植する前臨床試験においては、ホストとグラフトの心拍数の違いから移植後不整脈は顕在化されていなかった。しかし、サル等の大動物を用いた前臨床試験によって、心筋細胞移植後一過性に心室性不整脈が誘発されることが明らかとなった⁸⁾。移植後不整脈の原因は必ずしも明らかとなっていないが、移植心筋細胞の自動能の関与が示唆されている⁹⁾。多能性幹細胞由来心筋細胞は胎児型の未熟な心筋であり、in vitroにおいて、高い自動能を保持している。さらに洞結

節型の心筋も混在していることから、これらの細胞が移植後心室性不整脈の素地となっている可能性がある。

(3) 移植細胞に対する免疫拒絶応答

自己iPS細胞から心筋細胞を作製し、自家移植することで免疫拒絶反応は回避できるが、細胞作製や品質管理にかかる治療コストを考慮すると、現状では標準的治療とはならない。他者からの同種移植が現実的な選択肢であるが、免疫拒絶反応が問題となる。移植細胞に対する免疫応答は臓器移植における応答とは異なる可能性もあり、今後詳細な検討が必要である。現状では、主にHLA型を介した免疫応答の制御法として、HLA型一致同種細胞移植⁹⁾やHLA分子を発現させない多能性幹細胞株の樹立¹⁰⁾が行われている。しかし、これらのHLAのみの制御では完全には免疫拒絶反応の制御ができない可能性もあり、免疫抑制剤投与も含めた、免疫抑制プロトコールの確立が必要である。

(4) 治療プロトコールの標準化

実際に治療する際に、対象疾患や重症度、細胞株の選定、心筋細胞の作製・純化法、移植細胞数、移植方法、免疫抑制プロトコールなど、現状では標準化されたプロトコールは存在しない。今後世界各地で臨床研究が行われ、適切なプロトコールを標準治療として集約化していくことが必要である。

参考文献

- 1) Bergmann O *et al.*: Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science (New York, N.Y.)* 324: 98-102, 2009.
- 2) Orlic D *et al.*: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 410: 701-705, 2001.
- 3) Murry C E *et al.*: Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 428: 664-668, 2004.
- 4) Laflamme M A *et al.*: Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. *Nature biotechnology* 25: 1015-1024, 2007.
- 5) Shiba Y *et al.*: Human ES-cell-derived cardiomyocytes electrically couple and suppress arrhythmias in injured hearts. *Nature* 489: 322-325, 2012.
- 6) Menasche P *et al.*: Human embryonic stem cell-derived cardiac progenitors for severe heart failure treatment: first clinical case report. *European heart journal* 36: 2011-2017, 2015.
- 7) Tohyama S *et al.*: Glutamine Oxidation Is Indispensable for Survival of Human Pluripotent Stem Cells. *Cell metabolism* 23: 663-674, 2016.
- 8) Shiba Y *et al.*: Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature* 538: 388-391, 2016.
- 9) Liu Y W *et al.*: Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes restore function in infarcted hearts of non-human primates. *Nature biotechnology* 36: 597-605, 2018.
- 10) Gornalusse G G *et al.*: HLA-E-expressing pluripotent stem cells escape allogeneic responses and lysis by NK cells. *Nat Biotech* advance online publication, 2017.

心不全メディカルスタッフの活動紹介

宮澤 靖

東京医科大学病院
栄養管理科 科長

近年、高齢者が増加し、医療が高度化したことで、医療依存度の高い臓器不全の患者が増加している。このような患者は骨格筋が乏しく、侵襲によって、急速に栄養状態は悪化するのが特徴で、特に高齢者の低栄養に対しては、専門性の高い多職種がチームでベッドサイドで対応しないと患者の予後が保証されない時代を迎えたといえる。高齢で臓器不全を有する患者の救命には、根本治療を迅速確実に行なうことが最も重要であり、救命後、回復するためには「食べて動く」ことが必要で、栄養とリハビリテーションのチーム医療が求められている。食べて動かないと骨格筋は減少し、低栄養から免疫能が低下、高齢者は慢性炎症を有していることが多いことから感染症を併発、衰弱が進み、死に至る。これらを予防するのも栄養とリハビリであり、チームでの対応が必要となる。

今までの医療は、医師・看護師中心の医療で人手が足りないために絶食し、末梢輸液で抗菌薬投与といった非生理的な医療であったが、骨格筋の豊かな若年層が中心でなんとか耐えられたといえる。高齢社会を迎え新生代の医療は、チーム医療で栄養サポートを行い、できるだけ腸を使って輸液を減らして、最低限の抗菌薬を投与する。そして、低栄養から生じる免疫機能の低下、感染症の繰り返しを防ぐことにより、長期入院が減り在院日数も短縮、治療効果も良くなり患者数が増える。それに伴い労働生産性が高まり人件費比率も下がるし、物のコストも削減され、医療の質も向上してくる。

筆者が16年間にわたり昨年末まで勤務した高知県高知市の近森病院における心不全メディカルスタッフの活動を紹介します。近森病院循環器科では1989年に冠動脈造影、1990年に冠動脈カテーテル治療（PCI）を開始した。2005年の心臓カテーテル検査室の増設を経て、冠

動脈造影、PCI、EVT数は増加し、全国でも有数の症例数をほこる病院になった。また、2000年には心臓血管外科を開設し、ハートセンターとしてあらゆる循環器疾患に対応している。2014年11月に経カテーテル大動脈弁植え込み術（TAVI）の実施施設となり2016年は47例に施行した。2016年には、PCI年間1801症例を経験し、内科・外科の垣根がなく、ICUや病棟は共通でお互いの症例について情報を共有し、意見を述べ治療方針の決定や徹底に努めている。看護師以外にも薬剤師、急性期クリニカルエンジニアチーム、心臓リハビリチーム、栄養サポートチームなど、多くのスタッフがチーム医療実践のため、活躍しまさに医師・メディカルスタッフが一体となってハートチームを形成し、患者さんにとって最善の医療を提供している。このような状況でのポイントになるのが病棟担当制から「病棟常駐制」に15年前に移行したことにあつた。少なくとも日勤帯には医師・看護師以外のメディカルスタッフが病棟に居続けることである。その先駆けとなったのが管理栄養士であった。循環器領域では今まで栄養というと「減塩」ということのみを患者に短期間で押しつけ結果として本学会の調査によると再入院の第1原因が「減塩食の不徹底」になってしまっている。確かに減塩は心不全の治療には欠かすことができない大切なファクターではあるが、高齢患者が全国トップクラスの高知県において、入院中の減塩食により食欲がわかず低栄養状態が進行してしまい、心不全治療を難渋化させている傾向があつた。また、高齢患者の増加に伴い、各専門職が多忙を極めることになってカンファレンスを十分な時間を割いて行いことも困難になってきた。病棟常駐制にすることになり情報の共有化が一気にすすみ「スタッフみんなが均等に知っている患者」になるためカンファレンスの必要性が希薄になり、

それぞれの専門的な業務に集中できるようになった。そのためには大切な2つの要素があり1.情報の共有化の徹底、2.考えるメディカルスタッフの育成である。特に「考えるメディカルスタッフ」は従来、医師の全方向指示に基づいての慣習が強く長いため、メディカルスタッフの中には「医師が全てを考え指示してくれる」と思っている者が多いため価値観をも変革する必要がある。特に管理栄養士はその傾向が極めて高い傾向にある職種のため、患者第一（Patient first）であり、何が本当に必要か（What should I do）を考える栄養サポートを追求してしながら、医師に栄養サポートという周辺業務を如何にサポートしていくかが重要である。

心不全パンデミックという言葉があるくらい、日本の心不全の患者数は約100万人と推定されしかも高齢化に伴って2035年までさらに増加するとみられている。医師・看護師のみの医療から「多職種による多数精鋭のチーム医療」こそが心不全チームに求められるものであると考えている。