

第 119 回日本循環器学会北海道地方会

日 時 : 平成 30 年 6 月 23 日 (土) 9:25~18:00

会 場 : 北海道大学 学術交流会館

(札幌市北区北 8 条西 5 丁目 TEL: 011-706-2141)

会 長 : 札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座
教授 三浦哲嗣

■教育セッション I (12:00~13:00)

座 長 : 川村祐一郎

(旭川医科大学保健管理センター 教授)

「心室性不整脈のマネージメント」

市立札幌病院循環器内科
部長 横式尚司 先生

■教育セッション II (13:00~14:00)

座 長 : 三浦哲嗣

(札幌医科大学医学部循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 教授)

「日本人冠動脈疾患患者における 2 次予防薬物治療についての最近の知見」
京都大学大学院医学研究科循環器内科学
教授 木村 剛 先生

■支部社員・評議員会 (14:05~14:30・第 1 会場)

議 長 : 三浦哲嗣 (日本循環器学会北海道支部長)

参加者の皆様へ

- ・参加費: 医師 1,000 円 (名誉会員、初期研修医、医学生、コメディカルの方は参加費免除)
- ・「無料託児所」を設けます (本冊子巻末参照)。

専門医の皆様へ (専門医カードをご持参ください)

- ・規定時間聴講されますと下記単位が付与されます。

◆ 地方会参加登録 (5 単位)

⇒ 開始 30 分前から終了 30 分前までが単位登録受付時間です。これ以外の時間は認められません。

◆ 教育セッション (3 単位)

⇒ 開始 1 時間前から終了 30 分前までが単位登録受付時間です。これ以外の時間は認められません。

◆ 医療安全・医療倫理に関する講演会 (DVD セッション) (2 単位)

⇒ 開始 30 分前から終了 30 分前までが単位登録受付時間です。これ以外の時間は認められません。

[当番事務局] 札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座

TEL: 011-611-2111 (内線 32250) FAX: 011-644-7958

E-Mail: tannon@sapmed.ac.jp

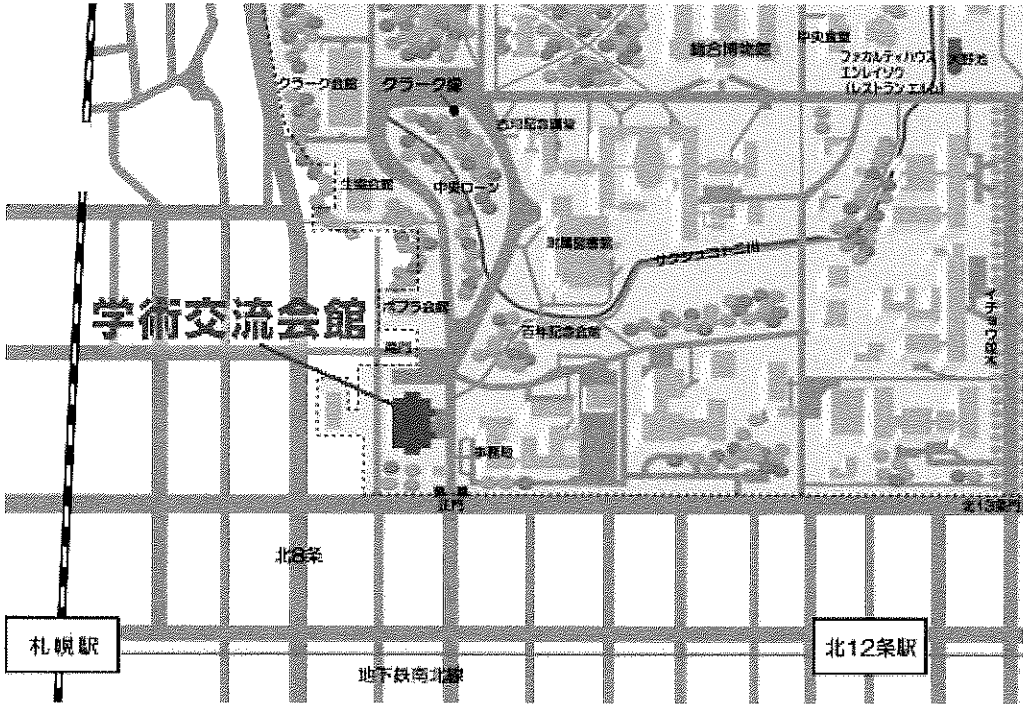
◆◆◆◆◆ 演者の皆様へ ◆◆◆◆◆

発表時間 : 5分 討論時間 : 2分

- すべての発表は PowerPoint と液晶プロジェクターを用いた発表のみとさせていただきます。
セッション開始 30 分前までに PC 受付にお越しください。
※一番最初のセッションの演者は開会 30 分前までに PC 受付にお越しください。
※リモート操作の為、発表者ツールは使用できませんのでご注意ください。
- 発表用の PC (Windows7) は事務局で用意します。事務局にて準備する PC のアプリケーションは PowerPoint2007、2010、2013、2016。 解像度は 1024×768 です。
PowerPoint 以外のアプリケーションを使用する場合は PC 本体をお持ち込み下さい。
いずれの場合も必ずバックアップはお持ち下さい。
- 発表用のデータをメディアでお持ちいただく際は、CD-R もしくは USB フラッシュメモリーをお願いします。
お持ちいただくデータは、作成された PC 以外でも正常に動作することを確認した上でお持ち下さい。
- 動画 (ムービー・アニメーション) 等を PowerPoint に埋め込む場合、発表データ単体で動作するように作成してください。他のファイルとリンクされている場合、正常に動作しない場合があります。また、フォントは Windows 標準フォント (MS 明朝、MS P 明朝、MS ゴシック、MS P ゴシック等) を使用し、静止画像 PowerPoint に貼り付ける場合は、JPEG/TIFF/BMP 形式で作成してください。これ以外のフォントや画像形式の場合、正常に表示できないことがあります。
- PC をお持ち込みいただく場合は、MiniD-sub15 ピンの 外部出力コネクタが装備された PC または、変換コネクタを取り付けた PC 本体 (画面解像度は 1024×768 ピクセル、リフレッシュレートは 60Hz に設定) と、AC アダプタ をお持ちいただき、発表前に PC 受付で外部出力での動作確認をしてください。スクリーンセーバー・省電力設定を解除し、発表中にポップアップウィンドウが出ないようにしてください。バッテリーによる発表、音声の使用はできません。受付後の発表データの修正、環境設定の変更等は一切しないでください。
- 演台上にはモニターを設置します。リモートで行いますので、発表者ご自身で演台上のキーボード、マウス、レーザーポインターを操作しご発表ください。PowerPoint のシート枚数の制限はございますが、発表時間を厳守してください。残り時間は演台上の計時ランプを目安としてください (発表終了 1 分前に黄色ランプ、終了時に赤色ランプが点灯します)。
- 発表開始時間の 10 分前までに、次演者席に着席してお待ちください。

◆◆◆◆◆ 座長の皆様へ ◆◆◆◆◆

- セッション開始の 10 分前までに、次座長席に着席してお待ち下さい。



会 場：北海道大学 学術交流会館

住所：札幌市北区北8条西5丁目

電話：011-706-2141

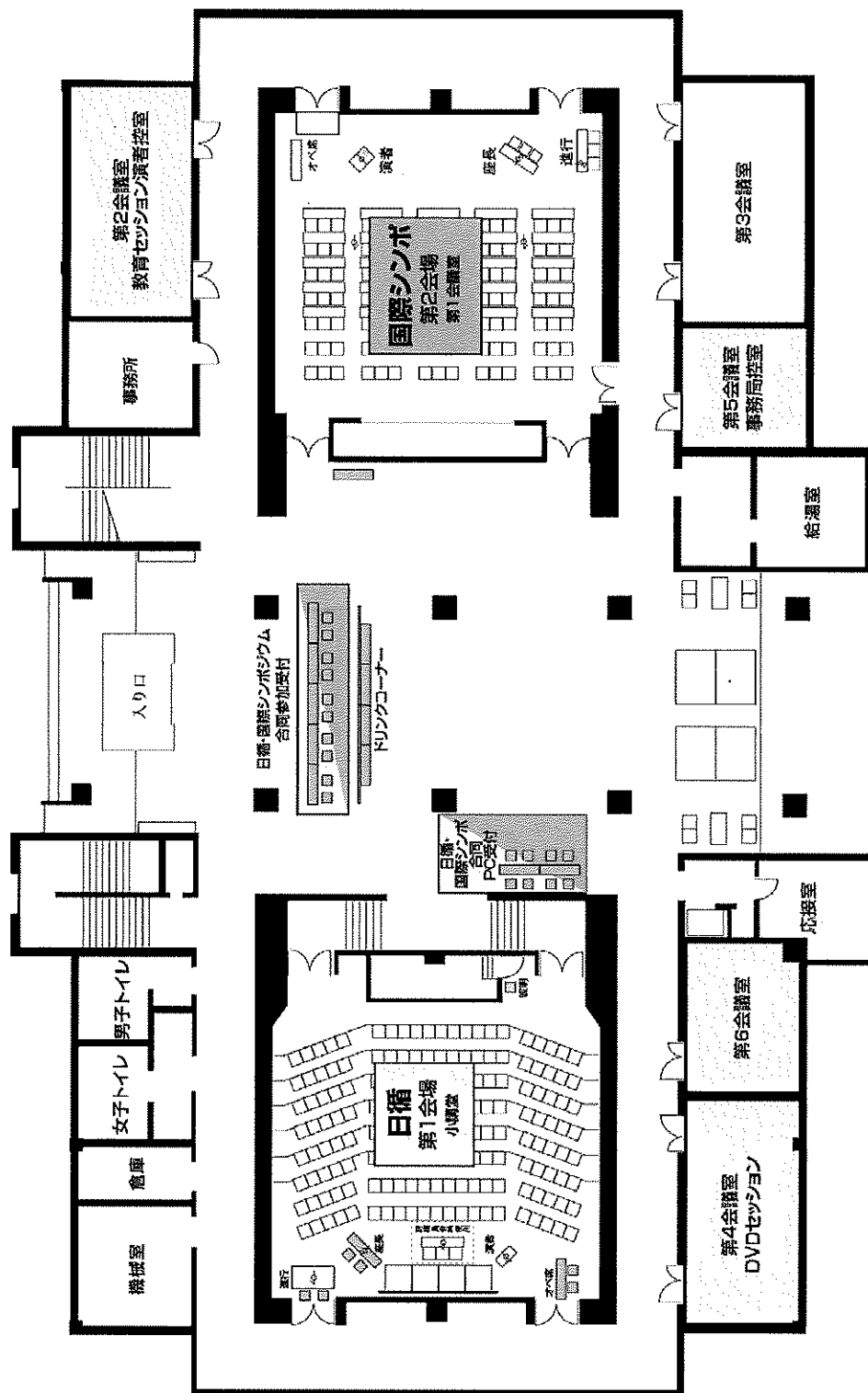
JR「札幌駅」：徒歩10分

市營交通・地下鉄南北線・東豊線「札幌駅」：徒歩 15 分

市営交通・地下鉄南北線「北12条駅」：徒歩10分

※学術交流会館には駐車場がありませんので、最寄りの公共交通機関をご利用願います。

◆◆◆◆◆ 会場案内図 ◆◆◆◆◆



第119回 日本循環器学会北海道地方
北海道大学交流会館1階

1/200

第119回日本循環器学会北海道地方会
5th International Symposium New Frontiers in Cardiovascular Research
6月23日(土) タイムテーブル

	第1会場 (小講堂)	第2会場 (第1会議室)	第4会議室	
8:45		Welcome Address (8:45-9:00)		
9:30	開会の辞 (9:25 - 9:30)	Session 1 Inflammation and myocardial infarction/heart failure (9:00 - 10:20)		
	虚血性心疾患Ⅰ (1 - 5) (9:30 - 10:05)	Coffee break		
	虚血性心疾患Ⅱ (6 - 9) (10:05 - 10:33)	Session 2 Inflammation and atherosclerosis <u>LMU-SGP session</u> (10:30 - 11:50)		
	心筋炎・心筋症Ⅰ (10 - 13) (10:33 - 11:01)			
	心筋炎・心筋症Ⅱ (14 - 17) (11:01 - 11:29)			
	弁膜症Ⅰ (18 - 20) (11:29 - 11:50)			
12:00				
	教育セッションⅠ (ランチョン) 市立札幌病院循環器内科 部長 横式尚司先生 共催: アボットメディカルジャパン株式会社 (12:00 - 13:00)	Luncheon seminar (Japanese) Dr. Motoaki Sano Sponsored by Boehringer Ingelheim and Eli Lilly (12:00 - 13:00)		
13:00	教育セッションⅡ 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 教授 木村剛先生 共催: バイエル薬品株式会社 (13:00 - 14:00)			無料臨時 託児室 (完全予約制)
14:00				
	支部社員・評議員会 (14:05 - 14:30)	Session 3 Cardiovascular potpourri 1 (14:00 - 15:00)		
	弁膜症Ⅱ (21 - 24) (14:35 - 15:03)			
15:00	血管疾患 (25 - 27) (15:03 - 15:24)	Afternoon Seminar (Japanese) Dr. Shinji Taneda Sponsored by Novo Nordisk Pharma (15:00 - 16:00)		
	先天性・腫瘍・その他 (28 - 32) (15:24 - 15:59)			
16:00	不整脈Ⅰ (33 - 36) (15:59 - 16:27)	Session 4 Cardiovascular potpourri 2 (16:00 - 17:40)	DVDセッション (16:00-18:00)	
	不整脈Ⅱ (37 - 40) (16:27 - 16:55)			

**5th International Symposium New Frontiers
in Cardiovascular Research
6月24日（日） タイムテーブル**

	第1会場 (小講堂)	第2会場 (第1会議室)	第4会議室
9:00		Session 5 Pre-clinical cardioprotection (9:00 – 10:40)	
		Coffee break	
12:00		Session 6 Clinical cardioprotection (10:50 - 12:10)	
		Lunch break	
		Session 7 Early career session (13:15 - 14:30)	
		Coffee break	
16:00		Session 8 Mitochondria as targets for cardioprotection (14:40 - 16:00)	
		Concluding remarks (16:00 - 16:15)	

第1会場 (小講堂)

開会の辞 (9:25~9:30) 会長 三浦哲嗣

(札幌医科大学医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座)

一般演題 午前の部 (9:30~11:50)

■ 虚血性心疾患 I (9:30~10:05) ■

座 長: 村上直人 (札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科)

原田 亮 (札幌医科大学 心臓血管外科)

01 Blow-out 型左室破裂の1救命例

○須野 賢一郎¹⁾, 佐藤 公治¹⁾, 若狭 哲¹⁾

1) KKR 札幌医療センター 心臓血管外科

02 ショックを契機に発見された左室自由壁破裂の一例

○長谷川 諒¹⁾, 大友 俊作¹⁾, 西原 昌宏¹⁾, 野澤 幸永¹⁾, 土井 敦¹⁾, 西宮 孝敏¹⁾,
上山 圭史²⁾

1) 旭川赤十字病院 循環器内科 2) 旭川赤十字病院 心臓血管外科

03 亜急性心筋梗塞に対し血栓吸引療法及びウロキナーゼによる血栓溶解療法を併用し良好な開通を得た1例

○砂田 大貴¹⁾, 岩田 周耕¹⁾, 徳野 翔太¹⁾, 八巻 多¹⁾, 酒井 博司¹⁾

1) 名寄市立総合病院

04 穿刺部選択が重要であった急性冠症候群の一例

○伊野 祥哉¹⁾, 斉藤 礼¹⁾, 古川 哲章¹⁾, 高川 芳勅¹⁾

1) 小樽市立病院 循環器内科

05 右冠動脈領域の心筋梗塞後に乳頭筋断裂による急性僧帽弁閉鎖不全症を合併した一例

○川南 有貴¹⁾, 岡崎 雄介¹⁾, 水野 雅司¹⁾, 飛澤 利之¹⁾, 高田 明典¹⁾, 中村 裕一¹⁾

1) 製鉄記念室蘭病院 循環器内科

■ 虚血性心疾患 II (10:05~10:33) ■

座 長: 高川芳勅 (小樽市立病院 循環器内科)

蓑島暁帆 (旭川医科大学 循環・呼吸・神経病態内科)

- 06 「日本循環器学会認定循環器専門医数と急性心筋梗塞死亡率の検討—北海道の循環器専門医は頑張っている！」

○長島 仁¹⁾

1) 士別市立病院・内科

- 07 冠動脈後遺症を伴わない川崎病既往成人の追跡状況とその予後

○久馬 理史¹⁾

1) 社会医療法人母恋 天使病院

- 08 イタリアにおける冠動脈、弁膜症インターベンションの現状と今後の展望

○八戸 大輔¹⁾, Latib Azeem¹⁾, Montorfano Matteo¹⁾, Colombo Antonio¹⁾

1) San Raffaele Scientific Institute 2) 札幌心臓血管クリニック

- 09 急性冠症候群疑い症例に対する 病院前救急隊 12 誘導心電図伝送の試み

○小岩 弘明¹⁾, 竹内 剛¹⁾, 池田 大輔¹⁾

1) 市立千歳市民病院 循環器科

■ 心筋炎・心筋症Ⅰ (10:33~11:01) ■

座 長: 福島 新 (北海道大学 循環病態内科)

矢野俊之 (札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科)

10 サルコイドーシスの心病変検出における遅延造影 CT と MRI の比較

○石丸 伸司¹⁾, 山口 隆義²⁾, 川崎 まり子¹⁾, 柿木 梨沙¹⁾, 管家 鉄平¹⁾, 五十嵐 正¹⁾,
岡林 宏明¹⁾, 古谷 純吾¹⁾, 華岡 慶一¹⁾

1) 医療法人春林会 華岡青洲記念心臓血管クリニック 循環器内科

2) 医療法人春林会 華岡青洲記念心臓血管クリニック 放射線部

11 腎動脈狭窄に全身性 AL アミロイドーシス心病変を合併した 1 例

○小泉 拓也¹⁾, 高橋 将成¹⁾, 甲谷 太郎¹⁾, 神谷 究¹⁾, 坂井 英世¹⁾

1) 市立釧路総合病院 心臓血管内科

12 左室機能低下を来した全身性エリテマトーデスの 2 症例

○箱崎 頌平¹⁾, 小山 雅之²⁾, 鉢呂 直樹¹⁾, 伊藤 良介¹⁾, 木村 歩¹⁾, 印鑰 雅史¹⁾,
鎌田 祐介¹⁾, 西田 絢一¹⁾, 石村 周太郎¹⁾, 太田 英喜¹⁾, 寺島 慶明¹⁾, 高橋 亨¹⁾

1) 帯広厚生病院循環器内科 2) 札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科

13 Clozaril による薬剤性心筋炎を発症した難治性統合失調症の一例

○大嶋 優¹⁾, 永野 伸卓¹⁾, 藤田 雄吾¹⁾, 小山 雅之¹⁾, 矢野 俊之¹⁾, 三浦 哲嗣¹⁾

1) 札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座

■ 心筋炎・心筋症 II (11:01~11:29) ■

座 長: 赤坂和美 (旭川医科大学 臨床検査医学講座)

北 宏之 (JCHO 北辰病院 循環器内科)

- 14 急速に進行する心不全を唯一の症状とし補助人工心臓を要したベッカー型筋ジストロフィー女性保因者の一例

○小森山 弘和¹⁾, 福島 新¹⁾, 高橋 佑美¹⁾, 岩野 弘幸¹⁾, 絹川 真太郎¹⁾, 安斉 俊久¹⁾

1) 北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室

- 15 劇症化し急性心臓死に至った好酸球性心筋炎の1例

○上北 和実¹⁾, 小笠 壽之²⁾, 長谷部 直幸³⁾

1) 北海道立北見病院 循環器内科 2) 北海道立北見病院 呼吸器内科

3) 旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

- 16 POEMS 症候群に合併した左室収縮障害の1例

○高橋 佑美¹⁾, 岩野 弘幸¹⁾, 仲野 一平¹⁾, 浅川 直也¹⁾, 齋藤 晶理¹⁾, 納谷 昌直¹⁾, 福島 新¹⁾, 安斉 俊久¹⁾

1) 北海道大学病院循環器内科

- 17 心破裂を合併したたこつぼ型心筋症2症例の検討

○小泉 雄人¹⁾, 細口 翔平¹⁾, 木谷 祐也¹⁾, 伊達 歩¹⁾, 蓑島 暁帆¹⁾, 坂本 央¹⁾, 竹内 利治¹⁾, 長谷部 直幸¹⁾

1) 旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

■ 弁膜症 I (11:29~11:50) ■

座 長: 湯田 聡 (手稲溪仁会病院 循環器内科)

村木里誌 (札幌中央病院 心臓血管外科)

18 アルカプトン尿症に合併した大動脈弁狭窄症例

○増田 拳¹⁾, 小山 雅之¹⁾, 長谷川 諒²⁾, 柏柳 杏美¹⁾, 続 太郎³⁾, 瀬野 結¹⁾,
村上 直人¹⁾, 望月 敦史¹⁾, 村中 敦子¹⁾, 古橋 真人¹⁾, 原田 亮⁴⁾, 道井 洋吏⁴⁾,
川原田 修義⁴⁾, 三浦 哲嗣¹⁾

1) 札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科 2) 旭川赤十字病院 循環器内科

3) 函館五稜郭病院 腎臓内科 4) 札幌医科大学 心臓血管外科

19 大動脈弁閉鎖不全による心不全を契機にみつかった第3期梅毒(心血管梅毒)の1例

○櫻田 心太郎¹⁾, 多田 智洋¹⁾, 内山 博貴²⁾, 橘 一俊²⁾, 奈良岡 秀一²⁾,
宮森 大輔¹⁾, 続 太郎¹⁾, 村椿 真悟¹⁾, 村瀬 弘通¹⁾, 佐藤 健司¹⁾, 広瀬 尚徳¹⁾,
福真 隆行¹⁾, 中田 智明¹⁾

1) 函館五稜郭病院 循環器内科 2) 函館五稜郭病院 心臓血管外科

20 大動脈弁輪拡張症手術における術中内視鏡テストの有用性について

○宇塚 武司¹⁾, 中村 雅則¹⁾, 近藤 麻代¹⁾, 坂田 純一¹⁾, 村井 大輔²⁾, 甲谷 哲郎²⁾,
國原 孝³⁾

1) 市立札幌病院 心臓血管外科 2) 市立札幌病院 循環器内科

3) 心臓血管研究所附属病院 心臓血管外科

教育セッション I (12:00~13:00)

座 長 : 川村祐一郎
(旭川医科大学保健管理センター 教授)

「心室性不整脈のマネージメント」

市立札幌病院循環器内科 部長

横式尚司 先生

教育セッション II (13:00~14:00)

座 長 : 三浦 哲嗣
(札幌医科大学医学部循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 教授)

**「日本人冠動脈疾患患者における 2 次予防薬物治療
についての最近の知見」**

京都大学大学院医学研究科循環器内科学 教授

木村 剛 先生

共催: アボットメディカルジャパン株式会社 / バイエル薬品株式会社

一般演題 午後の部 (14:35~16:55)

■ 弁膜症 II (14:35~15:03) ■

座 長: 村中敦子 (札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科)
大岡智学 (北海道大学 循環器外科)

- 21 ロボット支援心臓手術を見越した胸腔鏡下僧帽弁形成術
○大川 洋平¹⁾, 大堀 俊介¹⁾, 鈴木 正人¹⁾, 森本 清貴¹⁾, 馬場 俊雄¹⁾, 野村 文一¹⁾,
横山 秀雄¹⁾, 杉木 健司¹⁾, 大野 猛三¹⁾
1) 北海道大野記念病院 心臓血管外科 2) 北海道大野記念病院 循環器内科
- 22 外傷性三尖弁閉鎖不全症と右冠動脈損傷に対し三尖弁形成術、GEA による OPCAB を施行した 1 例
○今野 光彦¹⁾, 山田 陽¹⁾, 伊庭 裕¹⁾
1) 手稲溪仁会病院 心臓血管外科 2) 手稲溪仁会病院循環器内科
- 23 麻酔薬による 2 度のアナフィラキシーショックのため局所麻酔下に施行した MICS MVP の 1 例
○小市 裕太¹⁾, 潮田 亮平¹⁾, 若林 尚弘¹⁾, 伊勢 隼人¹⁾, 田中 千陽¹⁾,
中西 仙太郎¹⁾, 石川 成津矢¹⁾, 紙谷 寛之¹⁾
1) 旭川医科大学 外科学講座心臓大血管外科学分野
- 24 虚血性心筋症の僧帽弁位生体弁置換後 TVL に対して機械弁による再弁置換術+PMTA 法
を施行した一例
○関 達也¹⁾, 新宮 康栄¹⁾, 大岡 智学¹⁾, 橘 剛¹⁾, 久保田 卓¹⁾, 松居 喜郎¹⁾
1) 北海道大学 大学院医学研究科 循環器呼吸器外科

■ 血管疾患 (15:03~15:24) ■

座 長: 若狭 哲 (KKR 札幌医療センター 心臓血管外科)

黒田陽介 (札幌医科大学 心臓血管外科)

25 エルゴタミン長期投与が誘因と考えられた若年大動脈解離の一例

○黒江 俊秀¹⁾, 廣上 潤¹⁾, 美田 知宏¹⁾, 佐々木 俊輔¹⁾, 三浦 修平²⁾, 丸山 隆史²⁾,
栗本 義彦²⁾, 山田 陽²⁾, 広上 貢¹⁾, 湯田 聡¹⁾

1) 手稲溪仁会病院 循環器内科 2) 手稲溪仁会病院 心臓血管外科

26 最大径 45mm で破裂した真性上行大動脈瘤に対する緊急手術症例

○沼口 亮介¹⁾, 伊藤 寿朗¹⁾, 野村 颯¹⁾, 佐藤 宏¹⁾, 安田 尚美¹⁾, 柳清 洋佑¹⁾,
黒田 陽介¹⁾, 原田 亮¹⁾, 川原田 修義¹⁾

1) 札幌医科大学附属病院 心臓血管外科

27 左腎動脈閉塞および二次性高血圧症を生じた腹部大動脈高位閉塞の1例

○櫻田 卓¹⁾, 村木 里誌¹⁾, 前田 俊之¹⁾, 佐々木 潤¹⁾, 荒木 英司¹⁾

1) 社会医療法人鳩仁会 札幌中央病院 心臓血管外科

■ 先天性・腫瘍・その他 (15:24~15:59) ■

座 長: 横田 卓 (北海道大学 循環病態内科学)

石川成津矢 (旭川医科大学 心臓血管外科)

28 完全内臓逆位・修正大血管転位を原疾患とする心移植待機患者に対する

植込型左室補助人工心臓装着の経験

○下地 章夫¹⁾, 松居 喜郎¹⁾, 久保田 卓¹⁾, 橘 剛¹⁾, 大岡 智学¹⁾, 加藤 裕貴¹⁾,
新宮 康栄¹⁾, 加藤 伸康¹⁾, 関 達也¹⁾, 杉本 聡¹⁾, 石垣 隆弘¹⁾, 安東 悟央¹⁾,
新井 洋輔¹⁾, 稗田 哲也¹⁾

1) 北海道大学病院 循環器・呼吸器外科

29 転移性心臓腫瘍の2例

○宇塚 武司¹⁾, 中村 雅則¹⁾, 近藤 麻代¹⁾, 坂田 純一¹⁾, 桜庭 幹²⁾, 田中 明彦²⁾

1) 市立札幌病院 心臓血管外科 2) 市立札幌病院 呼吸器外科

30 大動脈弁心臓乳頭状繊維弾性腫の2例

○戸田 悠貴¹⁾, 大野 紘平¹⁾, 伊藤 孝仁¹⁾, 堀田 寛之¹⁾, 加藤 伸郎¹⁾, 吉田 大輔¹⁾,
松本 倫明¹⁾, 藤瀬 幸保²⁾

1) 医療法人王子総合病院 循環器内科 2) 医療法人王子総合病院 内科

31 脳外科急性期病院における腎静脈ドップラーによる腎うっ血評価の有用性

○平尾 紀文¹⁾

1) 柏葉脳神経外科病院 循環器内科

32 心不全終末期における症状緩和の現状と今後の課題

○川畑 恵¹⁾, 鈴木 隆司²⁾, 奥山 道記²⁾, 郡司 尚玲²⁾, 幕内 智子²⁾, 吉村 喬樹²⁾,
大江 勇太郎²⁾

1) 勤医協中央病院 緩和ケア科 2) 勤医協中央病院 循環器内科

■ 不整脈 I (15:59~16:27) ■

座 長: 望月敦史 (札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科)
三山博史 (北海道大野記念病院循環器内科)

33 経口抗凝固剤 (OAC) の脳卒中発症後の重症度への影響

○平尾 紀文 ¹⁾

1) 柏葉脳神経外科病院 循環器内科

34 経口抗凝固剤 (OAC) の underdose 投与下で発症した虚血性脳卒中の重症度

○平尾 紀文 ¹⁾

1) 柏葉脳神経外科病院 循環器内科

35 左室駆出率の低下を伴う心房細動に対するカテーテルアブレーションの検討

○太田 真之 ¹⁾, 佐藤 宏行 ¹⁾, 大本 泰裕 ¹⁾, 湯田 聡 ¹⁾, 広上 貢 ¹⁾, 林 健太郎 ¹⁾

1) 手稲溪仁会病院 心臓血管センター 循環器内科

36 開心術後の右房起源心房頻拍に対して RHYTHMIA が頻拍回路同定に有用であった 1 例

○佐藤 宏行 ¹⁾, 太田 真之 ¹⁾, 大本 泰裕 ¹⁾, 湯田 聡 ¹⁾, 廣上 貢 ¹⁾, 林 健太郎 ¹⁾

1) 手稲溪仁会病院 循環器内科

■ 不整脈 II (16:27~16:55) ■

座 長: 藤戸健史 (札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科)

林健太郎 (手稲溪仁会病院 循環器内科)

37 当院におけるクライオバルーンアブレーション初年度の成績

○本間 恒章¹⁾, 佐藤 実¹⁾, 加藤 瑞季¹⁾, 大津 圭介¹⁾, 杉田 翼¹⁾, 菊地 麻美¹⁾,
津田 正哉¹⁾, 明上 卓也¹⁾, 武藤 晴達¹⁾, 藤田 雅章¹⁾, 竹中 孝¹⁾

1) 国立病院機構 北海道医療センター 循環器内科

38 カテーテルアブレーションで抑制しえた心筋梗塞亜急性期心室細動ストームの一例

○三山 博史¹⁾, 長堀 亘¹⁾, 鈴木 三和子¹⁾, 今井 斎博¹⁾, 小熊 康教¹⁾, 前野 大志¹⁾,
呉林 英悟¹⁾, 三浦 史郎¹⁾, 大舩 孝則¹⁾, 岩切 直樹¹⁾, 長島 雅人¹⁾, 中川 俊昭¹⁾,
山下 武廣¹⁾

1) 社会医療法人孝仁会北海道大野記念病院循環器内科

39 可動性の高い左心耳内血栓に対し緊急で血栓摘除術を施行した一例

○潮田 亮平¹⁾, 小市 裕太¹⁾, 若林 尚弘¹⁾, 伊勢 隼人¹⁾, 田中 千陽¹⁾,
中西 仙太郎¹⁾, 石川 成津矢¹⁾, 紙谷 寛之¹⁾

1) 旭川医科大学 外科学講座 心臓大血管外科学分野

40 クライオバルーンを用いた左房 roof および antrum アブレーション

○南部 忠詞¹⁾, 四倉 昭彦¹⁾, 石戸谷 裕樹¹⁾, 佐野 文彦¹⁾, 鈴木 丈二¹⁾, 吉田 泉¹⁾,
櫻井 正之¹⁾

1) 北光記念病院 循環器科 不整脈部門

01 Blow-out 型左室破裂の 1 救命例

1 KKR 札幌医療センター 心臓血管外科

須野 賢一郎¹、佐藤 公治¹、若狭 哲¹

【背景】Blow-out 型左室破裂は救命の難しい心筋梗塞合併症のひとつである。

【症例】64 歳男性。急性下壁梗塞に対する PCI 後第 10 病日の入浴中に心肺停止状態となり、心破裂の診断で経皮的な心肺補助装置を装着され当院搬送となった。

【手術】左室内血栓の指摘あり、sutureless 法ではなく左室形成術を選択した。人工心肺を確立し大動脈遮断をしてから心膜切開、左室下壁に約 20mm の裂孔を認めた。同部を中心に左室切開、血栓はなかった。心内膜側は牛心膜パッチを健常心筋に縫着し、linear closure した。術後心機能・神経所見に問題なく、第 42 病日に自宅退院した。

【結語】Blow-out 型左室破裂は予後不良な疾患であるが、早急な補助循環の導入により合併症無く救命可能であった。

02 ショックを契機に発見された左室自由壁破裂の一例

¹旭川赤十字病院 循環器内科、

²旭川赤十字病院 心臓血管外科

長谷川 諒¹、大友 俊作¹、西原 昌宏¹、野澤 幸永¹、

土井 敦¹、西宮 孝敏¹、上山 圭史²

82 歳女性。脂質異常症で近医にて内服加療されていた。200X 年 X 月 X 日に除雪をした際に突然、胸痛と右肩への放散痛を自覚したが医療機関を受診しなかった。4 日後に玄関を出た際に意識消失し卒倒したところを発見され救急要請となり当院到着時収縮期血圧は 50 台と低下し心電図では I、aVL で ST 上昇を認めた。心臓超音波検査では心嚢液の貯留を認め、造影 CT では後壁側の心嚢内に造影剤が漏出していた。経過から亜急性心筋梗塞を発症し 4 日後に心破裂、心タンポナーデを起こしたことが示唆された。緊急心嚢ドレナージ術、心膜閉鎖術を行い血行動態は安定し現在は社会復帰している。心筋梗塞に伴う機械的合併症である左室自由壁破裂は致死率が高く社会復帰出来る症例は少ないと考えられる。その頻度や治療適応等について文献的な考察も含めて報告する。

03 亜急性心筋梗塞に対し血栓吸引療法及びウロキナーゼによる血栓溶解療法を併用し良好な開通を得た 1 例

¹名寄市立総合病院

砂田 大貴¹、岩田 周耕¹、徳野 翔太¹、八巻 多¹、
酒井 博司¹

30 歳代男性。嘔気、胃痛を認め前医を受診し、対症療法で症状が軽快した。4 日後に嘔気、胃痛が再燃し当院総合内科を受診し亜急性心筋梗塞の疑いで当科紹介となった。緊急心カテーテル検査(CAG)で右冠動脈(RCA) #2~3 の 100%閉塞を認め、また血管内超音波で RCA 内に広範に血栓を認めた。血栓吸引施行後ウロキナーゼ 24 万単位による血栓溶解療法を施行した。血栓の溶解に成功し経皮的バルーン血管形成術を施行し終了した。ヘパリン持続投与を 1 週間継続し CAG を再検したところ内腔の血栓はほぼ消失しており、責任病変と考えられた RCA #3 に 75%狭窄を認めた。同部位にステントを留置し終了した。退院し現在冠危険因子管理のため当科外来通院中である。亜急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法及びステント留置の適応について文献的考察を加え報告する。

04 穿刺部選択が重要であった急性冠症候群の一例

¹小樽市立病院 循環器内科

伊野 祥哉¹、斉藤 礼¹、古川 哲章¹、高川 芳勲¹

74 歳男性、糖尿病。BMI 31kg/cm²。急性冠症候群の疑いで救急搬送された。橈骨動脈拍動微弱のため右大腿動脈アプローチで。緊急冠動脈造影検査(CAG)施行、#5-6 の 75%狭窄と #13 の完全閉塞を認めた。右腸骨動脈の高度屈曲のためカテーテル操作困難で、右冠動脈はバルサルバ造影で遠位血流を確認したのみで左冠動脈の経皮的冠動脈ステント治療(PCI)を行った。用手圧迫止血し帰宅したが、約 1 時間後に胸痛を訴えプレショックとなり、同時に穿刺部皮下血腫が発見された。再度圧迫止血した後、橈骨動脈アプローチで CAG 施行、前述の PCI 部位に異常なく、右冠動脈 #1 に 90%狭窄を認めたため追加 PCI 施行して終了した。大腿動脈アプローチでの手技・合併症に苦慮し、橈骨動脈アプローチが有効であった肥満を伴う急性冠症候群の一例について報告する。

05 右冠動脈領域の心筋梗塞後に乳頭筋断裂による急性僧帽弁閉鎖不全症を合併した一例

¹製鉄記念室蘭病院 循環器内科

川南 有貴¹、岡崎 雄介¹、水野 雅司¹、飛澤 利之¹、

高田 明典¹、中村 裕一¹

症例は 77 歳、男性。10 日ほど前から体調不良を自覚し、動悸と胸苦が出現したため近医を受診。心電図、採血、胸部レントゲンより急性心筋梗塞、急性心不全と診断され当院に転院搬送となった。来院時の心エコーにて僧帽弁前尖の逸脱と高度の僧帽弁逆流を認め、後乳頭筋の断裂が疑われた。冠動脈造影では右冠動脈#3 の閉塞を認め、同部に対して PCI を施行。しかし帰室後 1 時間で酸素化の悪化、意識混濁を来したため気管挿管し人工呼吸管理を開始、心臓外科に治療を依頼し緊急で僧帽弁置換術が行われた。心筋梗塞後の乳頭筋断裂に対する保存的治療の予後は極めて不良であり、早急な外科手術の検討を要する。

06 「日本循環器学会認定循環器専門医数と急性心筋梗塞死亡率の検討—北海道の循環器専門医は頑張っている！」

¹士別市立病院・内科

長島 仁¹

厚生労働省による人口動態統計、日本循環器学会の HP から得たデータなどから、2015 年の各都道府県の人口×面積当たり日本循環器学会認定循環器専門医(循環器専門医)数および各都道府県の急性心筋梗塞年齢調整死亡率を確定し、それらの間の単相関係数を求めた。2015 年の各都道府県の人口×面積当たり循環器専門医数と急性心筋梗塞年齢調整死亡率との間に男性で、 $r = -0.308$ 、 $P = 0.035$ の有意な負の相関を認めた。また北海道は人口×面積当たり循環器専門医数は全国最低であったが、急性心筋梗塞年齢調整死亡率は男女ともに全国の値を下回っていた。循環器専門医の存在が日本の急性心筋梗塞死亡に良い影響を与えており、また北海道の循環器専門医が北海道の急性心筋梗塞診療に多大な貢献をしていることが示唆された。

07 冠動脈後遺症を伴わない川崎病既往成人の追跡状況とその予後

¹社会医療法人母恋 天使病院

久馬 理史¹

川崎病既往者冠動脈の長期変化は一定の見解を得ていない。冠動脈後遺症を伴わない川崎病既往者にも急性冠症候群発症報告が散見されるため当院の追跡状況及びその予後を調査した。2017 年 12 月時点で 20 歳以上の当科受診歴のある川崎病既往 65 例を抽出、検討した。当科最終通院時点年齢は平均 25.9 歳、予後調査時点年齢は平均 33.9 歳であった。川崎病診断後、静注用免疫グロブリン療法の急性期施行は 1986 年以降発症の 8 例で、冠動脈瘤形成を 1 例認めるが、急性期一過性冠動脈拡大、退縮は認めなかった。冠動脈後遺症を伴わない川崎病既往者 57 例中、予後調査可能であった全 51 例に心臓突然死、急性冠症候群の発症は認めなかった。冠動脈後遺症を伴わない川崎病既往者にはそのリスクベネフィットを十分説明した上での追跡が重要であると思われた。

08 イタリアにおける冠動脈、弁膜症インターベンションの現状と今後の展望

¹San Raffaele Scientific Institute、²札幌心臓血管クリニック
八戸 大輔¹、Latib Azeem¹、Montorfano Matteo¹、
Colombo Antonio¹

医療機器の海外とのデバイスラグは徐々に縮まってはいるもののいまだに大きな差がある。ヨーロッパや諸外国では、いち早くデバイスが使えるのはメリットであると同時に、日常臨床に使用するにはいろいろな問題点を含むデバイスが存在する。San Raffaele Scientific Institute/Columbus Hospital (Milan, Italy)における冠動脈、弁膜症領域のインターベンションにおける現状を症例ベースで供覧し、その今後を展望する。

09 急性冠症候群疑い症例に対する 病院前救急隊
12 誘導心電図伝送の試み

¹ 市立千歳市民病院 循環器科

小岩 弘明¹、竹内 剛¹、池田 大輔¹

早期再灌流治療は近年急性冠症候群(以下 ACS)治療において重要な要素となっている。本治療は、発症後、より早期に施行できれば、予後改善に大きく寄与することが知られているため、様々な工夫を用いて再灌流までの時間短縮への取り組みがなされている。ACS 疑いの傷病者に対し、病院前 12 誘導心電図を施行し搬送先医療機関に伝送することで、早期再灌流治療までの時間が短縮するという報告が数多くあり、推奨されている。2016 年 6 月より千歳市消防と千歳市民病院の間で、ACS 疑いの救急搬送例に対する病院前救急隊 12 誘導心電図伝送の運用を開始した。そのデータベースを元に開始後 20 ヶ月時点での現状と課題を報告する。

10 サルコイドーシスの心病変検出における遅延造影 CT と MRI の比較

¹ 医療法人春林会 華岡青洲記念心臓血管クリニック 循環器内科、² 医療法人春林会 華岡青洲記念心臓血管クリニック 放射線部

石丸 伸司¹、山口 隆義²、川崎 まり子¹、柿木 梨沙¹、管家 鉄平¹、五十嵐 正¹、岡林 宏明¹、古谷 純吾¹、華岡 慶一¹

2016 年に公開された心臓サルコイドーシスの診断指針では造影 MRI による心筋の遅延造影所見(LGE; late gadolinium enhancement)が主徴候の一つとして挙げられているが、CT 画像での異常所見については触れられていない。今回サルコイドーシスの心病変の診断における CT での心筋遅延造影(LIE; late iodine enhancement)の有用性について報告する。対象は全身および心臓サルコイドーシスと診断されている5例。全例でCTおよび18F-FDG PETを施行、心臓MRIはデバイス植込み後の一例を除いた4例で施行した。CTでは全例で心筋にLIEを認め、その部位は心臓MRIでのLGEと一致した。また、18F-FDG PETでの集積部位とも一致を認めた。サルコイドーシスの心病変検出においてLIEはLGEと同等の診断能を持つと考えられ報告する。

11 腎動脈狭窄に全身性ALアミロイドーシス心病変を合併した1例

¹ 市立釧路総合病院 心臓血管内科

小泉 拓也¹、高橋 将成¹、甲谷 太郎¹、神谷 究¹、坂井 英世¹

【症例】60代女性【病歴】高血圧と2年間で3度電撃型肺水腫を繰り返す、当科紹介となった。左室肥大とPSV360cm/sの右腎動脈狭窄があり経皮的腎動脈形成術を施行した。心不全代償化は維持されたが、心エコーで左室拘束型流入パターンが出現したため再精査入院となった。心電図四肢誘導で低電位、V1.2誘導でQ波、MRIで心内膜下・心房壁に遅延造影増強像、心筋・十二指腸生検でアミロイド沈着を認めた。また免疫電気泳動でM蛋白陽性、蛋白分画でγグロブリン高値で、モノクローナルIgG増加を認め、心病変を伴った全身性ALアミロイドーシスと診断した。現在、化学療法終了し、自己幹細胞移植の準備中である。【結語】腎動脈狭窄治療で心不全代償化維持されたが、潜在した全身性ALアミロイドーシス心病変を拘束型流入パターンの発見で診断できた。

12 左室機能低下を来した全身性エリテマトーデスの2症例

¹ 帯広厚生病院 循環器内科、² 札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科

箱崎 頌平¹、小山 雅之²、鉢呂 直樹¹、伊藤 良介¹、木村 歩¹、印鑑 雅史¹、鎌田 祐介¹、西田 絢一¹、石村 周太郎¹、太田 英喜¹、寺島 慶明¹、高橋 亨¹

症例1:50代女性。2014年末、夜間起座呼吸にて近医に入院した。経胸壁心エコー(TTE)上、全周性の壁運動低下と左室内腔拡大を認め、DCM様の心不全として当院へ転院となった。SLEの診断基準を満たしたが、心筋生検では心筋炎を疑う所見は認めなかった。免疫抑制剤とβ遮断薬を用い、3ヶ月後のTTEでは心機能はほぼ正常化した。症例2:20代女性。2015年心機能低下を伴うSLEと診断された。前医では免疫抑制剤のほかACE阻害薬、β遮断薬が導入され、心機能は改善したが、翌秋から通院しなくなり、半年後に心不全が再燃した。心機能は再低下し、上記の薬物治療を再開したところ、3ヶ月後には心機能はほぼ正常化した。SLEに合併する心病変として、心筋炎や心膜炎の頻度が高いが、左室収縮障害に着目した報告は少ない。炎症性DCMとの関連も含め報告する。

13 Clozaril による薬剤性心筋炎を発症した難治性統合失調症の一例

¹札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座
大嶋 優¹、永野 伸卓¹、藤田 雄吾¹、小山 雅之¹、
矢野 俊之¹、三浦 哲嗣¹

症例は 46 歳男性。難治性統合失調症に対して X 年 1 月から Clozaril の内服が開始となったが、内服 16 日目から 38℃ 台の発熱を認め、21 日目には胸部圧迫感も出現したため当科受診となった。胸部レントゲン写真では軽度の肺うっ血像を認め、経胸壁心臓超音波検査では左室駆出率 (LVEF) は 48% と全周性の収縮能低下と心膜液貯留を認めた。心臓 MRI にて急性心筋炎が疑われ、心内膜心筋生検を施行し急性心筋炎と診断した。他の心筋炎を来しうる疾患を除外し、経過から Clozaril による薬剤性心筋炎と診断し、同剤中止にて LVEF 48 → 64%、NT pro BNP 3654 → 24.4 pg/ml と心不全の改善を認めた。Clozaril により発症し、休薬にて速やかに改善した薬剤性心筋炎の一例を経験した。

14 急速に進行する心不全を唯一の症状とし補助人工心臓を要したベッカー型筋ジストロフィー女性保因者の一例

¹北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室
小森山 弘和¹、福島 新¹、高橋 佑美¹、岩野 弘幸¹、
絹川 真太郎¹、安斉 俊久¹

症例は 29 歳女性。動悸、息切れを自覚し急性心不全の診断で入院となった。父に歩行障害と 43 歳時の心不全死の家族歴があった。心エコー検査で左室拡大とびまん性左室収縮障害、心筋生検で心筋細胞肥大と間質線維化を認めた。筋力、クレアチンキナーゼは正常で、CT/MRI で筋萎縮を認めなかった。拡張型心筋症と診断し強心薬を調整するも低心拍出量症候群となり、初診から約 2 カ月の経過で植込み型補助人工心臓を装着した。術前の遺伝子検査でジストロフィン遺伝子のエクソン 45-48 欠失が検出され、心筋組織のジストロフィン染色はモザイクパターンを呈し、ベッカー型筋ジストロフィー (BMD) による二次性心筋症に矛盾しなかった。家族歴を有する場合は積極的な遺伝子検査が重要である。

15 劇症化し急性心臓死に至った好酸球性心筋炎の 1 例

¹北海道立北見病院 循環器内科、²北海道立北見病院 呼吸器内科、³旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

上北 和実¹、小笠 壽之²、長谷部 直幸³

症例は 41 歳、男性、調理師。主訴は喘鳴。鎮痛薬でアナフィラキシーの既往と現在喫煙歴あり。気管支喘息で当院呼吸器内科通院するも服薬コンプライアンス不良だった。喘鳴増悪し受診時、好酸球増多がありステロイド点滴中、ST 上昇を呈し無脈性電気活動 (PEA) に至り当科紹介された。呼吸停止後気管内挿管、経皮的心肺補助法 (PCPS)、大動脈バルーンポンピング (IABP) の下、冠動脈造影上、正常冠動脈であり右室心筋生検施行した。ステロイドパルス療法するも 4 病日に永眠された。心筋生検では好酸球浸潤を認め好酸球性心筋炎が示唆された。本例では好酸球性心筋炎が劇症化し PEA に至り PCPS、IABP、ステロイドパルス治療するも救命できなかった。喫煙、服薬コンプライアンス不良などの患者側の要因が予後を左右する症例を経験したので報告する。

16 POEMS 症候群に合併した左室収縮障害の 1 例

¹北海道大学病院循環器内科

高橋 佑美¹、岩野 弘幸¹、仲野 一平¹、浅川 直也¹、
齋藤 晶理¹、納谷 昌直¹、福島 新¹、安斉 俊久¹

POEMS 症候群は、多量の vascular endothelial growth factor (VEGF) により多彩な症状を呈する多発性骨髄腫の類縁疾患である。症例は 53 歳女性で、POEMS 症候群のため内科に通院中、全身浮腫と左室収縮障害の出現が認められ当科へ入院した。心臓 MRI で native T1 値と extracellular volume (ECV) が上昇していたが、心筋生検の線維化所見は軽度であった。心保護薬と同時にサリドマイド誘導体とステロイド投与を開始したところ、10 日後に再検した MRI で native T1 値の低下を認め、左室収縮機能は次第に改善した。短期間の native T1 値の低下は POEMS 症候群の治療による浮腫の軽快が示唆される。発症時に線維化は軽度であったが ECV は高値であり、VEGF による血管透過性亢進が間質浮腫と、これに起因した相対的心筋虚血が左室収縮障害の原因と考えられた。

17 心破裂を合併したたこつぼ型心筋症2症例の検討
¹ 旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

小泉 雄人¹、細口 翔平¹、木谷 祐也¹、伊達 歩¹、
菱島 暁帆¹、坂本 央¹、竹内 利治¹、長谷部 直幸¹

たこつぼ型心筋症は一般的に予後良好とされるが、心破裂を合併することが知られている。今回心破裂を合併した、たこつぼ型心筋症の2症例の臨床的特徴について検討した。症例1は88歳女性、4日前より近医で肺炎の診断で抗生剤開始。安静時に胸部不快感を認め、心電図、心カテーテル検査にて、たこつぼ型心筋症と診断。入院翌日、呼吸困難増悪後にショックとなり、永眠された。剖検で血性心嚢液と心尖部に血腫を認め、死因は心破裂と考えられた。症例2は81歳女性、転倒後に胸部不快感を認め救急搬送。心電図、心カテーテル検査にて、たこつぼ型心筋症と診断。第4病日に心タンポナーデとなったが、心嚢穿刺施行し血性心嚢液が廃液され救命し得た。両症例とも心破裂の危険因子とされる高齢女性であり、ST上昇と左室内圧の上昇を伴っていた。

18 アルカプトン尿症に合併した大動脈弁狭窄症例

¹ 札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科、² 旭川赤十字病院 循環器内科、³ 函館五稜郭病院 腎臓内科、⁴ 札幌医科大学 心臓血管外科

増田 拳¹、小山 雅之¹、長谷川 諒²、柏柳 杏美¹、
続 太郎³、瀬野 結¹、村上 直人¹、望月 敦史¹、
村中 敦子¹、古橋 真人¹、原田 亮⁴、道井 洋吏⁴、
川原田 修義⁴、三浦 哲嗣¹

70代男性。小児期より下着の黒染を認めていた。50代に右肩関節脱臼の手術をうけた際、関節が黒色に変化していたことから、アルカプトン尿症(AKU)が疑われていた。200X年9月頃から労作時胸痛を認め、近医循環器内科を受診した。経胸壁心エコー上、大動脈弁口面積0.74cm²と重症の大動脈弁狭窄症(AS)を認め、当院へ紹介となった。精査の結果、外科的大動脈弁置換術の適応と考え、200X+1年3月に生体弁による置換術を施行した。摘出弁は石灰化の他、黒色の色素沈着を認め、AKUによるASと判断した。AKUは常染色体劣性の遺伝形式をとる稀少な疾患であり、ホモゲンチジン酸(HGA)酸化酵素の欠損により、HGAが組織に蓄積することで関節炎や弁膜症を発症するとされる。置換術後の弁変性の経過については報告がなく、今後も慎重な観察を要する。

19 大動脈弁閉鎖不全による心不全を契機にみつかった第3期梅毒(心血管梅毒)の1例

¹ 函館五稜郭病院 循環器内科、² 函館五稜郭病院 心臓血管外科

櫻田 心太郎¹、多田 智洋¹、内山 博貴²、橋 一俊²、
奈良岡 秀一²、宮森 大輔¹、続 太郎¹、村椿 真悟¹、
村瀬 弘通¹、佐藤 健司¹、広瀬 尚徳¹、福真 隆行¹、
中田 智明¹

【症例】70代男性

【主訴】呼吸苦

【既往歴】30代：梅毒、60代：両側内頸動脈狭窄

【現病歴】2017年11月、突然の呼吸苦にて救急搬送。胸部XPにて心胸郭比拡大、肺水腫を呈し、慢性心不全急性増悪にて入院した。

【臨床経過】大動脈弁閉鎖不全(AR)による心不全と診断し加療。その後大動脈造影にてⅢ度のARを認め、外科的手術の適応と判断した。この際に、TPHA抗体、RPRが高値であることから梅毒性大動脈炎を疑い、抗生剤加療後に大動脈弁置換術および上行大動脈置換術を施行した。大動脈壁の病理所見では、動脈壁中膜を主座とする炎症と中膜の破壊があり、梅毒性大動脈炎に矛盾しないものであった。

【考察】30年以上経過した第3期梅毒(心血管梅毒)と考えられた。心血管疾患の原因の鑑別として、梅毒性大動脈炎の重要性が再確認された。

20 大動脈弁輪拡張症手術における術中内視鏡テストの有用性について

¹ 市立札幌病院 心臓血管外科、² 市立札幌病院 循環器内科、³ 心臓血管研究所附属病院 心臓血管外科

宇塚 武司¹、中村 雅則¹、近藤 麻代¹、坂田 純一¹、
村井 大輔²、甲谷 哲郎²、國原 孝³

近年大動脈弁輪拡張症(AAE)に対し自己弁温存型大動脈基部再建術が広く行われるようになり大動脈弁形成術の術式も標準化されつつある。しかしながら僧帽弁形成術における水テストのような評価方法は一般的でなく、遮断解除前の逸脱残存などの客観的評価には苦慮することもある。当科では2017年度より再建した大動脈基部に晶質液を満たし圧をかけた状態で血管内視鏡で観察している。遮断解除前に大動脈弁の形態と逆流を評価するのに有用と思われたので、当科における大動脈弁形成術術式と合わせ報告する。

21 ロボット支援心臓手術を見越した胸腔鏡下僧帽弁形成術

¹北海道大野記念病院 心臓血管外科、²北海道大野記念病院 循環器内科

大川 洋平¹、大堀 俊介¹、鈴木 正人¹、森本 清貴¹、馬場 俊雄¹、野村 文一¹、横山 秀雄¹、杉木 健司¹、大野 猛三¹

【目的】当院では 2012 年より低侵襲心臓手術(MICS)を導入しており、2015 年からは主たる手術操作を胸腔鏡下で行う、胸腔鏡下弁形成術を行ってきた。今後のロボット支援心臓手術を見越し、本術式の改良を行ってきたので報告する。【方法】導入当初の MICS では主創を一つ作成し、直視下にて弁形成を行っていた。その後、左手用のサブポートを挿入し、内視鏡を利用するように変更した。最近では主創の他に、左手用に副創を作成、そこから大動脈遮断鉗子や心筋保護回路を挿入し、左手の器械の衝突を軽微にした。【結果】皮膚切開長は主創が短くなり、美容的には改善し、更なる低侵襲化が期待できる。【結論】ロボット支援心臓手術を含めたより低侵襲な心臓手術を行う予定である。そのためにも、多くの症例を経験し、更なる技術の研鑽を行いたい

22 外傷性三尖弁閉鎖不全症と右冠動脈損傷に対し三尖弁形成術、GEA による OPCAB を施行した1例

¹手稲溪仁会病院 心臓血管外科、²手稲溪仁会病院循環器内科

今野 光彦¹、山田 陽¹、伊庭 裕¹

33 歳中国国籍の男性。スノーボード中に立木に衝突し意識消失、ドクターヘリで当院搬入。ECG で CRBBB、下壁誘導の ST 変化を認め、TTE で高度三尖弁逆流、下壁の壁運動低下を認めた。CAG で右冠動脈は #1 で閉塞し、TEE で乳頭筋断裂を伴う三尖弁の prolapse を認めた。外傷性三尖弁閉鎖不全、右冠動脈損傷と診断し、多発外傷を伴っていたため待機的に三尖弁形成術、GEA による #4PD への OPCAB を施行。術中所見として三尖弁は、中隔尖との交連部付近の前尖に繋がる腱索の乳頭筋が断裂、前尖全体が prolapse していた。断裂乳頭筋を元の乳頭筋近傍に縫合、その他の prolapse 部に人工腱索を 2 対縫着し 32mm 人工弁輪で弁輪を縫縮した。外傷性三尖弁閉鎖不全と右冠動脈損傷を合併した1例を経験し、外科的治療により良好な経過を得られたので報告する。

23 麻酔薬による 2 度のアナフィラキシーショックのため局所麻酔下に施行した MICS MVP の 1 例

¹旭川医科大学 外科学講座 心臓大血管外科学分野

小市 裕太¹、潮田 亮平¹、若林 尚弘¹、伊勢 隼人¹、田中 千陽¹、中西 仙太郎¹、石川 成津矢¹、紙谷 寛之¹

症例は 49 歳男性。Af, severe MR に対して MICS MVP, PV isolation 予定であった。手術室で全身麻酔導入直後に血圧低下し pulseless VT、心停止となった。CPR に反応が乏しく、V-A ECMO を確立して ECPR を施行し自己心拍は再開した。原因として筋弛緩薬によるアナフィラキシーショックが疑われ、筋弛緩薬を使用せず手術する方針とした。2 回目の手術時も全身麻酔導入後にアナフィラキシーショックから心停止となり、ECPR を行なって自己心拍は再開した。薬剤テストでプロポフォール、ディプリバン、レミフェンタニル、モルヒネにアレルギー反応を認めた。全身麻酔により再度アナフィラキシーを起こす可能性が高かったため、硬膜外麻酔及び鎮静のみで手術を施行した。手術室で抜管し POD7 に自宅退院した。局所麻酔下の MICS MVP について考察を加え報告する。

24 虚血性心筋症の僧帽弁位生体弁置換後 TVL に対して機械弁による再弁置換術+PMTA 法を施行した一例

¹北海道大学 大学院医学研究科 循環器呼吸器外科

関 達也¹、新宮 康栄¹、大岡 智学¹、橘 剛¹、

久保田 卓¹、松居 喜郎¹

生体弁は圧較差や弁口面積などの優れた performance 所見が多数報告される一方、特に低心機能例での僧帽弁位での収縮期の performance に関しては不明な点が多い。症例は 70 歳代男性、虚血性心筋症による重症心不全症例の僧帽弁位生体弁置換後。NYHA4 度 (DOB 使用)、Dd/ds=86/83 EF12%、mild-moderate の Transvalvular leak (TVL)、PCWP 36mmHg、CI 1.6。本症例に対して TVL の制御目的に機械弁による再弁置換術+Papillary Muscle Tugging Approximation (PMTA)法を施行。術後経過は良好で各種パラメーターの改善を認め、自宅退院可能であった。比較的良好な結果を得たので報告する。

25 エルゴタミン長期投与が誘因と考えられた若年大動脈解離の一例

¹ 手稲溪仁会病院 循環器内科、² 手稲溪仁会病院 心臓血管外科

黒江 俊秀¹、廣上 潤¹、美田 知宏¹、佐々木 俊輔¹、
三浦 修平²、丸山 隆史²、栗本 義彦²、山田 陽²、
広上 貢¹、湯田 聡¹

【症例】30歳代、男性【現病歴】平成30年2月就寝前安静時に突然心窩部に激痛が出現し、当院へ救急搬送となった。造影CTにて弓部遠位から左総腸骨動脈にわたる偽腔開存型の大動脈解離を認め、即日入院となった。【臨床経過】心臓血管外科と協議の結果、保存的治療の方針となり、降圧薬や鎮痛・鎮静薬にて全身管理を行った。背景疾患の検索では、高血圧症の既往はなく、遺伝性結合組織疾患を積極的に疑う身体所見や家族歴は認めなかった。一方、10歳代後半から偏頭痛にてエルゴタミン内服を継続していた。急性期は安定して経過し、胸部大動脈ステントグラフト内挿術目的に第27病日に心臓血管外科へ転科となった。【考案】若年大動脈解離の発症機転として、エルゴタミン長期投与の可能性が考えられた一例を経験したので報告する。

26 最大径45mmで破裂した真性上行大動脈瘤に対する緊急手術症例

¹ 札幌医科大学附属病院 心臓血管外科

沼口 亮介¹、伊藤 寿朗¹、野村 颯¹、佐藤 宏¹、
安田 尚美¹、柳清 洋佑¹、黒田 陽介¹、原田 亮¹、
川原田 修義¹

患者は68歳、女性。自宅近くで倒れ、当院救急部に搬送された。搬入時ショックバイタルであり、エコー上心タンポナーデを認めたため、心嚢ドレーンを留置された。造影CTにて、上行大動脈に最大径45mmの真性瘤を認めたが、解離の所見は認めなかった。真性上行大動脈瘤破裂と診断し、緊急手術を施行した。胸骨正中切開で手術開始。右大腿動静脈より人工心肺を確立し、直腸温26°Cで循環停止とした。上行大動脈を切開し、内腔を観察すると、上行大動脈の側面に4cmの亀裂を認めたが、解離の所見は認めなかった。大動脈弁は三尖であり、石灰化はなかった。術式は上行大動脈置換術を施行した。術後経過は良好であり、術後18日で自宅退院となった。最大径45mmで破裂した真性上行大動脈瘤の症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

27 左腎動脈閉塞および二次性高血圧症を生じた腹部大動脈高位閉塞の1例

¹ 社会医療法人鳩仁会 札幌中央病院 心臓血管外科

櫻田 卓¹、村木 里誌¹、前田 俊之¹、佐々木 潤¹、
荒木 英司¹

症例は39歳、女性。特記すべき既往歴はなし。労作時の動悸を主訴に近医を受診。異常高血圧症の診断で同日当院へ紹介入院。血圧は240/130mmHg。ただちに降圧治療を開始。左腎動脈閉塞および上腸間膜動脈レベルから腹部大動脈内の血栓を認め右腎動脈直下での閉塞を認めた。ABIは右両側0.4。Stoney切開、左第8肋間開胸および後腹膜アプローチで手術を施行。4分枝graftを後腹膜腔より両側大腿動脈へ誘導し吻合。人工血管分枝送血および経右大腿静脈右房脱血で部分体外循環を開始。左腎動脈へバイパスし同部位より腎動脈灌流を行った。腹腔動脈上で遮断し腎動脈下で動脈を離断し血栓を丁寧に除去した。右腎動脈へ灌流を開始したが腹腔動脈および上腸間膜動脈は上腸間膜動脈下に遮断を移し血流再開とし人工血管との中枢側吻合を行った。

28 完全内臓逆位・修正大血管転位を原疾患とする心移植待機患者に対する植込型左室補助人工心臓装着の経験

¹ 北海道大学病院 循環器・呼吸器外科

下地 章夫¹、松居 喜郎¹、久保田 卓¹、橘 剛¹、
大岡 智学¹、加藤 裕貴¹、新宮 康栄¹、加藤 伸康¹、
関 達也¹、杉本 聡¹、石垣 隆弘¹、安東 悟央¹、
新井 洋輔¹、稗田 哲也¹

【背景】修正大血管転位は心移植原疾患の1つだが、内臓逆位合併(cTGA: I.D.D)は稀である。【症例】50歳代、男性【現病歴】幼児期に診断されVSD閉鎖を施行。30歳代前半から心不全出現、40歳代前半時に心移植適応と判断されstatus2で経過、心不全進行し強心剤依存となった。【手術】AR moderate・MR moderate・右側左心耳血栓併存のため、Heartmate II装着、AVR(生体弁)、MAP、左心耳閉鎖を施行。大血管の位置関係は、side-by-sideで上行大動脈(Ao)が右側であること、漏斗胸で胸骨—主肺動脈間が狭いため、送血管はAo右側面に縫合する必要があった。Outflow elbowを180° up-side-down、bending reliefを180° 屈曲させ、outflow graftを血液ポンプの尾側を走行させることで可能であった。【結語】複雑心奇形に対する植込型LVAD装着を経験した。

29 転移性心臓腫瘍の2例

¹市立札幌病院 心臓血管外科、²市立札幌病院 呼吸器外科

宇塚 武司¹、中村 雅則¹、近藤 麻代¹、坂田 純一¹、
桜庭 幹²、田中 明彦²

背景)今回我々は稀とされる転移性心臓腫瘍症例を2例経験したので報告する。症例1)66歳男性。5年前に腎細胞がんに対し左腎摘出されていた。定期外来で心臓腫瘍が指摘された。左小開胸で手術が施行されたが腫瘍は冠動脈と固着しており切除はリスクが高いと判断され、病理に基づいた化学療法が選択され5年後の現在も生存されている。症例2)68歳女性。4年前に腎細胞がんに対し右腎摘術が施行された。今回心臓内病変が指摘され、MRIでは肝静脈洞への浸潤が疑われたが切除可能と判断した。手術では胸骨正中切開で心臓下面の腫瘍を人工心肺補助下に切除した。経過は良好で術後12日目に自宅退院した。考察、結語)腎細胞がんを原発とする稀な転移性心臓腫瘍を2例経験した。1例は生検後化学療法が選択され、もう1例においては外科的切除術を行った。

30 大動脈弁心臓乳頭状繊維弾性腫の2例

¹医療法人王子総合病院 循環器内科、²医療法人王子総合病院 内科

戸田 悠貴¹、大野 紘平¹、伊藤 孝仁¹、堀田 寛之¹、
加藤 伸郎¹、吉田 大輔¹、松本 倫明¹、藤瀬 幸保²

【症例1】55歳女性。1年前よりの胸苦を主訴に当科受診。経胸壁心エコーでは明らかではなかったが、同時に施行した冠動脈CTにて大動脈弁に腫瘍性病変が描出された。経食道心エコーにて左冠尖に約9x11mm大の乳頭状繊維弾性腫(PFE)を疑う腫瘍を認め、腫瘍摘出術を施行。術後病理検査にてPFEの診断を得た。【症例2】86歳女性。慢性心不全の増悪にて当科紹介。経胸壁心エコー検査では重症僧帽弁逆流症に加え、大動脈弁無冠尖に8x11mm大の可動性腫瘍を認め、PFEが疑われた。塞栓症リスクを考慮し腫瘍切除術が検討されたが、患者は手術を希望しなかった。【結語】PFEは粘液腫に次いで多いとされる良性腫瘍である。当院で発見されたPFEに関して若干の文献的考察を加えて報告する。

31 脳外科急性期病院における腎静脈ドップラーによる腎うっ血評価の有用性

¹柏葉脳神経外科病院 循環器内科

平尾 紀文¹

(目的) 息止めや体動静止が難しくかつ心不全の存在を前提としない集団における腎静脈ドップラー(RVD)の有用性を検討。(対象)2016年8月から2017年12月の間に心エコーを施行された連続1131例。(方法)心エコー検査全例にRVDを追加。腎うっ血の有無(連続型でなし、二相性・单相性であり)を求めた。(結果)RVD型の判定は88.4%で可能。3.3%で腎うっ血ありと判定。RVDは(1)想定外のうっ血の検出、(2)利尿剤持参患者の経口投与不能期間での非経口投与の必要性判断、(3)高齢HFrEF患者での必要利尿剤量の推定、(4)水利尿剤トルバプタン中止時期決定などに有用であった。(結語)ルーチンRVDは脳外科急性期病院においても有用である。

32 心不全終末期における症状緩和の現状と今後の課題

¹勤医協中央病院 緩和ケア科、²勤医協中央病院 循環器内科

川畑 恵¹、鈴木 隆司²、奥山 道記²、郡司 尚玲²、
幕内 智子²、吉村 喬樹²、大江 勇太郎²

【目的】当院では心不全終末期の症状緩和にオキシコドン投与する。2017年度に緩和ケア科が関わった症状緩和の現状と、今後の課題を明らかにする。【症例】6症例。全例でオキシコドン投与した。全例で症状緩和ができており、副作用は認めなかった。入院から投与開始までの期間が19.0日、投与期間は24.6日であった。3例はオキシコドン投与後5日以内で死亡していた。【考察】オキシコドン投与することで心不全終末期の苦痛を緩和することができた。一方で、発症から投与開始までの期間は長く、半分の症例で死亡数日前に投与が開始されていることが判明した。オキシコドンは安全に使用できる薬剤であり、心不全の症状緩和が必要な時に心不全そのものの治療薬と並行して投与することを考慮する必要があると考えられた。

33 経口抗凝固剤(OAC)の脳卒中発症後の重症度への影響

¹ 柏葉脳神経外科病院 循環器内科

平尾 紀文¹

【目的】脳卒中発症後の重症度をワルファリン(Wf)と新規経口抗凝固剤(DOAC)服用症例間で比較する。(対象)2015/4/1 から 2017/12/31 に当院に入院した急性期脳卒中(動脈瘤破裂によるくも膜下出血以外)および外傷性頭蓋内出血 2145 例のうち OAC が投与されていた 229 例(Wf 95、DOAC 134)。(方法)両薬剤間で、退院時 modified Rankin scale(mRS)、mRS(0-2)の割合、他疾患転院・死亡以外の入院日数、入院前住居への帰還率および要した日数を比較した。(結果)DOAC は Wf より各指標で重症度が低い傾向であり、一部の指標で有意に勝っていた。(結語)DOAC は Wf よりも脳卒中発症後の重症度を軽減している可能性がある。

34 経口抗凝固剤(OAC)の underdose 投与下で発症した虚血性脳卒中の重症度

¹ 柏葉脳神経外科病院 循環器内科

平尾 紀文¹

【目的】減量基準から外れて OAC が減量(underdose(UD))されていた脳卒中症の重症度を検討する。(対象)2015 年 4 月から 2017 年 12 月の急性期虚血性脳卒中全例。ワルファリン(Wf)(適性用量(AD)23 例、UD 33 例)、DOAC(AD 66 例、UD 21 例)、OAC 非投与 1341 例。休薬中発症は除外した。(方法)重症度指標は退院時 modified Rankin scale(mRS)、mRS(0-2)の割合、他疾患転院・死亡以外の入院日数、入院前住居への帰還率および要した日数。(結果)両 OAC とも UD は AD より、また Wf-UD は OAC 非投与よりも重症度が大きい傾向であった。(結語)underdose では虚血性脳卒中の重症度が高く、特に Wf でその傾向が強かった。

35 左室駆出率の低下を伴う心房細動に対するカテテルアブレーションの検討

¹ 手稲溪仁会病院 心臓血管センター 循環器内科

太田 真之¹、佐藤 宏行¹、大本 泰裕¹、湯田 聡¹、
広上 貢¹、林 健太郎¹

【目的】左室駆出率(LVEF)低下を伴う心房細動(AF)に対するカテテルアブレーション(CA)を行った症例で心機能が改善する症例の特徴を明らかにすること。【方法】LVEF50%未満の AF に対して CA を施行した 36 例を対象とした。治療後に LVEF50%以上に改善、もしくは左室収縮末期容積(LVESV)が 15%以上縮小することを、Responder と定義した。【結果】Responder は 29 例(80.6%)であり、単変量解析で Non-Responder と比較して虚血性心疾患(3 例(10.3%) vs 4 例(57.1%), $p=0.016$)の割合と、AF の再発率(1 例(3.4%) vs 3 例(43%), $p=0.018$)が少なく、AF の罹患期間(1 年(1.0-2.0) vs 6 年(1.0-11), $p=0.041$)が短かった。【結語】CA で心機能が改善した症例では、虚血性心疾患の併存と AF の再発が少なく、AF の罹患期間が短い傾向にあった。

36 開心術後の右房起源心房頻拍に対して RHYTHMIA が頻拍回路同定に有用であった 1 例

¹ 手稲溪仁会病院 循環器内科

佐藤 宏行¹、太田 真之¹、大本 泰裕¹、湯田 聡¹、
廣上 貢¹、林 健太郎¹

症例は開心術後の 71 歳男性。術後 4 年後に発症した薬剤抵抗性 AT に対して EPS/RFA を施行した。CARTO で分界稜下縁を critical isthmus とする macro-reentrant AT と診断し、block line を作成したが頻拍周期が延長した後は mapping 困難で終了した。術後再発を認め、RHYTHMIA を用いて 2nd session を施行した。頻拍周期は 464ms、前回の SVC と IVC を結ぶ block line と右房切開線の間の側壁を下行し、三尖弁輪を 9時から3時に旋回、中隔近傍の自然癭痕を折り返して中隔を上行、SVC 前面から右房側壁に戻る、複雑な頻拍回路が同定された。右房切開線と SVC を結ぶ block line を作成し頻拍は停止した。成功通電部位は低電位でペーシングが捕捉されず、PPI のみでの同定は困難であった。block line を RHYTHMIA で確認し gap への通電で complete block を作成した。

37 当院におけるクライオバルーンアブレーション初年度の成績

¹国立病院機構 北海道医療センター 循環器内科

本間 恒章¹、佐藤 実¹、加藤 瑞季¹、大津 圭介¹、
杉田 翼¹、菊地 麻美¹、津田 正哉¹、明上 卓也¹、
武藤 晴達¹、藤田 雅章¹、竹中 孝¹

当院では2016年1月にクライオバルーンアブレーションを導入した。2016年1-12月に心房細動に対しクライオバルーンアブレーションを施行し、1年間追跡可能であった70症例について後ろ向きに解析を行った。手術時間は160±45分、冷却回数は5.7±1.5回、肺静脈ベースでのtouch upは26/282本(9.2%)であった。1年間の心房性不整脈の無再発率は70.0%であり、再発の有無について多変量解析を行うと、非発作性であることのみが予後因子であった(P=0.024, HR 2.89、発作性81.2% vs 非発作性45.5%)。非発作性心房細動患者では再発が多くみられたが、2回目のアブレーションもしくは抗不整脈薬の投与により1年後の外来では90.9%が洞調律を維持していた。

38 カテーテルアブレーションで抑制しえた心筋梗塞亜急性期心室細動ストームの一例

¹社会医療法人孝仁会北海道大野記念病院循環器内科

三山 博史¹、長堀 亘¹、鈴木 三和子¹、今井 斎博¹、
小熊 康教¹、前野 大志¹、呉林 英悟¹、三浦 史郎¹、
大坪 孝則¹、岩切 直樹¹、長島 雅人¹、中川 俊昭¹、
山下 武廣¹

症例は68歳男性。胸痛を主訴に受診。急性心筋梗塞の診断となり緊急冠動脈造影を施行した。LAD#6に閉塞病変を認め冠動脈インターベンションを施行した。Max CKは7619U/L。第8病日、リハビリ中に心室細動が出現し電氣的除細動を施行した。深鎮静下にアミオダロン、ランジオロール投与を行うも頻回に心室細動が出現し除細動を必要としたため第11病日にカテーテルアブレーションを行った。経大動脈アプローチにて梗塞巣辺縁のブルキンE電位を標的とした通電を行ったところ心室細動は抑制されたが、第21病日に再び心室細動を頻回に認めたため緊急に2回目のアブレーションを行った。経心房中隔アプローチにて前回治療した部位よりさらに末梢側の領域を通電したところ心室細動は出現しなくなり第60病日に自宅退院となった。

39 可動性の高い左心耳内血栓に対し緊急で血栓摘除術を施行した一例

¹旭川医科大学 外科学講座 心臓大血管外科学分野

潮田 亮平¹、小市 裕太¹、若林 尚弘¹、伊勢 隼人¹、田中 千陽¹、中西 仙太郎¹、石川 成津矢¹、紙谷 寛之¹

症例は43歳男性。慢性心不全、慢性心房細動のため近医通院中であった。心不全増悪のため同院入院し、内科的治療を行い心不全は改善したが、心エコーで左心耳内に可動性のある血栓を指摘されて当科紹介となった。当院で施行した経食道エコーでも、左心耳から左室内へ連続する可動性の高い血栓を認めた。同日緊急手術としてFull MAZE及び右側左房切開で左心耳内血栓摘除術を施行した。左心耳内に20mm大の血栓を認めた。術後経過は良好で、術後9日目に自宅退院。現在も洞調律を維持している。心房細動に伴う左心耳内血栓について、若干の考察を加え報告する。

40 クライオバルーンを用いた左房 roof および antrum アブレーション

¹北光記念病院 循環器科 不整脈部門

南部 忠詞¹、四倉 昭彦¹、石戸谷 裕樹¹、佐野 文彦¹、鈴木 丈二¹、吉田 泉¹、櫻井 正之¹

【目的】クライオバルーンアブレーション(CBA)で左房 roof および antrum のアブレーション領域を得ること。【方法】28mm クライオバルーンを用いて4本の肺静脈にCBAを行った。次に右上肺静脈にガイドワイヤー(Achieve)を残し、左房天蓋部と後壁にバルーンを押し付け、右肺静脈から左上肺静脈へ横断するようにバルーンを移動させアブレーションを追加した。治療後左房のvoltage mapを作成し低電位領域を確認した。【結果】横断アブレーション回数は平均4回、4例中3例で天蓋部と後壁に広範なscar領域を確認した。洞調律時の後壁興奮は全例で下部から上部へ向かった。【結語】クライオバルーンでroofおよびantrumを短時間で容易にアブレーションできる。

第 119 回日本循環器学会北海道地方会 無料臨時託児室のご案内

会場内に無料臨時託児室をご用意いたします。ご利用は第 119 回日本循環器学会北海道地方会の参加者に限ります。ご希望の方は必ず下記ご利用規約に同意の上、お申し込みください。

【ご利用規約】

ご利用資格	日本循環器学会 第 119 回 日本循環器学会 参加者 及び 学会員を保護者とする 生後 3 ヶ月～就学前までのお子さま
料金	無料
お持ち物	① 「託児申込書」の原本（ご記入の上、利用初日に保育スタッフにお渡しく下さい） ② 以下のものを必要に応じてお持ちください。 昼食（必要に応じて）・おやつ（15 時に託児時間がかかる場合） 粉ミルク・哺乳瓶・お飲み物 オムツ・おしり拭き・着替え・ビニール袋数枚（汚れた服入れ用）など。
お食事	託児室では、お食事の用意はございません。 昼食時はお子さまをお迎え頂くか、昼食をお持ちください。 お持ち込み頂いたものだけを、お子様に召し上がって頂きます。 ※万が一、食中毒や体調不良が生じた場合につきましては、一切責任を負いかねますので あらかじめご了承ください。
お願い	① お子さまのお手洗い（おトイレ）を済まされたあと、ご来室ください。 ② 当日の発熱（37.5℃以上）や感染症など集団保育に適さないと保育スタッフが判断した場合には、お預かりをお断りすることがございます。 ③ 緊急の場合は、携帯電話による呼び出しをいたします。「託児申込書」に必ず緊急連絡先をご記入ください。また、その際は迅速なご対応をお願いします。 ④ 保育スタッフによる投薬はいたしかねます。 ⑤ 送り・迎えとも時間厳守をお願いいたします。 ⑥ お預けにいられた方とお迎えの方が異なる場合は、受付時にお知らせください。 ⑦ お持ち物にはすべてにお名前をご記入ください。ご記名の無いものにつきましては、当社では責任を負いかねます。
お申し込み期限	2018 年 6 月 13 日（水）までに下記連絡先までご連絡ください。
保険	① 万が一の場合に備え、弊社加入の損害保険で対応させていただきます。 加入保険：公益社団法人 全国保育サービス協会指定「保育サービス業総合補償」 引き受け保険会社 三井住友海上火災保険株式会社 但し、シッターの過失以外の原因、不可抗力の場合はこの限りではありません。 ② 日本循環器学会 第 119 回日本循環器学会北海道地方会ならびに運営事務局は責任を負わないことをご承願います。ご理解の上、申込書に署名捺印をお願いします。
個人情報の取扱について	① 保護管理者：株式会社 札幌シッターサービス ② 利用目的：本サービスにおける保育サービスの提供及び緊急時連絡 ③ 提供及び委託：株式会社 札幌シッターサービスと 日本循環器学会以外の第三者への提供及び委託はいたしません。 ④ 任意性：ご同意いただけなかった場合、ご利用頂けない事がございます。

■お申し込み方法■

日本循環器学会北海道地方会のアドレス（http://www.j-circ.or.jp/information/chihoukai/hokkaido_119.htm）から、「利用申込書・同意書」をダウンロードし、必要事項をご記入のうえ、6 月 13 日（水）までに FAX 又はお電話にてお申し込みください。


※お申込みの際、「第 119 回日本循環器学会北海道地方会 申込」とお伝え頂けますようお願い致します。後日、「利用受付確認書」を FAX にてお送りいたします。お申し込み後に「利用受付確認書」が届かない場合には、下記のお申し込み先・お問い合わせ先まで必ずお問い合わせください。

※託児室の場所は、「利用受付確認書」に記載させていただきます。

※お子様を託児室にお連れいただく際に、「利用受付確認書」および「利用申込書・同意書（捺印済）」の原本をご持参ください。

■お申し込み先・お問い合わせ先■

株式会社札幌シッターサービス 〒006-0052 札幌市中央区南 2 条東 6 丁目 5-102
TEL 011-281-0511 / FAX 011-261-1873 / E-mail: info@sapporobaby.com



5th INTERNATIONAL SYMPOSIUM NEW FRONTIERS in CARDIOVASCULAR RESEARCH

June 22-24, 2018

Venue :

Hokkaido University Conference Hall
SAPPORO, JAPAN

Organizing Committee :

Tetsuji Miura (Sapporo Medical University, Japan)

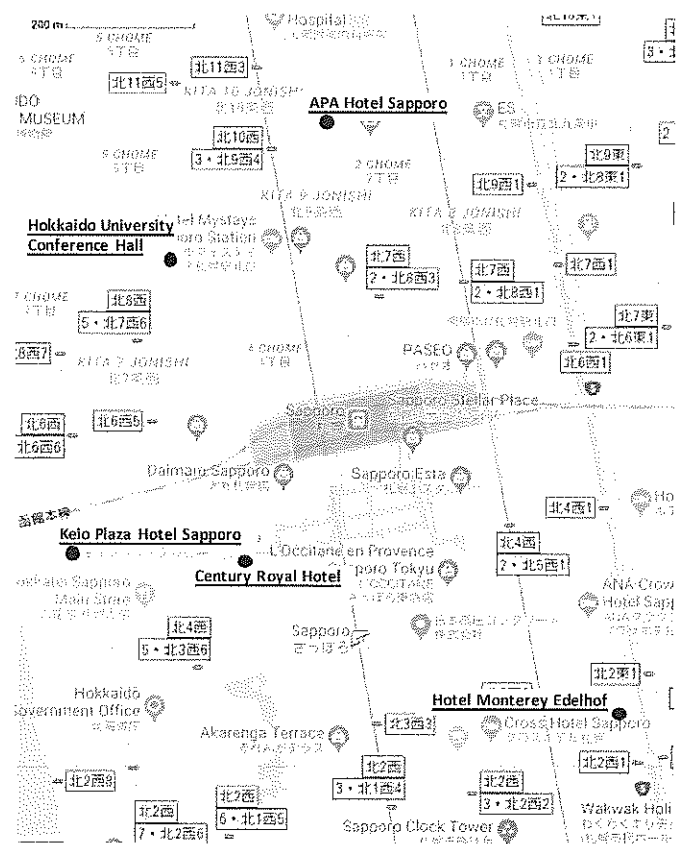
Derek Hausenloy (Duke-NUS Medical School, Singapore-UK)

Hector A. Cabrera-Fuentes (Justus-Liebig-Universität Giessen, Germany)

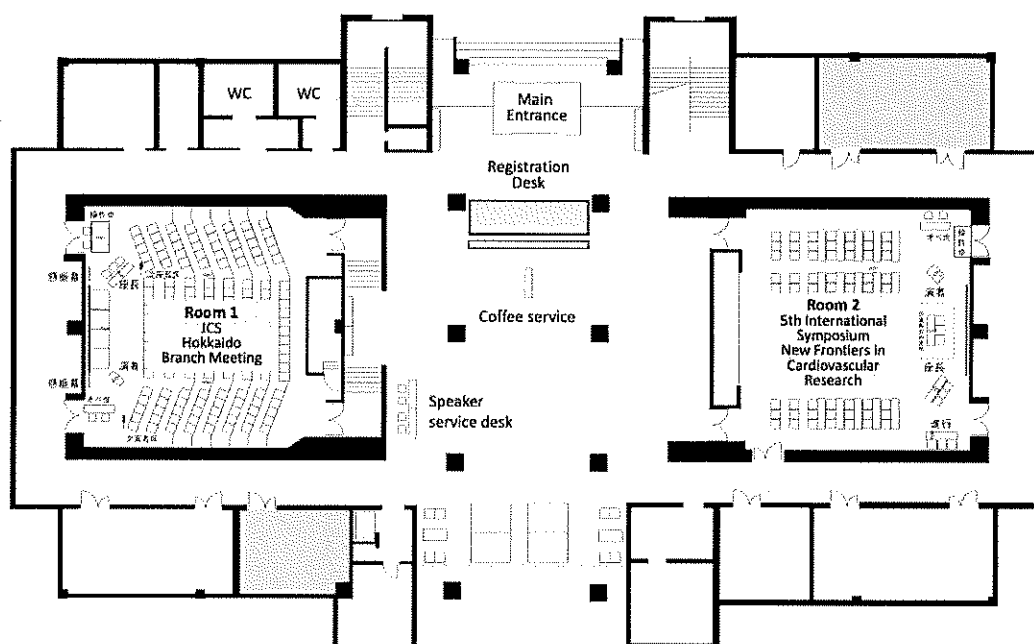
Klaus T. Preissner (Justus-Liebig-Universität Giessen, Germany)

 PIXTA

Map Around Hokkaido University Conference Hall



Conference Hall Overview



5th International Symposium
New Frontiers in Cardiovascular Research

Committees

Organizing Committee:

Tetsuji Miura (Japan)
Derek Hausenloy (Singapore-UK)
Hector A. Cabrera-Fuentes (Singapore-Germany)
Klaus T. Preissner (Germany)

Program Committee:

Tetsuji Miura (Japan, Sapporo Medical University)
Naoyuki Hasebe (Japan, Asahikawa Medical University)
Toshihisa Anzai (Japan, Hokkaido University, Graduate School of Medicine)
Derek Hausenloy (Duke-NUS Medical School, Singapore-UK)

Contact Address:
Dr. Masaya Tanno
Secretary General of the Symposium
Dept. of Cardiovascular, Renal and
Metabolic Medicine
Sapporo Medical University
South-1 West-16, Chuo-ku
Sapporo, 060-8543 Japan

Program at a glance

5th International Symposium New Frontiers in Cardiovascular Research (Room 2)

	Saturday, 23 rd June	Sunday, 24 th June
8:45		
9:00	Welcome Address (8:45-9:00)	
	Session 1 Inflammation and myocardial infarction/heart failure (9:00 - 10:20)	Session 5 Pre-clinical cardioprotection (9:00 - 10:40)
10:00	Coffee break	
	Session 2 Inflammation and atherosclerosis <u>LMU-SGP session</u> (10:30 - 11:50)	Coffee break
11:00		Session 6 Clinical cardioprotection (10:50 - 12:10)
12:00	Luncheon seminar (Japanese) Dr. Motoaki Sano <i>Sponsored by</i> <i>Boehringer Ingelheim and Eli Lilly</i> (12:00 - 13:00)	Lunch break
13:00	[Room1] Joint session with Japanese circulation society Hokkaido branch meeting (talk in Japanese) Dr. Takeshi Kimura Sponsored by Bayer (13:00 - 14:00)	Session 7 Early career session (13:15 - 14:30)
14:00	Session 3 Cardiovascular potpourri 1 (14:00 - 15:00)	Coffee break
15:00	Afternoon Seminar (Japanese) Dr. Shinji Taneda <i>Sponsored by</i> <i>Novo Nordisk Pharma</i> (15:00 - 16:00)	Session 8 Mitochondria as targets for cardioprotection (14:40 - 16:00)
16:00	Session 4 Cardiovascular potpourri 2 (16:00 - 17:40)	Concluding remarks (16:00 - 16:15)

Pre-meeting program

Friday, June 22nd 2018

18:00 - 22:00

Faculty Dinner

22nd Floor of Hotel Monterey Edelfhof

(<https://www.hotelmonterey.co.jp/en/edelfhof/>).

Ainu Show (traditional dance and music by Ainu people, the indigenous people of Hokkaido) will be held during dinner

Scientific program

Day 1: Saturday, June 23rd 2018

Venue Hokkaido University Conference Hall

08:30 *Registration*

08:45 *Welcome Address*

Tetsuji Miura (Sapporo, Japan)

Derek J. Hausenloy (Singapore-London, UK)

Klaus T. Preissner (Giessen, Germany)

Hector Cabrera-Fuentes (Giessen, Germany)

Session 1	Inflammation and myocardial infarction/heart failure	9:00 – 10:20
------------------	---	---------------------

Chairs: **Klaus T. Preissner (Giessen, Germany)**

Naoki Ishimori (Sapporo, Japan)

Elisa A. Liehn (Aachen, Germany)

Neutrophils modulate fibroblast function and promote healing and scar formation after myocardial infarction

Carl-Wilhelm Vogel (Honolulu, US)

Complement, a promising target for therapy in cardiac reperfusion injury

Kinya Otsu (London, UK)

Autophagy, mitochondria and inflammation in heart failure

Hector Cabrera-Fuentes (Giessen, Germany)

eRNA as a target for cardioprotection

Coffee break

10:20 – 10:30

Session 2	Inflammation and atherosclerosis	10:30 – 11:50
<i>Ludwig Maximilian University-Singapore (LMU-SGP session)</i>		

Chairs: Hector Cabrera-Fuentes (Giessen, Germany)
Satoshi Fujii (Asahikawa, Japan)

Jürgen Bernhagen (Munich, Germany)

Peptide-based strategies to block pro-atherosclerotic pathways: focus on non-cognate interactions between MIF proteins and chemokine receptors

William Boisvert (Honolulu, US)

Macrophage-driven expression of Interleukin-37 protects against atherosclerosis

Ingrid Fleming (Frankfurt, Germany)

Cystathionine γ lyase sulphydrates the RNA binding protein HuR to preserve endothelial cell function and delay atherosclerosis development

Daniel G Sedding (Hannover, Germany)

Adventitial interleukin-6 release is critical for neointima formation

Luncheon seminar (talk in Japanese with some English slides)	12:00 – 13:00
<i>Sponsored by Boehringer-Ingelheim and Eli Lilly</i>	

Chair: Masafumi Kitakaze (Osaka, Japan)

Motoaki Sano (Tokyo, Japan)

Treatment of diabetes to improve the prognosis of heart failure

Joint session with Japanese circulation society Hokkaido branch meeting	
(talk in Japanese)	13:00 – 14:00

Chair: Tetsuji Miura (Sapporo, Japan)

Takeshi Kimura (Kyoto, Japan)

Recent advances in medical treatment for secondary prevention of Japanese patients with coronary artery disease

Session 3	Cardiovascular potpourri 1	14:00 – 15:00
------------------	-----------------------------------	----------------------

Chairs: Derek M. Yellon (London, UK)
Motoaki Sano (Tokyo, Japan)

Eveline Baumgrt-Vogt (Giessen, Germany)

Organelle contacts and collaboration – joining forces in metabolism

Claudia Colasante (Giessen, Germany)

Heart recovery after ischaemia/reperfusion injury is impaired by a mild peroxisome biogenesis defect

Klaus T. Preissner (Giessen, Germany)

New mechanisms of collateral vessel formation: a major role of perivascular cells and extracellular RNA in arteriogenesis

Afternoon seminar (talk in Japanese with some English slides) 15:00 – 16:00

Sponsored by Novo Nordisk Pharma

Chair: Naoyuki Hasebe (Asahikawa, Japan)

Shinji Taneda (Sapporo, Japan)

A new aspect of GLP-1 therapy for type 2 diabetes

- a novel once-weekly GLP-1 receptor agonist –

Session 4 Cardiovascular potpourri 2 16:00 – 17:40

Chairs: Jun-ichi Kawabe (Asahikawa, Japan)

Masafumi Kitakaze (Osaka, Japan)

Bernd Engelmann (Munich, Germany)

Mechanisms of target cell interactions of tumor and non-tumor microvesicles: role in metastasis and deep vein thrombosis

Fulvia Ferrazzi (Erlangen, Germany)

Integrative bioinformatics approach to identify novel regulators of MTOC translocation during striated muscle differentiation

Felix B. Engel (Erlangen, Germany)

RhoA and IQGAP3 for the evaluation of cardiomyocyte proliferation-based therapies

Manvendra Singh (Singapore)

Role of Hippo signaling mediators Yap and Taz in the epicardium

Paul M. Yen (Singapore)

ERR α mediates thyroid hormone stimulation of mitochondrial turnover

18:30 - 21:00

Meeting Dinner

BOUBAITEI, a Japanese restaurant

(<http://boubaitai.jp/kisetsu.html>)

Day 2: Sunday, June 24th 2018

Session 5 Pre-clinical cardioprotection 9:00 – 10:40

Chairs: **Fabio Di Lisa (Padova, Italy)**
David Garcia-Dorado (Barcelona, Spain)

Derek M. Yellon (London, UK)

Is it time to develop a multi-targeted strategy to protect the heart from ischaemia-reperfusion injury?

Peter Ferdinandy (Budapest, Hungary)

Unbiased multi-omics strategies to identify novel therapeutic targets for cardioprotection

Karlheinz Peter (Melbourne, Australia)

Therapeutic targeting of CD39 or PBMCs towards activated platelets prevents cardiac ischaemia reperfusion injury

Tetsuji Miura (Sapporo, Japan)

Crosstalk between necroptosis signal pathways and autophagy:
a novel therapeutic target for ischemic heart disease

Sandrine Lecour (Cape Town, South Africa)

The French paradox: what do we know about it?

Coffee break

10:40 – 10:50

Session 6 Clinical cardioprotection 10:50 – 12:10

Chairs: **Takashi Yokota (Sapporo, Japan)**
Peter Ferdinandy (Budapest, Hungary)

Yunseok Jeon (Seoul, South Korea)

Why RIPC is not working in cardiac surgery patients? PART 1

Younjoung Cho (Seoul, South Korea)

Why RIPC is not working in cardiac surgery patients? PART 2

Emilio Hirsch (Turin, Italy)

Phosphoinositide 3-kinase gamma inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth

Malcolm Walker (London, UK)

Can ischaemic conditioning protect against anthracycline cardiotoxicity?

Lunch break

12:10 – 13:15

Session 7	Early career session	13:15 – 14:30
------------------	-----------------------------	----------------------

Chairs: Takayuki Miki (Sapporo, Japan)
Arata Fukushima (Sapporo, Japan)

Satoshi Kawaguchi (Asahikawa, Japan)

Inhibition of beta-3 adrenergic receptor maintains cardiac function by regulating cardiac metabolism in the sepsis-induced cardiomyopathy

Masaya Tsuda (Sapporo, Japan)

Mitochondrial protein acetylation in skeletal muscle is associated with exercise intolerance in heart failure via the altering fatty acid oxidation

Tatsuya Sato (Sapporo, Japan)

Tristetraprolin plays an adaptive role against iron deficiency in the heart by optimizing expression of mitochondrial iron-containing Rieske protein.

Akiho Minoshima (Asahikawa, Japan)

Deletion of pericyte-specific Ninjurin1 inhibits the formation of matured vessels in ischemic tissues and attenuated the blood flow recovery in the hind limb ischemia.

Koki Abe (Sapporo, Japan)

mTORC1 inhibition restores autophagic flux by inhibitory phosphorylation of RIP1, leading to suppression of necroptosis in cardiomyocytes

Coffee break

14:30 – 14:40

Session 8	Mitochondria as targets for cardioprotection	14:40 – 16:00
------------------	---	----------------------

Chairs: Derek Hausenloy (Singapore-London, UK)
Tetsuji Miura (Sapporo, Japan)

David Garcia-Dorado (Barcelona, Spain)

A new mitochondrial target to prevent reperfusion injury in acute myocardial infarction

Fabio Di Lisa (Padova, Italy)

Mitochondrial ROS generation and Ca²⁺ homeostasis in cardiac injury and protection

Julian Aragones (Madrid, Spain)

Role of NDUFA2 in cardiac ischemic tolerance

Thomas Krieg (Cambridge, UK)

The universal marker succinate and its implication on ischaemia/reperfusion injury

16:00 *Concluding remarks*

Tetsuji Miura (Sapporo, Japan)

Derek J. Hausenloy (Singapore-London, UK)

Klaus T. Preissner (Giessen, Germany)

Hector Cabrera-Fuentes (Giessen, Germany)

Post-meeting event

Monday, June 25th 2018

Excursion: Visit Nikka whisky Hokkaido factory-Yoichi distillery, Otaru city and Okurayama ski jump stadium

Bus departing KEIO PLAZA hotel at 8:00 and returning at 17:30.

Lunch buffet (11:45 ~) will be provided at GRAND PARK OTARU.

(<https://www.parkhotelgroup.com/en/otaru>)

Abstracts

Session 1: Inflammation and myocardial infarction/heart failure

Neutrophils modulate fibroblast function and promote healing and scar formation after myocardial infarction

Curaj A¹, Staudt M¹, Rusu M¹, Wu Z¹, Jankowski V¹, Jankowski J¹, Schumacher D¹, Dumitraşcu AR^{1,4}, Hausenloy DJ²⁻⁷, Cabrera-Fuentes HA³, Schuh A^{1,8}, Liehn EA^{1,8,9}

¹Institute for Molecular Cardiovascular Research (IMCAR), RWTH Aachen University, Germany

²Cardiovascular & Metabolic Disorders Program, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapore

³National Heart Research Institute Singapore, National Heart Centre, Singapore

⁴Yong Loo Lin School of Medicine, National University Singapore, Singapore

⁵The Hatter Cardiovascular Institute, University College London, London, UK

⁶The National Institute of Health Research University College London Hospitals Biomedical Research Centre, Research & Development, London, UK

⁷Barts Heart Centre, St Bartholomew's Hospital, London, UK

⁸Department of Cardiology, Pulmonology, Angiology and Intensive Care, University Hospital, RWTH Aachen University, Germany

⁹Human Genetic Laboratory, University of Medicine and Pharmacy, Craiova, Romania

Background: Recruitment of neutrophils to the heart after acute myocardial infarction (MI) have been demonstrated to initiate inflammation and contribute to adverse left ventricular (LV) remodeling. However, therapeutic suppression of neutrophil recruitment into the infarct zone, has not been beneficial in MI patients suggesting a dual role for neutrophils in inflammation and repair following MI. In this study we investigate the effect of neutrophils on cardiac fibroblast function following MI.

Results: In this study, we demonstrated that co-incubating neutrophils with isolated cardiac fibroblasts enhanced the production of provisional extracellular matrix, and reduced collagen synthesis, when compared to control or co-incubation with monocytes. Furthermore, we demonstrated that neutrophils are required to induce the transient up-regulation of transforming growth factor (TGF)- β 1 expression in fibroblasts, a key requirement for terminating the pro-inflammatory phase and allowing the reparatory phase to fulfil the mature scar.

Conclusion: Neutrophils are essential for both initiation and termination of inflammatory events, controlling and modulating the healing process after MI. Therefore, reducing neutrophil recruitment should be critically scrutinized when designing novel therapeutic strategies for treating MI patients.

Complement, a Promising Target for Therapy in Cardiac Reperfusion Injury

Carl-Wilhelm Vogel^{1,2}, Brian E. Hew, David C. Fritzinger¹

¹University of Hawaii Cancer Center and ²Department of Pathology, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii, USA

The complement system has been shown to play an important pathogenetic role in reperfusion injury. In myocardial reperfusion injury, the significant contribution of complement activation to infarct size and functional impairment is well documented from animal studies using the complement-depleting protein cobra venom factor (CVF). Approximately only one third of cardiac muscle injury is due to ischemia whereas two thirds are due to complement. CVF is highly homologous to complement component C3. We generated recombinant derivatives of human C3 with complement-depleting activity like CVF, referred to as humanized CVF (hCVF). We demonstrate in a murine model of myocardial infarction reperfusion injury that complement depletion with hCVF significantly reduces the amount of C3 deposition in cardiac tissue and the size of the infarct, corresponding with significant protection of cardiac function as measured by fractional shortening and ejection fraction. Similarly, complement depletion with hCVF was also of significant therapeutic benefit in other diseases including gastrointestinal reperfusion injury, age-related macular degeneration (AMD), paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), and myasthenia gravis. Complement depletion with hCVF was also effective in reducing the immune response to Factor VIII in a murine model of hemophilia A. No adverse effects of complement depletion with hCVF have been observed in any of the disease models, or in healthy primates. Moreover, hCVF has more recently been shown to not induce a neutralizing antibody response in mice over a four-week period of weekly injections.

Autophagy, mitochondria and inflammation in heart failure

Kinya Otsu

School of Cardiovascular Medicine and Sciences, King's College London, UK

Although infection with microorganisms is not involved in the development of heart failure in most cases, inflammation has been implicated in the pathogenesis of heart failure. However, the mechanisms responsible for initiating and integrating inflammatory responses within the heart remain to be elucidated. Mitochondria damaged by hemodynamic stress are degraded by the autophagy system in cardiomyocytes. We have reported that mitochondrial DNA that escapes from autophagy leads to Toll-like receptor (TLR) 9-mediated inflammatory responses in cardiomyocytes and is capable of inducing inflammation, and dilated cardiomyopathy. Inhibition of TLR9 signalling attenuated the development and progression of heart failure in response to pressure overload. Mitochondria is degraded by a specific form of autophagy, mitophagy. We have identified a novel mammalian functional homologue, Bcl2l13 (Bcl-rambo), of yeast mitophagy receptor, Atg32. Bcl2l13 induces mitochondrial fragmentation and mitophagy in mammalian cells. Using yeast system, Atgs necessary for Bcl2l13-mediated mitophagy have been identified, which are different from those for Atg32-mediated mitophagy. Finally, we found that proinflammatory cytokine mRNA degradation by RNase in cardiomyocyte determines the time course of inflammation in the hearts. Degradation systems are important for the initiating and maintaining inflammation in the heart.

eRNA as a target for cardioprotection

Klaus T. Preissner¹, Sauri Hernández-Reséndiz^{2,3}, Julian Rodriguez-Montesinos¹, Heerajnarain Bulluck^{2,3}, Gustavo Crespo^{2,3}, Derek J. Hausenloy^{2,3}, Hector A. Cabrera-Fuentes¹⁻³

¹ Institute of Biochemistry, Medical School, Justus-Liebig-University, Giessen, Germany;

² Cardiovascular and Metabolic Disorders Program, Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore, Singapore

³ National Heart Research Institute Singapore, National Heart Centre Singapore, Singapore, Singapore

Following acute myocardial infarction, cardiomyocyte death has a great impact on the outcome of organ survival, and despite reopening/reperfusion of stenosed vessels, major tissue damage remains. The initial mechanistic triggers of this myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury are largely unexplained. Based on the recent characterization of extracellular-RNA (eRNA) as a prominent damaging factor in cardiac I/R injury, the functional relation to tumor-necrosis-factor- α (TNF- α) and its receptors in this context was investigated. Following an experimental *in vitro* model for hypoxia-reoxygenation in mice cardiomyocyte and *in vivo* mouse model of myocardial I/R, increased eRNA levels were found together with cardiac injury markers. Likewise, eRNA was released from cardiomyocytes under hypoxia and subsequently induced TNF- α liberation by activation of TNF- α -converting-enzyme (TACE, ADAM17) to provoke cardiomyocyte death. Conversely, TNF- α promoted eRNA release especially under hypoxia, feeding a vicious cell damaging cycle during I/R. Administration of RNase1 or TAPI (a TACE-inhibitor) prevented cardiomyocyte death. In comparison to isolated wild-type cardiomyocytes, upon exposure to hypoxia, the viability of TNF-receptor-1 or TNF- α -knockout cells decreased in a similar manner, but was not further reduced in the presence of eRNA. In contrast, in TNF-receptor-2 knockout cells eRNA promoted marked cell death, indicating that the lack of TNF- α and TNF-receptor-1 prevented eRNA-induced cytotoxicity. In addition, *in vivo* administration of RNase1 at the onset of reperfusion significantly reduced myocardial infarction. Thus, RNase1 and TACE-inhibitor provide novel therapeutic regimens to interfere with the adverse eRNA-TNF- α interplay and significantly reduce the pathological outcome of ischemic heart disease.

Session 2: Inflammation and atherosclerosis (LMU-SGP session)

Peptide-based strategies to block pro-atherosclerotic pathways: focus on non-cognate interactions between MIF proteins and chemokine receptors

Jürgen Bernhagen

Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD), Klinikum der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

Atherosclerosis is the main underlying conditions of myocardial infarction and ischemic stroke and a leading cause of death in Western societies. Chemokines are major drivers of atherogenic pathology, mainly by promoting the recruitment of inflammatory cells into atherosclerotic lesions and amplifying lesional inflammation. Numerous classical chemokines and their cognate receptors have been identified in this context. More recently, the emerging group of atypical (ACK) or non-classical chemokines has come into focus. ACKs are chemokine-like mediators that share certain architectural similarities with classical chemokines (CKs), but do not feature the N-terminal cysteine motif and chemokine fold. Yet, they bind to classical chemokine receptors to trigger inflammatory and leukocyte recruitment responses. MIF proteins are prototypical ACKs and have been found to drive atherogenic monocyte and T cell recruitment via CXCR2 and CXCR4. Since these receptors have numerous homeostatic functions, it is desirable to specifically block MIF protein-mediated responses without interfering with the signaling pathways mediated by CXCR2/CXCL8 or CXCR4/CXCL12. In the talk, I will outline our peptide strategies to specifically target MIF/CKR pathways leaving alone atheroprotective CXCL12/CXCR4 pathways as well as the cardioprotective MIF/CD74 axis. The focus will be on a novel GPCR ectodomain-based peptide inhibitory strategy.

Macrophage-driven expression of interleukin-37 protects against atherosclerosis

Sara McCurdy, Yvonne Baumer, Emma Toulmin, William A. Biosvert

Center for Cardiovascular Research, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii, USA

As the most prominent cell type in the pathogenesis of atherosclerosis macrophages are the first cells to infiltrate into the intima where they induce inflammatory events that further exacerbate the disease. Recently, we found that a human cytokine named IL-37, a relatively unexplored member of the IL-1 family of cytokines with no known mouse homolog, has potent anti-inflammatory activities. As very little is known about IL-37's effects on macrophage function, we sought to determine if macrophage-specific expression of IL-37 would influence the activities of macrophages that facilitate atherosclerosis such as the production of pro-inflammatory cytokines, ability to transmigrate, and regulation of lipid accumulation in macrophages, with the ultimate goal of testing whether IL-37 can reduce the development of atherosclerosis in a mouse model of the disease. We achieved robust and long-term expression of IL-37 using a macrophage-specific retroviral overexpression system utilizing the CD68 promoter in mouse bone marrow-derived macrophages (BMDM) via transduction of hematopoietic stem cells (HSC). Cytokine expression was measured by antibody array and RT-qPCR. Transmigration of transduced BMDM was measured using a transwell filter assay, and lipid homeostasis by cholesterol uptake as well as efflux. The *in vivo* mouse study was accomplished through bone marrow transplantation (BMT) of transduced wild-type HSC (IL-37 vs GFP ctrl, N=14) into irradiated *ldlr*^{-/-} mice, with subsequent induction of atherosclerosis development over 10 weeks of high fat, high cholesterol diet feeding. IL-37 expression in macrophages reduced the production of pro-inflammatory cytokine transcript and protein, reduced macrophage transmigration, and improved macrophage cholesterol homeostasis. *In vivo*, mice that received IL-37-transduced HSC transplants showed significantly less plaque formation than mice that received the control GFP-transduced HSC. The potent anti-inflammatory as well as anti-atherogenic properties of IL-37 makes this cytokine an attractive target for possible future therapy against atherosclerosis and perhaps other inflammatory conditions as well.

Cystathionine γ lyase sulphydrates the RNA binding protein HuR to preserve endothelial cell function and delay atherosclerosis development

Sofia-Iris Bibli, Jiong Hu, Ingrid Fleming

Institute for Vascular Signalling, Centre for Molecular Medicine, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany and German Center of Cardiovascular Research (DZHK), Partner site RheinMain, Frankfurt am Main, Germany

Hydrogen sulfide (H_2S), generated by cystathionine γ lyase (CSE) from L-cystathionine and L-cysteine, has been identified as an important endogenous regulator of vascular function. Here we show that CSE is the major source of endogenous H_2S in native endothelial cells and that its expression and activity are tightly regulated by fluid shear stress and inflammation in mice as well as human atherosclerotic plaques. The basal activity of CSE was important to maintain low arterial levels of CD62E and minimize monocyte adhesion at sites of low or disturbed flow via a mechanism involving the sulphydration of the RNA-binding protein, HuR. In atherosclerotic plaques, however, this protective mechanism was lost because of the phosphorylation (on Ser377) and inactivation of CSE. The loss of H_2S and attenuated sulphydration of HuR, resulted in an increase in HuR activity and the stabilization of HuR-target mRNAs e.g. CD62E and CTSS, both of which are linked with endothelial cell activation and atherosclerosis. Importantly, a H_2S donor was able to sulphydrate HuR; decrease HuR binding to CTSS and decelerate atherosclerosis development in a mouse model. Finally, in mice and humans, plasma levels of L-cystathionine were found correlate negatively with vascular reactivity and H_2S levels indicating its potential use as a biomarker for vascular disease.

Adventitial interleukin-6 release is critical for neointima formation

J. Dutzmann¹, J.-M. Daniel¹, L. Korte¹, F. Kloss¹, M. Sirisko¹, S. Offermanns², K. J. Croce³, J. Bauersachs¹, D.G. Sedding¹

¹ Dept. of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

² Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Germany

³ Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Background: The aim of this study was to analyze the impact of the adventitial layer on vascular remodeling processes and to define the underlying cellular mechanisms.

Methods and Results: The femoral artery of *C57BL/6J* mice was dilated with a straight spring wire and morphometric analysis of the lesion and immunohistochemical staining for the proliferation marker Ki-67 was performed 7, 14, and 21 days following injury. Formation of a neointimal lesion at 21 days was preceded by high adventitial proliferation rates and massive adventitial thickening at 7 and 14 days (adventitial area: 0.036 ± 0.015 mm² at 0d vs. 0.082 ± 0.013 mm² at 7d vs. 0.102 ± 0.029 mm² at 14d, $n = 15$, $P < 0.0001$).

Complete removal of the adventitial layer prevented neointima formation, attributing pivotal importance to the adventitial layer (luminal stenosis: 71.73 ± 3.77 % vs. 7.44 ± 1.71 %, $n = 5$, $P < 0.0001$). Re-transplantation of the aortic adventitia of ubiquitously GFP expressing *C57BL/6-Tg(CAG-EGFP)10sb/J* mice around the medial vascular layer of the femoral artery where the native adventitia has been removed completely restored neointima formation. Importantly, only very few GFP⁺ cells were present in the neointimal layer, indicating that a direct contribution of adventitial cells to the neointimal lesion represents an extremely rare event.

To investigate a potential paracrine effect of the activated adventitial layer, we explanted adventitial transplants 14 days following injury and transplantation and incubated the respective samples in serum-free media for 24 hours. BrdU incorporation assays and scratch wound assays revealed significantly increased proliferation and migration rates of human coronary artery SMCs in response to the supernatant of adventitial transplants compared to the supernatant of control samples or serum-free media. Further secretome analyses of the same adventitial supernatants identified predominantly interleukin (IL)-6 to trigger SMC proliferation and migration. Accordingly, serum-free media incubated with adventitial grafts of IL-6^{-/-} mice prevented SMC proliferation and migration. Transplantation of the adventitia of IL-6^{-/-} mice into *C57BL/6J* wild type mice was not sufficient to trigger neointima formation.

Conclusion: Acute vascular injury is followed by an expansion of cytokine-producing adventitial cells, whose paracrine function and especially whose release of IL-6 is essential for the subsequent induction of the proliferation and migration of local SMC and thus for neointima formation.

Session 3: Cardiovascular potpourri 1

Organelle contacts and collaboration - joining forces in metabolism

Eveline Baumgart-Vogt

Institute for Anatomy and Cell Biology, Medical Cell Biology,
Justus Liebig University Giessen, Gießen, Germany

Already in the early days of electron microscopy it became clear that in many organs active in lipid metabolism, such as liver, heart, endocrine organs and lipid synthesizing epithelia, mitochondria, peroxisomes and segments of the endoplasmic reticulum are located in direct neighborhood (1), frequently exhibiting also extensive lateral membrane contacts. Mitochondrial-SER-peroxisomal (MI/SER/PO)-complexes are especially obvious in areas showing a high abundant tubular peroxisomal population or peroxisome proliferation after treatment with hypolipidemic or hypocholesterolemic drugs, such as BM 15.766 (2). The MI/SER/PO-complexes and lipid droplet-PO association suggest that the organelles exchange metabolic intermediates or membrane lipids by direct surface contact sites. Indeed, peroxisomes possess lipid-binding membrane proteins involved in the biogenesis of this organelle (e.g. PEX3) and transporters of the ABCD protein family (3), both containing large cytoplasmic extensions which could directly exchange lipid intermediates by lateral contacts to lipid droplets or organelle membranes also in cardiomyocytes. Moreover, PEX3 and PEX19-dependent coordinated SER-lipid droplet and peroxisome biogenesis has been described (4). In recent years, several organelle membrane tethers and metabolic exchange routes between organelles, mediating important aspects of the cellular homeostasis have come into the scientific focus (5, 6). Recently, the flux of cholesterol after nutritional uptake via lateral contact sites between lysosomes and peroxisomes and their importance for the cholesterol content of cellular membranes has been detected (7). Peroxisomal-SER-tethering proteins seem to play a dominant role in the maintenance of cellular cholesterol levels and plasmalogen phospholipid synthesis and in addition also influence peroxisomal growth and dynamics (8). Furthermore, peroxisomes and mitochondria often exhibit direct lateral contact sites with each other and exchange metabolic intermediates in beta-oxidation or steroid synthesis as well as share fission and fusion proteins (9). Furthermore, the mitochondrial compartment is strongly compromised by peroxisomal dysfunction (10). Since all routes for fluxes of metabolic intermediates between organelles might be important also for the metabolic homeostasis control of cardiomyocytes, the new aspects on different organelle communication and metabolic exchange, tethering structures and their effects on organelle growth and dynamics as well as cellular lipid metabolic homeostasis will be summarized and possible perspectives addressed for cardiovascular research in this presentation.

- 1) Fawcett DW (1966) W. B. Saunders Company Ltd, Philadelphia, pp. 448, ISBN-10: 0721635857
- 2) Baumgart E, Stegmeier K, Schmidt FH, Fahimi HD (1987) *Lab Invest* 56(5):554-64. PMID: 3573722
- 3) Colasante C, Chen J, Ahlemeyer B, Bonilla-Martinez R, Karnati S, Baumgart-Vogt E (2017) *PLoS One* 12(8):e0183150. PMID: 28817674
- 4) Schrüf B, Kopito RR (2016) *Nat Cell Biol.* 18(7):740-51. PMID: 27295553
- 5) Prinz WA (2014) *J Cell Biol* 205(6):759-69. PMID: 24958771
- 6) Castro IG, Schuldiner M, Zalckvar E (2018) *Trends Biochem Sci* 43(3): 199-210. PMID: 29395653
- 7) Chu BB, Liao YC, Qi W, Xie C, Du X, Wang J, Yang H, Miao HH, Li BL, Song BL (2015) 161(2):291-306. PMID: 25860611.
- 8) Hua R, Cheng D, Coyaude É, Freeman S, Di Pietro E, Wang Y, Vissa A, Yip CM, Fairn GD, Braverman N, Brumell JH, Trimble WS, Raught B, Kim PK. *J Cell Biol* 216(2):367-377. PMID: 28108526
- 9) Colasante C, Chen J, Ahlemeyer B, Baumgart-Vogt E (2015) *Thromb Haemost* 113(3):452-63. PMID: 25608554
- 10) Baumgart E, Vanhorebeek I, Grabenbauer M, Borgers M, Declercq PE, Fahimi HD, Baes M (2001) *Am J Pathol* 159(4):1477-94. PMID: 11583975

Heart recovery after ischemia/reperfusion injury is impaired by a mild peroxisome biogenesis defect

C. Colasante⁺, J. Chen⁺, V. Garikapati[#], B. Niemann^{*}, A. Böning^{*}, B. Spengler[#], K.D. Schlüter[†], E. Baumgart-Vogt⁺

⁺Institute for Anatomy and Cell Biology, Medical Cell Biology, Justus Liebig University, 35392 Giessen, Germany;

^{*}Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, UKGM,

Rudolf-Buchheim-Str. 7, 35392 Giessen, Germany

[†]Institute for Physiology, Justus Liebig University, Giessen, Germany

[#]Institute for Inorganic and Analytical Chemistry, Giessen, Germany

Despite the fact that patients displaying “milder” peroxisomal disorders (adult Refsum's disease) develop heart failure during ageing, the role of peroxisomes during the establishment of cardiac pathologies has been poorly investigated. Peroxisomes are key regulators of lipid and oxidative stress metabolism. Thanks to their malleability, they quickly adapt to nutritional fluctuations, inflammatory responses or drug administration. Important for peroxisome-adaptation is their proliferation and fission, which is coordinated by the peroxins PEX11 α , β and γ . Our results show that compared to other parts of the heart, the left ventricle displays the highest peroxisome and *Pex11 α* abundance indicating that this peroxin is particularly relevant in the ventricle requiring the highest force output. Moreover, the transcript of *Pex11 α* was elevated in rat hearts subjected to ischemia/reperfusion injury. To reveal the effects of *Pex11 α* deficiency on heart function we used the *Pex11 α* -KO mouse model established in our laboratory, the only general peroxisomal knockout mice surviving until adulthood, allowing the investigation of peroxisomal dysfunction in the myocardium during ageing. The *Pex11 α* -KO induced a compensatory induction of many peroxisome-associated genes and a concomitant rise in peroxisome size and abundance in cardiomyocytes. Moreover, *Pex11 α* -deficiency caused an increase of sarcomere length and alterations of various cardiomyocyte markers. The mild peroxisomal dysfunction did not impair cardiac performance and cardiomyocyte-shortening under normal conditions, but significantly reduced the heart recovery capability after ischemia/reperfusion injury. Interestingly, *Pex11 α* -deficiency also led to an aberration of the lipid composition of the cardiac tissue. Taken together these data suggest that an induction of the peroxisomal compartment is necessary under cardiac stress conditions and that even mild, maybe undiagnosed peroxisomal defects could impact on the cardiac performance following ischaemic events.

New mechanisms of collateral vessel formation:

A major role of perivascular cells and extracellular RNA in arteriogenesis

Preissner KT¹, Chillo O², Pagel JI², Mauer A¹, Caballero-Martinez A², Kleinert EC², Trenkwalder T², Mueller-Hoecker J³, Troidl K⁴, Reichel C², Fischer S¹, Deindl E²

¹Department of Biochemistry, Medical School, Justus-Liebig-University, Giessen; ²Walter-Brendel-Centre of Experimental Medicine, Ludwig-Maximilians-University, Munich; ³Institute of Pathology, Ludwig-Maximilians-University, Munich;

⁴Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim (Germany)

The body has the capacity to compensate for an occluded artery by creating a natural bypass upon increased fluid shear stress. How this mechanical force is translated into collateral artery growth (arteriogenesis) is unresolved. We here show that extravasation of neutrophils mediated by the platelet receptor GPIb α and urokinase resulted in Nox2-derived reactive oxygen radicals, which activate perivascular mast cells. These c-kit(+)/CXCR-4(+) cells stimulated arteriogenesis by recruiting additional neutrophils as well as growth-promoting monocytes and T cells. Additionally, mast cells may directly contribute to vascular remodeling and vascular cell proliferation through increased matrix-metalloproteinase activity and by supplying growth-promoting factors. Boosting mast cell recruitment and activation effectively promoted arteriogenesis, thereby protecting tissue from severe ischaemic damage. Moreover, mast cell degranulation resulted in a robust release of extracellular RNA, which appears to be relevant in promoting further release of cytokines from monocytes/macrophages. In contrast, mice treated with mast cell stabilizer or RNase1, respectively, revealed markedly decreased outcome of collateral vessel formation. Our data provide compelling evidence that perivascular mast cells are central regulators of shear stress-induced arteriogenesis by orchestrating leukocyte function and growth factor/cytokine release as well as by exposing extracellular RNA that greatly improves collateral vessel growth. These relationships may have a great impact on mechanisms of coronary revascularization and present new targets for treatment of vascular occlusive diseases.

Session 4: Cardiovascular potpourri 2

Mechanisms of target cell interactions of tumor and non-tumor microvesicles: role in metastasis and deep vein thrombosis

Bernd Engelmann

Institut für Laboratoriumsmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany

Microvesicles are extracellular vesicles released from the plasma membrane that circulate in blood and interact with various vascular cells. We found that the lipid receptor CD36 promoted internalization of pancreatic tumor microvesicles (tMV) by macrophages in vitro and in vivo. Separate imaging of the membrane and intravesicular areas of single tMV with super-resolution microscopy showed that during their engulfment intravesicular RNA was targeted to the cytoplasm. In parallel, membrane proteins such as the coagulation initiator tissue factor merged with the plasma membrane. CD36 also mediated macrophage internalization of circulating non-tumor MV (cMV). However, cMV were incorporated as intact particles. Blood-based tMV were directed to perivascular areas of the liver microvessels in vivo. The extravasated tMV persisted in Ly6C⁺ macrophages, were integrated into pre-metastatic foci and enhanced metastasis. tMV but not cMV strongly enhanced mouse deep vein thrombosis (DVT), the second most frequent cause of death during metastasis. Exposure of phosphatidylethanolamine on the MV membrane controlled DVT induction, suggesting that tumor-induced DVT is based on a distinct procoagulant mechanism. Thus, tMV promote both development of metastasis and cancer-associated DVT which involves their decay into membrane and intravesicular components during immune cell engulfment and specific changes in membrane phospholipid pattern, respectively.

Integrative bioinformatics approach to identify novel regulators of MTOC translocation during striated muscle differentiation

Robert Becker¹, Eleonora Lippolis², Felix B. Engel¹, Fulvia Ferrazzi²

¹Experimental Renal and Cardiovascular Research, Department of Nephropathology, Institute of Pathology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Germany

²Institute of Human Genetics, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Germany

The microtubule cytoskeleton is involved in a variety of subcellular processes such as intracellular transport, signal transduction, and cell division. Microtubule nucleation and anchoring are controlled by microtubule organizing centers (MTOC). The centrosome, a tubulin-based, juxtanuclear organelle, is the dominant MTOC in proliferating vertebrate cells. In contrast to regenerative species, the MTOC components in differentiated cardiomyocytes and skeletal myotubes from mammals are recruited to the nuclear envelope reassigning the dominant MTOC function from the centrosome to the nuclear membrane. This reassignment has been associated with the permanent cell cycle arrest of these cells. Despite its potential importance for regeneration, the mechanism of MTOC formation at the nuclear envelope and its function are poorly understood. We found that the ectopic expression of the skeletal muscle-specific transcription factor Myogenin in non-muscle cells is sufficient to induce recruitment of MTOC proteins to the nuclear envelope after two to three days. To identify Myogenin downstream targets involved in MTOC protein relocalization, we re-analyzed and combined previously published Myogenin ChIP-Seq data from differentiating skeletal muscle and microarray data from Myogenin-transduced non-muscle cells. During the first 60h after start of Myogenin expression, 311 direct Myogenin targets were upregulated in non-muscle cells. Following the hypothesis that candidates involved in MTOC protein relocalization are also upregulated in differentiated cardiomyocytes, we analyzed their expression in a microarray dataset of heart development. This resulted in a list of 23 candidate genes, whose potential role in nuclear membrane MTOC formation is currently under study.

RhoA and IQGAP3 for the evaluation of cardiomyocyte proliferation-based therapies

Marina Leone, Gentian Musa, Felix B. Engel

Experimental Renal and Cardiovascular Research, Department of Nephropathology, Institute of Pathology, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Germany

After birth mammalian cardiomyocytes initiate a last cell cycle which results in binucleation due to cytokinesis failure rendering the heart incapable of regeneration. A variety of possible explanations for a cell cycle arrest have been proposed such as downregulation of proteins required for cell cycle progression, Rb and p130 mediated heterochromatin formation, DNA damage induced by the oxygen-rich postnatal environment, and developmental alterations in centrosome integrity. Yet, while these processes explain a G1 or G1/S phase arrest, none of them provide an explanation for why and how cardiomyocytes binucleate. Here, we aimed at a better understanding of the difference between cardiomyocyte proliferation and binucleation, and providing a new tool to distinguish these two processes. Monitoring of cell division by time-lapse imaging revealed that rat cardiomyocyte binucleation stems from a failure to properly ingress the cleavage furrow. Astral microtubule required for actomyosin ring anchorage and thus furrow ingression were not symmetrically distributed at the periphery of the equatorial region during anaphase in binucleating cardiomyocytes. Consequently, RhoA, the master regulator of actomyosin ring formation and constriction, non-muscle myosin IIB, a central component of the actomyosin ring, as well as IQGAP3 were abnormally localized during cytokinesis. In agreement with improper furrow ingression, binucleation in vitro as well as in vivo was associated with a failure of RhoA as well as IQGAP3 to localize to the stembody of the midbody. Taken together, these results indicate that naturally occurring cytokinesis failure in primary cardiomyocytes is due to an aberrant mitotic microtubule apparatus resulting in inefficient anchorage of the actomyosin ring to the cell membrane. Thus, cardiomyocyte binucleation and division can be discriminated by the analysis of RhoA as well as IQGAP3 localization. Our findings have important implications for efforts to induce and evaluate therapeutic cardiomyocyte proliferation in adult mammalian hearts.

Role of Hippo Signaling Mediators Yap and Taz in the Epicardium

Manvendra Singh

Cardiovascular and Metabolic Disorders Program,
Duke-NUS Medical School, Singapore

The epicardial layer of the heart is derived from a transient structure called the proepicardial organ. The proepicardial progenitor cells migrate over the myocardial surface of the looping heart and form a continuous layer of epithelial cells. Subsequently, epicardial-derived progenitor cells undergo epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), invade the underlying myocardium and differentiate into various cardiac lineages. The epicardium plays a significant role in heart development and gives rise to the majority of cells, including fibroblasts, smooth muscle cells, and endothelium, of the coronary vasculature. Hippo signaling components have been implicated in cardiac development and regeneration. However, a role of Hippo signaling in the epicardium has not been explored. Employing a combination of genetic and pharmacological approaches, we demonstrate that inhibition of Hippo signaling mediators Yap and Taz leads to impaired epicardial EMT and a reduction in epicardial cell proliferation and differentiation into coronary endothelial cells. In adult heart, epicardial cells are generally quiescent. However, after myocardial infarction a developmental gene program is reactivated in the epicardium leading to increased epicardial cell proliferation and differentiation of epicardium-derived cells into various cardiac lineages including fibroblast and significantly contributing to cardiac fibrosis. The activated epicardium after injury has also been implicated as a source of cytokines capable of modulating repair of the damaged heart. In a recent study, we described a role for Hippo signaling in the epicardium in suppressing the post-infarct inflammatory response through recruitment of T-regulatory cells (Tregs). Mice deficient in epicardial YAP and TAZ, two core Hippo pathway effectors, developed profound post-MI pericardial inflammation and myocardial fibrosis, resulting in cardiomyopathy and death.

ERR α mediates thyroid hormone stimulation of mitochondrial turnover

Paul M. Yen, M.D.

Laboratory of Hormonal Regulation, Cardiovascular and Metabolic Disorders Program
Duke-NUS Medical School, Singapore

Thyroid hormone (TH) has long been known to stimulate mitochondrial function, but its role in mitochondrial turnover remains unclear. Mitochondria play an essential role in oxidative phosphorylation and fatty acid oxidation. We previously showed that TH played important roles in these processes via autophagy of lipids and mitochondria in hepatic cells (lipophagy and mitophagy, respectively). Additionally, we showed that T3 is a potent inducer of mitochondrial biosynthesis and utilizes activation of another nuclear hormone receptor ERR α to mediate many of its mitochondrial actions. Our results describe a novel co-ordinated mechanism of TH-induced mitochondrial turnover through mitophagy and mitochondrial biogenesis. This co-ordinated turnover, which is dependent upon ROS generation and the induction of PGC1 α , enables TH to maintain oxidative phosphorylation and fatty acid β -oxidation induced by TH. We performed a pilot clinical study that showed TH supplementation was able to decrease hepatosteatosis in diabetic patients after 4 months therapy. We also have examined TH induction of autophagy in many tissues, including the heart, and it is likely to play a key role of metabolism, fuel switching, and cellular differentiation. It is possible that TH and other autophagy-inducing drugs may have beneficial metabolic effects by stimulating mitophagy and mitochondrial biogenesis.

Session 5: Pre-clinical cardioprotection

Is it time to develop a multi-targeted strategy to protect the heart from ischaemia-reperfusion injury?

Derek M Yellon

The Hatter Cardiovascular Institute, University College London, UK

Coronary heart disease is the leading cause of death in the world, largely resulting from acute coronary artery obstruction. The main treatment is the rapid restoration of coronary blood flow. However, returning coronary flow paradoxically causes additional injury, known as reperfusion-induced injury. Over the past few decades we have witnessed a huge improvement in patient care leading to a significant reduction in overall mortality of patients presenting with acute MI. This is manifest both in the way patients are treated, prior to any acute coronary event (e.g. primary prevention with statins, antihypertensive therapy etc), in addition to the state-of-the-art application of emergency coronary revascularization. Thus, despite the fact that mortality and morbidity still remain substantial with 12% of patients dead within 6 months, and over 25% developing heart failure, the target of protecting the heart against ischaemia-reperfusion injury has significantly diminished over the years. We believe in order to pursue this diminishing, yet still important, target we need to either optimise/enhance our existing pro-survival pathways and look for new mechanistic approaches. Therefore protecting against ischaemia-reperfusion injury may require us to develop a multi-targeted approach. Parallel with this, we have also witnessed a raised threshold for cardioprotection produced by the multi-morbidity associated with acute coronary patients (age, diabetes etc) reducing the overall effectiveness of a single-target pharmacological approach. Therefore in order to overcome this threshold, we must both optimize or enhance our existing pro-survival pathways, as well as look beyond the known pro-survival pathways i.e. investigate RISK-independent pathways. Confronting patients presenting with an acute myocardial infarction and tackling ischaemia-reperfusion injury in today's environment is challenging and must require a rethink of our approach in order to take account of current clinical practise and patient care.

Unbiased multi-omics strategies to identify novel therapeutic targets for cardioprotection

Péter Ferdinandy

Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary; Pharmahungary Group, Szeged, Hungary

Ischemic heart disease is the leading cause of mortality worldwide, therefore, identification of valid drug targets for cardioprotection is of great importance. However, there are still no cardioprotective drugs on the market more than 30 years after the discovery of ischemic conditioning. The lack of successful translation may include hypothesis driven, biased approach to find molecular targets so far and the lack of translational experimental models for cardioprotection. Indeed, major cardiovascular co-morbidities such as hyperlipidemia, diabetes, and their co-medications have been shown to interfere with most of the known cardioprotective mechanisms (Ferdinandy et al, Pharmacol Rev, 2014, Hausenloy et al, Cardiovasc Res, 2017). Ischemia reperfusion injury and cardioprotection by conditioning have been shown to affect global myocardial gene expression profile showing that cardioprotection triggers a complex network of signaling cascade rather than a single major cardioprotection pathway. Moreover, cardiovascular co-morbidities have been also shown to affect global cardiac gene expression profile (Varga et al, Curr Drug Targets, 2015; Perrino et al, Cardiovasc Res, 2017). Therefore, comprehensive bioinformatic analysis of the cardioprotective gene expression fingerprint with multiomics analysis at the gene, transcript and protein, and metabolic levels in normal, protected, and in comorbid conditions may lead to identification of novel molecular targets for cardioprotection by an unbiased way. Especially microRNA transcriptomics-based target prediction may be an easy and effective way to find novel molecular targets for cardioprotection.

(Major sources of funding: National Research Development and Innovation Office (NVKP_16-1-2016-0017, OTKA KH 125570).

Therapeutic Targeting of CD39 or PBMCs towards activated platelets prevents cardiac ischaemia reperfusion injury

Karlheinz Peter,
Baker Heart and Diabetes Institute, Melbourne, Australia

Myocardial infarction is the most frequent single cause of death. Ischaemia reperfusion injury (IRI), often occurring despite early reperfusion by percutaneous coronary interventions (PCI), is contributing substantially to the loss of functional myocardium. With the aim to prevent IRI, we developed a novel therapeutic approach based on a targeting single-chain antibody. We discovered strong platelet accumulation in the ischaemic heart and demonstrated that a single-chain antibody directed against the activated GPIIb/IIIa is able to target contrast reagents (e.g. a PET tracer), therapeutic agents or even therapeutic cells selectively to the area of cardiac ischemia. We used a naturally occurring NTPase CD39 as an anti-thrombotic and anti-inflammatory reagent to be recombinantly fused to the activated GPIIb/IIIa and thereby activated platelet-targeting single-chain antibody. Measuring ejection fraction in ultrasound and histological infarct size, we could prevent IRI. We furthermore used the same single-chain antibody to target peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) to the area of ischemia. We could also show that we clearly reduced the infarct size. Several additional investigations describe potential mechanisms of how these cardioprotective effects are achieved. Overall, we describe unique therapeutic concepts to prevent cardiac ischemia reperfusion injury.

Crosstalk between necroptosis signal pathways and autophagy: a novel therapeutic target for ischemic heart disease

Tetsuji Miura, Toshiyuki Yano, Koki Abe and Makoto Ogasawara
Department of Cardiovascular, Renal and Metabolic Medicine, Sapporo Medical University

Despite major advance in management of ischemic heart disease, progressive heart failure is still a major cause of cardiovascular mortality in patients with severe ischemic heart disease. Recently, necroptosis, a novel form of programmed cell death, has been shown to be involved in ischemia/reperfusion injury and heart failure in animal models. Here we conducted series of studies to clarify role of necroptosis and mTOR complex 1 (mTORC1), a major regulator of autophagy and metabolism, in ischemic heart disease. Activation of necroptotic signal by use of TNF- α and a pancaspase inhibitor (zVAD) induced cardiomyocyte necroptosis, which was insensitive to inhibitors of mPTPs. Necroptosis signaling suppressed autophagy with increased RIP1-p62 interaction. Inhibition of mTORC1 significantly increased putative RIP1-Ser414 phosphorylation that negatively regulates RIP1 activity and suppressed both RIP1-RIP3 binding and necroptosis. mTORC1 inhibition also restored autophagy, and inhibition of autophagy attenuated the protection afforded by mTORC1 inhibition. mTORC1 activity assessed by S6 phosphorylation was up-regulated and caspase 8 expression was reduced in endomyocardial biopsy samples from patients with ischemic heart failure as compared with those in control subjects (Brugada syndrome). Clinical benefit of inhibition of mTORC1 was suggested by the finding that treatment with everolimus reversed myocardial remodeling in a case of heart failure with aberrant mTORC1 activation (tuberous sclerosis). The findings suggest that necroptosis is facilitated by both aberrant mTORC1 activation, leading to suppressed autophagy, and reduced caspase-8 expression in ischemic myocardium and that mTORC1 is a therapeutic target for ischemic heart failure.

The French paradox: what do we know about it?

Lindizwe Dlamini, Dee Blackhurst, Roisin Kelly, Florian Bauer*, Sandrine Lecour
Hatter Institute, University of Cape Town and *Wine Biotechnology Institute,
University of Stellenbosch, South Africa.

The French paradox is a term coined in 1980s referring to the fact that, despite consuming a diet high in saturated fat, French people have relatively low levels of coronary heart disease. Epidemiological studies suggest that this effect may be explained by the fact that French people consume more wine per capita than many other nations. Using a preclinical rat model, we have confirmed that moderate and chronic consumption of wine (equivalent to 2-3 glasses of wine per day), protects against ischemic heart disease. However, the components in wine that are responsible for this effect still remain unknown. In collaboration with the Wine Biotechnology Institute in South Africa, we have designed synthetic wines (whose composition is perfectly controlled) in order to assess the cardioprotective contribution of different components in wines, including alcohol, resveratrol, melatonin and melatonin isomers. Male Long Evans rats were treated for 2 weeks with synthetic wine with/without resveratrol or/and melatonin prior to an ischemia-reperfusion insult on the isolated heart Langendorff system. Functional parameters of the heart were measured throughout the experiments. To our surprise, a synergistic effect was observed between alcohol, resveratrol and melatonin, clearly demonstrating that the cardioprotective effect of moderate and chronic consumption of wine cannot be explained by the presence of a single component in wine.

Session 6: Clinical cardioprotection

Why RIPC is not working in cardiac surgery patients?

Part I by Yunseok Jeon,

Part II by Youn Joung Cho

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea.

Remote ischemic preconditioning (RIPC) showed powerful protective effects in many animal studies and clinical trials. However, in several large clinical trials (RISPO, RIPHeart, and ERICCA) which enrolled cardiac surgery patients, RIPC did not show any protective effect. There has been many hypothesis about the causes of negative results in these trials. However, the exact mechanism has not been proven yet. We have been evaluated several hypothesis using Langendorff model, flow cytometry and ECG analysis.

Phosphoinositide 3-kinase gamma inhibition protects from anthracycline cardiotoxicity and reduces tumor growth

Mingchuan Li¹, Valentina Sala^{1,6}, Nicola Pianca², Jean Piero Margaria¹, Edoardo Lazzarini³, Marco Sandri², Pietro Ameri³, Sebastiano Sciarretta⁴, Roberto César P. Lima-Júnior^{1,5}, Marco Mongillo², Tania Zaglia², Fulvio Morello⁶, Alessandra Ghigo¹ and Emilio Hirsch¹

¹ Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences, Molecular Biotechnology Center, University of Torino, Torino, ITALY.

² Department of Biomedical Sciences and Venetian Institute of Molecular Medicine, University of Padova, Padova, ITALY

³ Cardiovascular Biology Laboratory, Department of Internal Medicine, University of Genova and IRCCS Policlinic Hospital San Martino, Genova, ITALY.

⁴ Department of Medical and Surgical Sciences and Biotechnologies, University of Rome "Sapienza", Latina, ITALY.

⁵ Laboratory of Pharmacology of Inflammation and Cancer, Department of Physiology and Pharmacology, Universidade Federal do Ceará/UFC, Fortaleza, BRAZIL.

⁶ A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, S.C. Emergency Medicine, Torino, ITALY.

Background: Anthracyclines, such as doxorubicin (DOX), are potent anti-cancer agents for the treatment of solid tumors and hematological malignancies. However, their clinical use is hampered by cardiotoxicity. We investigated the role of PI3K γ in DOX-induced cardiotoxicity and the potential cardio-protective and anti-cancer effects of PI3K γ inhibition. **Methods:** Mice expressing a kinase-inactive PI3K γ or receiving PI3K γ selective inhibitors were subjected to chronic DOX treatment. Cardiac function was analyzed by echocardiography and DOX-mediated signaling was assessed in whole hearts or in isolated cardiomyocytes. The dual cardio-protective and anti-tumor action of PI3K γ inhibition was assessed in mouse mammary tumor models. **Results:** PI3K γ KD mice showed preserved cardiac function after chronic low-dose DOX treatment, and were protected against DOX-induced cardiotoxicity. The beneficial effects of PI3K γ inhibition were causally linked to enhanced autophagic disposal of DOX-damaged mitochondria. Consistently, either pharmacological or genetic blockade of autophagy *in vivo* abrogated the resistance of PI3K γ KD mice to DOX cardiotoxicity. Mechanistically, PI3K γ was triggered in DOX-treated hearts, downstream of TLR9, by the mitochondrial DNA released by injured organelles, and contained in autolysosomes. This autolysosomal PI3K γ /Akt/mTOR/Ulk1 signaling provided maladaptive feedback inhibition of autophagy. Finally, PI3K γ blockade in models of mammary gland tumors prevented DOX-induced cardiac dysfunction, and concomitantly synergized with the anti-tumor action of DOX, by unleashing anticancer immunity. **Conclusions:** Blockade of PI3K γ may provide a dual therapeutic advantage in cancer therapy, by simultaneously preventing anthracyclines cardiotoxicity and reducing tumor growth.

Can ischaemic conditioning protect against anthracycline cardiotoxicity?

J Malcolm Walker

Hatter Cardiovascular Institute, UCLH, UK

Cancer therapy has been associated with enormous improvements in prognosis but paradoxically exposes patients to acute and chronic cardiovascular damage. Anthracycline chemotherapy, the mainstay of many cancer therapies, has cardiotoxic effects including symptomatic heart failure in 4% of patients, LVEF decline in 9% and cardiac arrhythmia in more than 12%; with asymptomatic cardiac troponin rise in 35%. We are investigating whether ischaemic conditioning (IC) may have a role in cardiac protection against the detrimental effects of cancer therapy. Studies using cardiomyocytes have shown that IC reduces cell death after doxorubicin exposure. Importantly, we have also shown that IC does not protect HeLa cell lines from doxorubicin induced cell death. Thus efficacy of the anti-cancer drug appears not impeded by IC in these conditions.

In the clinical setting we are conducting a study to investigate the potential for remote ischaemic conditioning (RIC) to reduce evidence of cardiomyocyte injury in patients having chemotherapy: (ERIC-ONC trial: clinicaltrials.gov NCT 02471885). This a blinded randomised controlled trial recruiting 128 oncology patients undergoing anthracycline-based chemotherapy treatment, randomised in a 1:1 ratio into two groups (1) sham procedure, or (2) RIC. The RIC protocol comprises of four 5-minute cycles of upper arm blood pressure cuff inflations and deflations. RIC is applied immediately before each cycle of chemotherapy.

The primary outcome measure, is high sensitivity troponin T (hs-TnT) over six cycles of chemotherapy. Secondary outcome measures include arrhythmia surveillance using wearable 14day ECG patch monitors, cardiac function by advanced 4D and strain echocardiography and major adverse clinical events.

The first 22 patients have completed the study and preliminary, unblinded safety and tolerability data is presented.

Session 7: Early career session

Inhibition of beta-3 adrenergic receptor maintains cardiac function by regulating cardiac metabolism in the sepsis-induced cardiomyopathy

Satoshi Kawaguchi¹, Motoi Okada¹, Satoshi Fujita¹, Naoyuki Hasebe²

¹Department of Emergency Medicine, Asahikawa Medical University

²Department of Cardiology, Asahikawa Medical University

Aims: The beta-3 adrenergic receptor (β 3AR) implicated in heart failure is known to be related with myocardial fatty acid metabolism. We investigated the role of β 3AR in sepsis-related cardiac dysfunction.

Methods and Results: Sepsis model was made by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS) to C57Bq/6 mice. We divided the subjects into the β 3AR antagonist SR59230A (SR), β 3AR agonist CL316243 (CL) and normal saline (NS). The survival rate was significantly improved in the SR but worsened in the CL compared with the NS. Within six hours of LPS injection, echocardiography revealed cardiac dysfunction was improved in the SR although it worsened in the CL. Cardiac ATP which is reduced in septic heart was preserved in the SR. Quantitative PCR analysis showed that the gene expressions associated with fatty acid oxidation, glucose metabolism, and metabolic control of mitochondrial biogenesis were significantly improved in the SR. Oil red O staining of the septic heart showed that the deposition of lipid droplets was markedly observed in the CL whereas it was decreased in the SR.

Conclusions: β 3AR spared cardiac energy by improving myocardial metabolism and mitochondrial dysfunction in a septic heart. β 3AR is a novel metabolic target in sepsis-induced cardiomyopathy.

Mitochondrial Protein Acetylation in Skeletal Muscle Is Associated with Exercise Intolerance in Heart Failure via the Altering Fatty Acid Oxidation

Masaya Tsuda¹, Arata Fukushima¹, Junichi Matsumoto¹, Shingo Takada¹, Naoya Kakutani¹, Hideo Nambu¹, Katsuma Yamanashi¹, Takaaki Furihata¹, Takashi Yokota¹, Koichi Okita², Shintaro Kinugawa¹, and Toshihisa Anzai¹

¹Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan

²Graduate School of Program in Lifelong Learning Studies, Hokusho University, Ebetsu, Japan

Background: Functional abnormalities in skeletal muscle constitute a pathological feature of patients with heart failure (HF). One of the abnormalities is impaired energy metabolism, which is closely associated with exercise intolerance in HF. Protein lysine acetylation is recently discovered post-translational modification that has emerged as an important regulator of mitochondrial energy metabolism. We thus investigated whether mitochondrial protein acetylation is associated with impaired skeletal muscle metabolism and lowered exercise capacity in HF through basic and clinical approaches.

Methods and Results: The unbiased metabolomic analysis of plasma samples from HF patients and controls revealed that acetyllysine is the most relevant metabolite that negatively correlates with peak VO_2 . We then created a murine model of HF with limited exercise capacity by ligating a coronary artery. Acetyllysine level of mitochondrial fraction was elevated in the skeletal muscle from MI compared to sham mice in accordance with reduced deacetylase (SIRT3) expression. Mass spectrometry-based acetylproteomics identified that the target of hyperacetylation is mitochondrial metabolic enzymes involved in fatty acid β -oxidation (FAO), the tricarboxylic acid cycle, and electron transport chain. This alternation was consistent with reduced FAO enzymatic activity and a decrement in fatty acid-driven mitochondrial respiration in skeletal muscle from HF mice.

Conclusions: Mitochondrial protein hyperacetylation is associated with impaired FAO in skeletal muscle and exercise intolerance in HF, suggesting the pathological role of acetylation.

Tristetraprolin plays an adaptive role against iron deficiency in the heart by optimizing expression of mitochondrial iron-containing Rieske protein.

Tatsuya Sato¹, Masaya Tanno¹, Hsiang-Chun Chang², Hidemichi Kouzu², Takayuki Miki¹, Toshiyuki Yano¹, Tetsuji Miura¹, Hossein Ardehali².

1) Department of Cardiovascular, Renal and Metabolic Medicine,
Sapporo Medical University School of Medicine

2) Northwestern University School of Medicine

Backgrounds: It has been reported that cells respond to iron deficiency by activating iron-regulatory proteins (IRPs) to increase cellular iron uptake. However, it remains unclear how cells adapt to conditions when cellular iron uptake does not fully match iron demand. We recently found that tristetraprolin (TTP), a protein binding to AU-rich elements (ARE) in the 3'-untranslated region of mRNA and facilitating degradation of its target mRNA, is activated in iron-deprived cells. Here, we examined whether TTP plays an adaptive role under an iron deficiency condition by suppressing the expression of iron-containing mitochondrial proteins in parallel with iron availability.

Methods and Results: Unbiased in silico analysis revealed that several genes associated with mitochondrial electron transport chain have ARE in their 3'-UTR. Among them, we found that UQCRC1, which encodes iron-sulfur cluster-containing Rieske protein, was directly bound to and degraded by TTP based on the following observations: 1) decreased mRNA level with iron chelation, but no reduction with TTP deletion, 2) increased mRNA stability assessed by RNA polymerase inhibitor actinomycin-D treatment with TTP deletion, and 3) more TTP-binding with the mRNA assessed by RNA co-immunoprecipitation. We found that the protein expression level of Rieske was preserved in TTP-deleted cells even under an iron deficiency condition. Interestingly, in the absence of TTP and with iron deficiency, formation of mitochondrial complex III with iron-lacking Rieske (Apo-Rieske) occurred, leading to the production of reactive oxygen species (ROS) and decreased mitochondrial respiration through electron leakage. Finally, hearts from TTP-KO mice with iron deprivation induced by an iron-deficient diet for 6 weeks showed cardiomyopathy with enhanced lipid peroxidation and increased intermediate metabolite associated with glycolysis without displaying a decreased number of mitochondria as assessed by electron microscopy.

Conclusions: The results suggest that TTP plays an adaptive role against iron deficiency by optimizing the expression of iron-requiring Rieske protein in parallel with iron availability to avoid the formation of malfunctioning Apo-Rieske.

Deletion of pericyte-specific Ninjurin1 inhibits the formation of matured vessels in ischemic tissues and attenuated the blood flow recovery in the hind limb ischemia.

Akiho Minoshima, Jun-ichi Kawabe, Motoki Matsuki, Maki Kabara, Kiwamu Horiuchi

Yuri Yoshida, Naofumi Takehara, Naoyuki Hasebe,
Asahikawa Medical University

Purpose; We have reported that Ninjurin1 (Ninj1) is a novel factor in angiogenesis through interaction between endothelial cells (ECs) and pericytes (PCs). However, it is unclear the pathophysiological role of vascular Ninj1 in ischemic tissues. In this study, we examined the effects of PCs-specific Ninj1 deletion on ischemia using mouse hind limb ischemia (HLI) model.

Methods and Results; Ninj1 was expressed in capillary of skeletal muscle tissues, and their expression was enhanced after HLI operation. PC-specific Ninj1-knockouts (KO) were generated by tamoxifen-treatment in NG2-CreER/Ninj1-flox mice, just one week before HLI operation. Blood flow recovery in hind limb, detected by color-doppler analyzer was significantly attenuated in Ninj1-KO compared to controls. The number of CD31-stained vessels in skeletal muscles was similarly increased in ischemic muscles of both Ninj1-KO and control groups. However, the ratio of functional blood circulating matured vessels was attenuated in Ninj1-KO. In vitro 3D-gel co-culture of ECs and PCs, EC-made tubes were surrounded with PCs and form capillary-like structure. When Ninj1 expression was knocked down in PCs using Ninj1-siRNA (Ninj1KD), PCs did not attach to EC-made tubes, subsequently forming immature vessel-like structure. Ninj1 increased the balance of Angiopoietin (Angpt) 1/2 in PCs, and Ninj1KD enhanced the expression of Angpt2, endogenous Angpt1 inhibitor. When Angpt2 expression was reduced, the effect of Ninj1KD on formation of immature vessels was partially inhibited.

Conclusion; Ninj1 plays an important role in blood flow recovery in ischemic tissues through the formation of functional matured vessels. Ninj1 in PCs may mediate the association with ECs to form mature vessels, through in part Angpt1/2 pathway.

mTORC1 inhibition restores autophagic flux by inhibitory phosphorylation of RIP1, leading to suppression of necroptosis in cardiomyocytes

Koki Abe, Toshiyuki Yano, Makoto Ogasawara, Atsushi Kuno, Masaya Tanno,
Takayuki Miki, Tetsuji Miura,

Department of Cardiovascular, Renal and Metabolic Medicine, Sapporo Medical University

Purpose: Necroptosis, a programmed cell death, has been implicated in various pathological conditions including heart failure. We examined the mechanism by which rapamycin suppresses necroptosis of cardiomyocytes, focusing on regulation of RIP1 activity and autophagic flux.

Methods and results: In H9c2 cardiomyoblasts, necroptosis was induced by treatment with TNF and z-VAD-fmk (zVAD) for 24 h, and cell death was determined by LDH release (as % of total). TNF/zVAD increased LDH release from $3.4 \pm 1.3\%$ to $46.1 \pm 2.3\%$, and the LDH release was suppressed by necrostatin-1 ($5.9 \pm 0.9\%$), a RIP1 inhibitor, and by siRNA-mediated knockdown of RIP3 or MLKL. TNF/zVAD-induced cell death was attenuated by rapamycin, an mTORC1 inhibitor, and by Ku-0063794, an mTORC1/2 inhibitor. Levels of necroptosis regulatory proteins upstream of RIP1 and TNF-induced cleavage of RIP1 were not changed by rapamycin treatment. Rapamycin and Ku-0063794 partially blocked TNF/zVAD-induced RIP1-Ser166 phosphorylation and significantly increased putative RIP1-Ser414 phosphorylation that negatively regulates RIP1 activity, leading to suppression of TNF/zVAD-induced RIP1-RIP3 binding. Monitoring of autophagic flux using RFP-GFP-LC3 plasmids revealed that suppression of autophagic flux by TNF/zVAD was restored by rapamycin or necrostatin-1. Bafilomycin A1, a suppressor of autophagic flux, reversed the protective effect of rapamycin on TNF/zVAD-induced cell death.

Conclusion: mTORC1 inhibition alleviates TNF/zVAD-mediated suppression of autophagic flux by inhibitory phosphorylation of RIP1, leading to suppression of necroptosis in cardiomyocytes.

Session 8: Mitochondria as target for cardioprotection

A new mitochondrial target to prevent reperfusion injury in acute myocardial infarction.

David Garcia-Dorado, Antonio Rodriguez-Sinovas, Laura Valls, Ignasi Barba, Elisabet Miró-Casas, Marisol Ruiz-Meana.
Vall d'Hebron University Hospital and Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona and CIBERCV, Barcelona, SPAIN.

Mitochondria are key players in myocardial reperfusion injury and cardioprotection. The mitochondrial permeability transition (MPT) pore, and in particular its regulatory protein Cyclophilin D, have been targeted by treatments producing inconsistent preclinical results that have eventually failed to afford protection in patients with ST elevation myocardial infarction.

We have investigated an alternative strategy aimed at limiting the production of radical oxygen species (ROS) at the respiratory chain. An approach to this aim is to limit the production of ROS associated with the rapid oxidation during initial reperfusion of succinate accumulated during previous ischemia by transiently inhibiting succinate dehydrogenase (SDH). In isolated mice hearts submitted to 35 min global ischemia, inhibiting SDH with malonate during the first 15 min of reperfusion slowed the fall of myocardial succinate content (NMR spectroscopy), limited ROS production (mitosox), prevented MPT (calcein release), and reduced infarct size (triphenyl tetrazolium reaction), and these effects did not involve activation of RISK or SAFE pathways. In anesthetized pigs, we analyzed the effects of intracoronary malonate at different concentrations on myocardial function and selected a concentration (10 mmol/l) that lacked significant effect on contractility and resulted in negligible systemic malonate levels to be applied in pigs submitted to 40 min transient coronary occlusion. Intracoronary infusion of this concentration of malonate during the first 6 min of reperfusion reduced infarct size by one third respect to saline infusion, without effects on reperfusion arrhythmias or contractile effects on distant myocardium.

These results identify SDH as a new mitochondrial target for the prevention of reperfusion injury, and intracoronary malonate injection as a new treatment potentially applicable in patients with ST elevation myocardial infarction in whom reperfusion is performed through primary percutaneous coronary intervention.

Mitochondrial ROS generation and Ca^{2+} homeostasis in cardiac injury and protection

Fabio Di Lisa¹, Salvatore Antonucci¹, Michael Murphy² and Thomas Krieg³

¹ Department of Biomedical Sciences, University of Padova, Italy; ² MRC Mitochondrial Biology Unit, and ³ Department of Medicine, University of Cambridge, UK

Since changes in intracellular $[\text{Ca}^{2+}]$ ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) homeostasis, mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species (ROS) are tightly connected. For instance, an increase in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ affects mitochondrial $[\text{Ca}^{2+}]$ and in most cases it is associated with an increased mitochondrial ROS formation, leading to the opening of the permeability transition pore (PTP), mitochondrial dysfunction and cell death. On the other hand, ROS modify $[\text{Ca}^{2+}]_i$ homeostasis by acting at various sites involved in intracellular Ca^{2+} fluxes. The changes induced by $[\text{Ca}^{2+}]_i$ on ROS generation and vice versa are very rapid, making it difficult to elucidate the primary event under both physiological and pathological conditions. An additional matter of complexity is related to available techniques. While various methods are available to induce a primary and direct rise in $[\text{Ca}^{2+}]_i$, the existing protocols to trigger ROS production are far from being specific. An increase in ROS is generally obtained as a consequence of the exogenous administration of an oxidant (mostly H_2O_2) or by applying pathological stimuli (i.e., respiratory chain inhibition) that inevitably trigger several other effects, including alterations in $[\text{Ca}^{2+}]_i$ homeostasis.

Here we investigated the effects of a primary increase in mitochondrial ROS levels induced by MitoParaquat (MitoPQ) a paraquat derivative targeted to mitochondria, which causes a dose-dependent selective increase in superoxide levels. In neonatal rat ventricular cardiomyocytes (NRVMs) high doses of MitoPQ (>100 nM) altered $[\text{Ca}^{2+}]_i$ homeostasis, hampered mitochondrial function due to permeability transition pore opening, eventually leading to cell death. On the other hand, low doses of MitoPQ caused a decreased susceptibility of neonatal rat ventricular myocytes (NRVMs) to anoxia/reoxygenation injury and profound protection in an *in vivo* mouse model of ischaemia/reperfusion. Protection was observed also when a slight increase in mitochondrial ROS formation resulted from overexpressing the mitochondrial Ca^{2+} uniporter (MCU). Both MitoPQ at low doses and MCU overexpression caused AKT activation that is likely to contribute to cardioprotection.

The present data provide evidence of the involvement of mitochondrial ROS formation in both cardiac injury and protection demonstrating the clear separation between ROS levels triggering beneficial effects from those causing cardiomyocyte derangements.

Role of NDUFA4L2 in cardiac ischemic tolerance

Tello D¹, Yang Li Q¹, Ruiz-Meana M², Inserte J², Garcia-Dorado D² and Aragonés J¹

¹ Research Unit, Hospital of Santa Cristina, Research Institute Princesa (IP), Autonomous University of Madrid, Madrid 28009, Spain. CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain. , Madrid, Spain.

² Department of Cardiology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; Laboratory of Experimental Cardiology, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, Carlos III Health Institute, Madrid, Spain, Barcelona, Spain.

Insufficient O₂ supply induces an adaptive metabolic programme executed by the hypoxia-inducible factor (HIFs), which decreases mitochondrial oxidative metabolism and favours anaerobic glycolysis. NDUFA4L2 (NADH Dehydrogenase (Ubiquinone) 1 Alpha subcomplex 4-like 2), is a target of the hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) involved in this metabolic reprogramming. Indeed NDUFA4L2 reduces mitochondrial complex I activity, decreases O₂ consumption and consequently prevents the formation of reactive oxygen species (ROS). Heart and lung are the organs in which NDUFA4L2 presents the highest expression at mRNA and protein level. To investigate the role of NDUFA4L2 in the heart biology, we assessed its expression in different animal models of ischemic heart and we also generated a NDUFA4L2-deficient mice in which the exon 2 was excised by the recombinase Ubc_Cre_ER^{T2}. Our data show that NDUFA4L2 is a mitochondrial regulator highly expressed in heart tissue and we will discuss its role in cardiac tolerance against ischemia-reperfusion damage and therefore its potential as therapeutic target in scenarios in which ROS-induced cardiac injury is involved.

The universal marker succinate and its implication on ischaemia/reperfusion injury

Thomas Krieg

University of Cambridge, UK

It is now known that various ischaemic conditions, such as myocardial infarction, stroke, and organ transplantation lead to a significant increase in the TCA cycle intermediate succinate. While some of the succinate is driving reactive oxygen species (ROS) production via reverse electron transport (RET) at mitochondrial complex I during the onset of reperfusion, some of it is released into the circulation. We have recently described the underlying mechanism of RET-induced ROS production in heart mitochondria, but less is known about succinate in the circulation. In my talk, I will summarize the current knowledge about ischaemic succinate accumulation and also lay out some putative effects of circulation succinate.

Sponsors, *As of 15th May, 2018*

**Ludwig Maximilian University-Singapore
Sapporo Medical University**

Abbott Vascular Japan Co., Ltd.

AstraZeneca K.K.

Bayer Yakuhin, Ltd

Boehringer Ingelheim Co., Ltd.

Bristol-Myers Squibb

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Daiichi Sankyo Company, Ltd.

Mediart Inc.

Medtronic

Novartis Pharma K.K.

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Novo Nordisk Pharma Ltd.

Sanofi K.K.

Actelion Pharmaceuticals Japan Ltd.

Astellas Pharma Inc.

IMMUNOSCIENCE Co., Ltd.

Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

MSD K.K.

Nippon Shinyaku Co., Ltd.

Philips Respiration GK

Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.

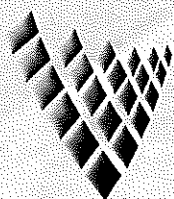
Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Teijin Pharma Limited



Selective direct factor Xa inhibitor



Xarelto[®]

rivaroxaban

Tablets 10mg 15mg
Fine Granules 10mg 15mg

NHI Price Listing

Prescription Drug (Caution - Use only as directed by a physician, etc)

In regard to precautions including indication, dosage/administration and warning/contraindications, please refer to the product package insert.

Document Request

Bayer Yakuhin, Ltd.

4-9, Umeda 2-chome
kita-ku, Osaka 530-0001, JAPAN
<http://byl.bayer.co.jp/>

February 2018

LJP.MKT.XA.08.2017.1549

XAR-17-0616

What science can do

心臓の再生

アストラゼネカは、幹細胞活性化に関わる様々なシグナル伝達タンパクが持つ役割を研究することによって、心筋組織の自己修復を可能にすることに取り組んでいます。



アストラゼネカ株式会社

〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号 グランフロント大阪タワーB
www.astrazeneca.co.jp/



私が私に選ぶなら

有効性と安全性の両立。



経口FXa阻害剤

処方箋医薬品[※]

薬価基準収載

エリキュース[®]錠 2.5mg
5mg

Eliquis. (アピキサン/錠)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【警告】

<全効能共通>

本剤の投与により出血が発現し、重篤な出血の場合には、死亡に至るおそれがある。本剤の使用にあたっては、出血の危険性を考慮し、本剤投与の適否を慎重に判断すること。本剤による出血リスクを正確に評価できる指標は確立されておらず、本剤の抗凝固作用を中和する薬剤はないため、本剤投与中は、血液凝固に関する検査値のみならず、出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。これらの徴候が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。〔禁忌〕、〔用法及び用量に関連する使用上の注意〕、〔慎重投与〕、〔重要な基本的注意〕、〔過量投与〕の項参照

<静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制>
脊髄・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。静脈血栓塞栓症を発症した患者が、硬膜外カテーテル留置中、もしくは脊髄・硬膜外麻酔又は腰椎穿刺後日の浅い場合は、本剤の投与を控えること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

<全効能共通>

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 臨床的に問題となる出血症状のある患者〔出血を助長するおそれがある。〕〔重要な基本的注意〕の項参照
- (3) 血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>腎不全(クレアチニンクリアランス(CLcr)15mL/min未満)の患者〔使用経験がない。〕

<静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制>重度の腎障害(CLcr 30mL/min未満)の患者〔使用経験が少ない。〕

効能又は効果

1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
2. 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

<静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制>

1) ショックや低血圧が遷延するような血行動態が不安定な肺血栓塞栓症患者又は血栓溶解剤の使用や肺塞栓摘出術が必要な肺血栓塞栓症患者における有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に対してヘパリンの代替療法として本剤を投与しないこと。2) 下大静脈フィルターが留置された患者における本剤の使用経験が少ないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。〔臨床成績〕の項参照

用法及び用量

1. 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制
通常、成人にはアピキサンとして1回5mgを1日2回経口投与する。
なお、年齢、体重、腎機能に応じて、アピキサンとして1回2.5mg 1日2回投与へ減量する。
2. 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制
通常、成人にはアピキサンとして1回10mgを1日2回、1日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

<非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制>
次の基準の2つ以上に該当する患者は、出血のリスクが高く、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、1回2.5mg 1日2回経口投与する。〔臨床成績〕の項参照

- ・80歳以上〔高齢者への投与〕の項参照
- ・体重60kg以下
- ・血清クレアチニン1.5mg/dL以上

<静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制>

(1) 特に静脈血栓塞栓症発症後の初期7日間の1回10mg 1日2回投与中は、出血のリスクに十分注意すること。(2) 本剤の投与期間については、症例ごとの静脈血栓塞栓症の再発リスク及び出血リスクを評価した上で決定し、漫然と継続投与しないこと。〔国内臨床試験において、本剤を6ヵ月以上投与した経験はない。〕

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
(1) 出血のリスクが高い患者(先天性あるいは後天性出血性疾患、活動性の潰瘍性消化管疾患、細菌性心内膜炎、血小板減少症、血小板疾患、活動性悪性腫瘍、出血性脳卒中の既往、コントロール不良の重度の高血圧症、脳・脊髄・眼科領域の最近の手術歴等を有する患者)〔出血の危

険性が増大するおそれがある。〕(2) 重度の肝障害のある患者〔使用経験がない。〕(3) 腎障害(非弁膜症性心房細動患者はCLcr 15~50mL/min、静脈血栓塞栓症患者はCLcr 30~50mL/min)のある患者〔出血の危険性が増大するおそれがある。〕(4) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照(5) 低体重の患者〔低体重の患者では出血の危険性が増大するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意
(1) 凝固能検査(プロトロンビン時間(PT)、国際標準化率(INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)等)は、本剤の抗凝固能をモニタリングする指標とはならないため、本剤投与中は出血や貧血等の徴候を十分に観察すること。また、必要に応じて、血算値(ヘモグロビン値)、便潜血等の検査を実施し、急激なヘモグロビン値や血圧の低下等の出血徴候を確認すること。臨床的に問題となる出血や貧血の徴候が認められた場合には、本剤の投与を中止し、出血の原因を確認すること。また、症状に応じて、適切な処置を行うこと。(2) 患者には、鼻出血、皮下出血、歯肉出血、血尿、咯血、吐血及び血便等、異常な出血の徴候が認められた場合、医師に連絡するよう指導すること。(3) 他の抗凝固剤と併用する場合には、出血の徴候を十分に観察しながら本剤を投与すること。〔相互作用〕の項参照(4) 抗血小板薬、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用療法を必要とする患者においては、出血リスクが増大することに注意すること。これらの薬剤と本剤の併用の可否については、本剤との併用を開始する前に、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。抗血小板薬2剤との併用時には、出血リスクが特に増大するおそれがあるため、本剤との併用についてはさらに慎重に検討し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、これらの薬剤と併用すること。〔相互作用〕の項参照(5) ビタミンK拮抗剤(ワルファリン)から本剤へ切り替える際には、ビタミンK拮抗剤の投与を中止し、PT-INRが非弁膜症性心房細動患者では2.0未満、静脈血栓塞栓症患者では治療域の下限未満となつてから本剤の投与を開始すること。(6) 本剤からビタミンK拮抗剤(ワルファリン)に切り替える際には、PT-INRが治療域の下限を越えるまでは、本剤とワルファリンを併用すること。(7) 他の抗凝固剤(注射剤)から本剤に切り替える場合、次回に投与を予定していた時間まで間隔を空けて、本剤の投与を開始すること。ただし、抗凝固剤(ヘパリン等)の持続静注から切り替える場合は、持続静注中止と同時に本剤の投与を開始すること。(8) 本剤から他の抗凝固剤(注射剤)へ切り替える場合は、次回に投与を予定していた時間まで間隔を空けて、切り替える薬剤の投与を開始すること。(9) 待機的手術又は侵襲的手技を実施する患者では、患者の出血リスクと血栓リスクに応じて、本剤の投与を一時的に中止すること。出血に関しては、止血剤又は出血が顕著なコントロール可能な手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも24時間以上の間隔を空けることが望ましい。また、出血に関して中〜高リスク又は臨床的に重要な出血を起こすおそれのある手術・侵襲的手技を実施する場合は、前回投与から少なくとも48時間以上の間隔を空けること。なお、必要に応じて代替療法(ヘパリン等)の使用を考慮すること。緊急を要する手術又は侵襲的手技を実施する患者では、緊急性と出血リスクが増大していることを十分に比較考慮すること。(10) 待機的手術、侵襲的手技等による抗凝固療法(本剤を含む)の一時的な中止は、塞栓症のリスクを増大させる。手術後は、患者の臨床状態に問題がなく出血がないことを確認してから、可及的速やかに再開すること。(11) 患者の判断で本剤の服用を中止することのないよう十分な服薬指導をすること。本剤を服用し忘れた場合には、気づいたときすぐに1回量を服用し、その後通常通り1日2回服用するよう指導すること。服用し忘れた場合でも一度に2回量を服用しないよう指導すること。

3. 相互作用
本剤は、主にCYP3A4/5によって代謝される。また、本剤はP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白(BCRP)の基質となる。〔薬物動態〕の項参照

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等: アゾール系抗真菌薬〔フルコナゾールを除く〕(イトラコナゾール、ボリコナゾール等)、HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル等)、マクロライド系抗菌薬(クラリスロマイシン、エリスロマイシン等)、フルコナゾール、ナプロキセン、ジルチアゼム、リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン、フェニバルビタール、セイヨウトチリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、血小板凝集抑制作用を有する薬剤(アスピリン、クロピドグレル硫酸塩、シロリマール、チロピジン塩酸塩、シロスタゾール、オザグレリナトリウム等)、抗凝固剤(ワルファリン、ヘパリン、ヘパリン誘導体、低分子ヘパリン、エノキサパリンナトリウム、フォンダパリナクストナリウム、ダビラトランエキシナートメタンサルホン酸塩、アルカトリン水和物等)、血栓溶解剤(ウロキナーゼ、tPA等)、非ステロイド性消炎鎮痛剤(ジクロフェナクナトリウム、ナプロキセン等)

4. 副作用
非弁膜症性心房細動患者を対象とした第3相国際共同試験(日本人335例を含む総投薬症例数18,140例)において、9,088例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は9,088例中2,524例(27.8%)であった。主な副作用は、鼻出血456例(5.0%)、血尿234例(2.6%)、痔瘻151例(1.7%)、血腫129例(1.4%)、貧血103例(1.1%)であった。日本人335例中160例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は45例(28.1%)であった。主な副作用は、鼻出血11例(6.9%)、皮下出血8例(5.0%)、結膜出血4例(2.5%)、痔瘻3例(1.9%)、皮下血腫3例(1.9%)、便潜血3例(1.9%)、血尿3例(1.9%)であった。非弁膜症性心房細動患者を対象とした国内第2相試験(総症例218例)では、143例に本剤が投与された。副作用が報告された症例は143例中34例(23.8%)であった。主な副作用は、鼻出血5例(3.5%)、尿中血腫性3例(2.1%)であった。(承認時)
静脈血栓塞栓症患者を対象とした国内第3相試験(総症例80例)では、40例に本剤が投与され、副作用が報告された症例は13例(32.5%)であった。主な副作用は、鼻出血3例(7.5%)であった。(効能追加承認時)

(1) 重大な副作用

1) 出血: 頭蓋内出血(頻度不明[※])、消化管出血(0.6%)、眼内出血(0.3%)等の出血があらわれることがある。2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。3) 間質性肺疾患(頻度不明[※]): 間質性肺疾患があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、呼吸器科専門医の投与等の適切な処置を行うこと。4) 肝機能障害(頻度不明[※]): AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 国際共同臨床試験において副作用として特定された事象のうち海外においてのみ認められた副作用、又は自発報告からの副作用を頻度不明として記載した。

承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※2017年4月改訂(第8版)

※2016年7月改訂

その他の使用上の注意につきましては、添付文書をご参照下さい。また、添付文書の改訂にご留意下さい。

製造販売元 **アストル・マイヤーズ スクイブ株式会社**

〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
資料請求先: メディカル情報部 TEL.0120-093-507

販売元 **ファイザー株式会社**

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
資料請求先: 製品情報センター

2017年11月作成
432JP17PR0114702/ELQ72F003H



VASCULAR

A Promise for Life

Making an Everlasting Impact on
Human Health for over 125 Years

血管系疾患治療分野のリーディングカンパニーとして、
心臓疾患と共に生きる人々の身体的、経済的負担の軽減をめざし、
健康の力で、人々のより良い人生を支えています。

アボットバスキュラー ジャパン株式会社

本社：〒108-6304 東京都港区三田3-5-27 住友不動産三田ツインビル西館 4F
Tel (03)4560-0780, Fax (03)4560-0781
製品の採用にあたりましては、添付文書をご確認のうえ適正使用にご協力をお願い申し上げます。
www.Vascular.Abbott/jp

©2018 Abbott. All rights reserved. (APJ00000117 JPN-Rev.A)



Novartis Pharma K.K.

新しい発想で医療に貢献します

ノバルティスのミッションは、より充実した、
すこやかな毎日のために、新しい発想で医療に貢献することです。
イノベーションを推進することで、
治療法が確立されていない疾患にも積極的に取り組み、
新薬をより多くの患者さんにお届けします。

 NOVARTIS

ノバルティス ファーマ株式会社

<http://www.novartis.co.jp/>



2型糖尿病治療に、新たな一歩。

日本の2型糖尿病患者さんに1日1回で優れた効果を。
ヒトGLP-1アナログ製剤、ビクトーザ®

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合

効能又は効果

2型糖尿病

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも副腎機能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

用法及び用量

通常、成人には、リラグチド(遺伝子組換え)として、0.9mgを1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日0.9mgを超えないこと。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤は、1日1回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。
- (2) 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。本剤0.9mgで良好な忍容性が得られない患者には、0.6mgへの減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。1～2日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、0.9mgの投与を再開できる。

使用上の注意(抗弁)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者(「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照)
- (2) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者(「4. 副作用」の項参照)
- (3) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者(「薬物動態」の項参照)
- (4) 高齢者(「5. 高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照)
- (5) 脾臓の既往歴のある患者(「4. 副作用」の項参照)
- (6) 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者
- (7) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- (8) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- (9) 激しい筋肉運動
- (10) 過度のアルコール摂取

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。(2) 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。(3) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4か月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。(4) 投与の経路中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。(5) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独の場合より高くなるおそれがあるので、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、ス

ヒトGLP-1アナログ注射液

薬価基準収載

ビクトーザ® 皮下注18mg

【製剤】 処方箋医薬品(注射・錠剤等の処方箋により使用すること)

リラグチド(遺伝子組換え)

ルボニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。(「3. 相互作用」、「4. 副作用」、「臨床成績」の項参照) (6) 急性脾炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性脾炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。(「4. 副作用」の項参照) (7) 胃腸障害が発現した場合、急性脾炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。(「4. 副作用」の項参照) (8) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。(「10. その他の注意」の項参照) (9) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与する際には注意すること。(10) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。1) 投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。2) すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。3) 添付されている使用説明書を必ず読むよう指導すること。(11) 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること 糖尿病用薬: ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、チアソリジン系薬剤、DPP-4阻害剤、SGLT2阻害剤、インスリン製剤等

4. 副作用

国内において実施された臨床試験において、総症例1,002例中、本剤との関連性が疑われる副作用(臨床検査値異常を含む)が379例699件(発現症例率37.8%)認められた。このうち主なものは便秘85例95件(発現症例率8.5%)及び悪心63例74件(発現症例率6.3%)であった。(効能又は効果の一変承認時) (1) 重大な副作用 1) 低血糖(頻度不明): 低血糖及び低血糖症状(脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、眩暈、知覚異常等)があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用した場合には、多く発現することが報告されている(「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「臨床成績」の項参照)。また、重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。2) 脾炎(頻度不明): 急性脾炎があらわれることがあるので、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性脾炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なお海外にて、非常にまれであるが壊壊性脾炎の報告がある。(「2. 重要な基本的注意」の項参照) 3) 腸閉塞(頻度不明): 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「1. 慎重投与」の項参照)

■その他の使用上の注意については、添付文書をご参照ください。



changing
diabetes®

ノボ ノルディスクは、糖尿病の克服をめざし、患者さんのQOL向上に貢献します。健全な企業活動を通じ、糖尿病をとりまく環境の改善に取り組みます。

製造販売元(資料請求先)

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

VICTOZA®



© Cultura RM Exclusive / Edwin Jimenez / Getty Images

Empowering Life

サノフィは、ヘルスジャーニー・パートナーとして、
私たちを必要とする人々に寄り添い支えます。



SANOFI

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号 東京オペラシティタワー www.sanofi.co.jp

あす 明日の鼓動

Innovation for Lifetime Care

すこやかな鼓動のリズムを、
今日も、そして明日も。



PATIENT ACCESS

Reveal LINQ™

低頻度の不整脈を
最大3年間の継続的な心臓モニタリングで
検出サポートします。

THERAPY

Micra™

VVIRペースメーカーに求められる機能を備えた
本邦初のリードレスペースメーカーです。

Claria MRI™

今まで気がつきようがなかった問題を明らかにし、
ペースングを「EFFECTIVE」にすることに挑戦します。

PATIENT CARE

Simple Scan

幅広い製品ラインアップで共通する
シンプルな撮像条件で
1.5&3T MRIフルスキャンを提供します。

日本メドトロニック株式会社
CRHF 事業部 108-0075 東京都港区港南 1-2-70

medtronic.co.jp

Medtronic
Further. Together

販売名/医療機器承認番号 メドトロニック Reveal LINQ / 22800BZX00111000 メドトロニック Advisia MRI / 22400BZX00131000 Visia AF MRI ICD シリーズ / 22800BZX00304000 Evera MRI ICD シリーズ / 22600BZX00404000
Claria MRI CRT-D シリーズ / 22900BZX00362000 Micra 経カテーテルペースングシステム / 22900BZX00047000



MIRCERA[®]
epoetin beta pegol

持続型赤血球造血刺激因子製剤

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^注 薬価基準収載

ミルセラ[®] 注シリンジ 25 μ g、50 μ g、75 μ g、
100 μ g、150 μ g、200 μ g、250 μ g

MIRCERA[®] Injection Syringe 25 μ g, 50 μ g, 75 μ g, 100 μ g, 150 μ g, 200 μ g, 250 μ g

エポエチンベータペゴル(遺伝子組換え)注

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照下さい。

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

(資料請求先) メディカルインフォメーション部
TEL.0120-189706 FAX.0120-189705

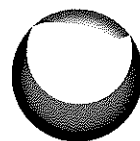
ロシュ グループ

2018年2月作成

サイエンスが進歩し続けるのは、
考え続ける人がいるから。
わかったこと。わからないこと。
その果てなき積み重ねで、答えに近づいていく。
がんや血栓の治療薬も、例外ではありません。
第一三共が積み重ねてきた知恵に、
新しい切り口を日々加えていく。
そうして生まれるイノベーションの先に、
希望という名のゴールがあると信じて。

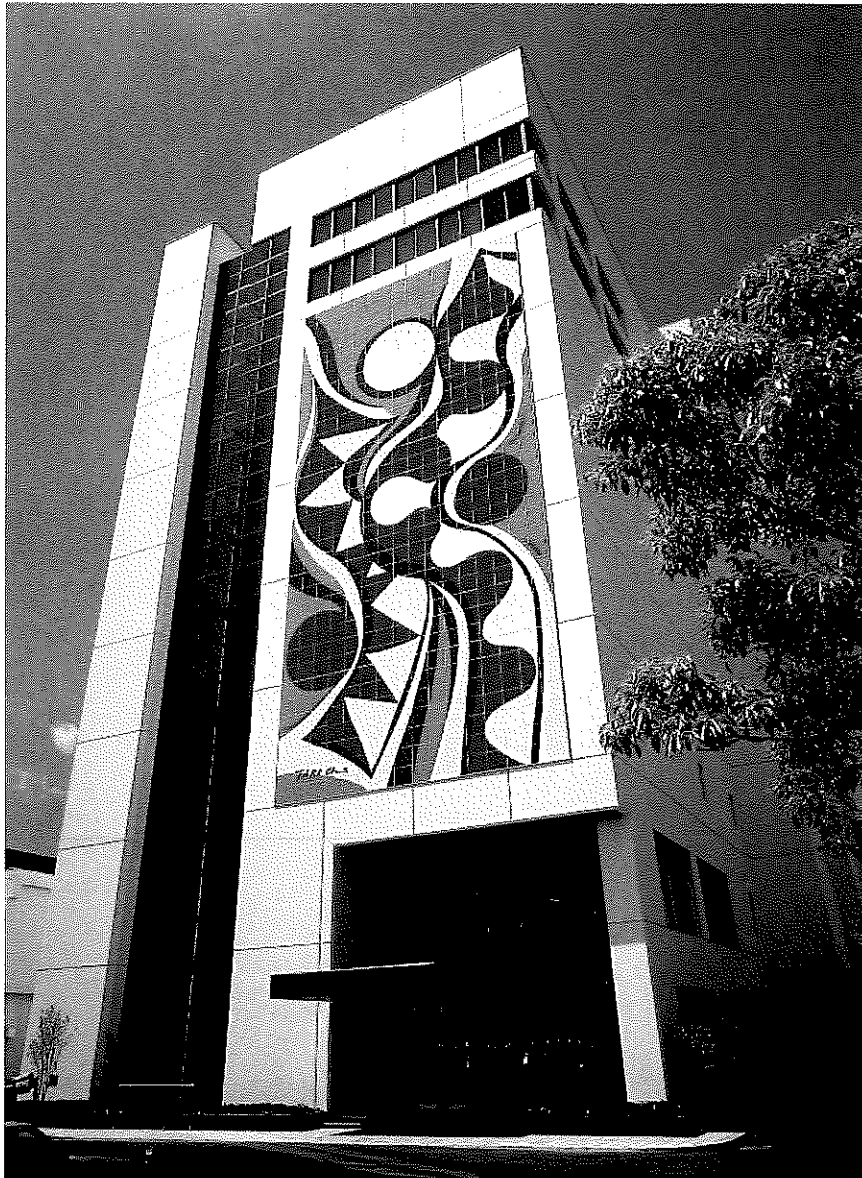


イノベーションに情熱を。
ひとに思いやりを。



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社



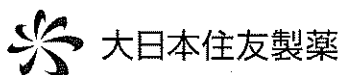
大塚製薬株式会社
徳島研究所 (Hi-Zタワー)
岡本太郎画伯
「いのち踊る」瀬戸内寂聴命名

Otsuka-people creating new products
for better health worldwide



Otsuka

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9



大日本住友製薬

α -ガラクトシダーゼ酵素製剤 薬価基準収載
生物由来製品・劇薬・処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

リプレガル[®] 点滴静注用 **3.5mg**
REPLAGAL[®] 注射用アガルシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)
agalsidase alfa

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む
使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)

大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間/月~金 9:00~17:30(祝・祭日を除く)
【医療情報サイト】<https://ds-pharma.jp/>

提携

Shire

2017.3作成

Quality of Life

TEIJIN

Human Chemistry, Human Solutions

患者さんの健やかな笑顔のために。

一人でも多くの方が
生きることを前向きにとらえ、
しあわせを感じられるように。

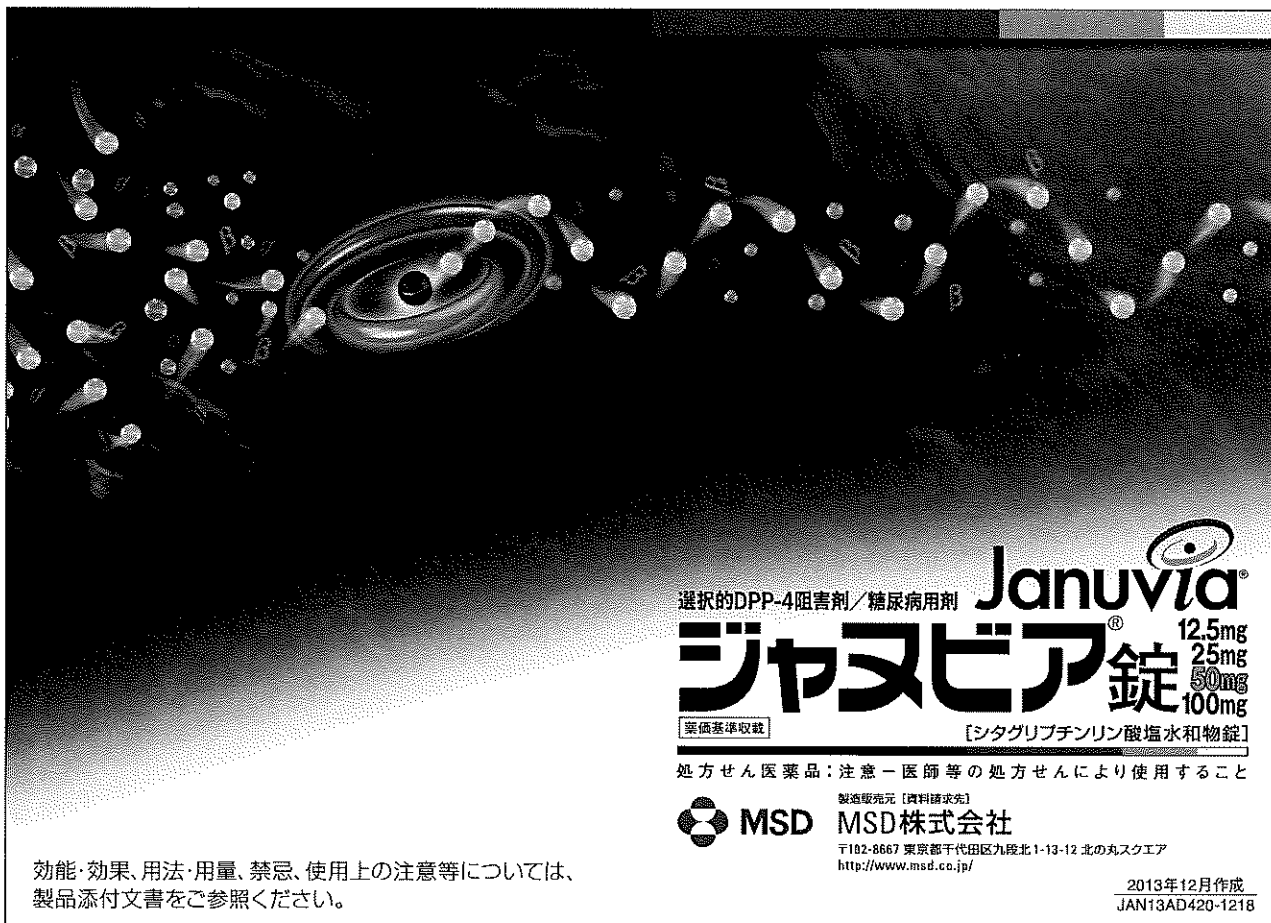
帝人ファーマ株式会社

〒100-8585

東京都千代田区霞が関3-2-1
(電が関コモンゲート西館)


<http://www.teijin-pharma.co.jp/>





選択的DPP-4阻害剤／糖尿病用剤 **Januvia®**
ジャヌビア錠 12.5mg 25mg 50mg 100mg
薬価基準収載 〔シタグリプチンリン酸塩水和物錠〕

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

 **MSD** **MSD株式会社**
製造販売元〔資料請求先〕
 〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>

効能・効果、用法・用量、禁忌、使用上の注意等については、
 製品添付文書をご参照ください。

2013年12月作成
 JAN13AD420-1218



劇薬・処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
エンドセリン受容体拮抗薬 薬価基準収載
オプスミット®錠10mg
 一般名：マシテンタン／Macitentan

●「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

 **ACTELION**
A JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANY OF JANSSEN-CILAG

製造販売元
 アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン 株式会社
 〒107-6235 東京都港区赤坂9-7-1 ミッドタウン・タワー
 【お問い合わせ先】DIセンター TEL:0120-056-155

 **日本新薬株式会社**
販売提携先
 〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

2017年9月作成

IMS イムノサイエンス株式会社

〒060-0005 札幌市中央区北5条西21丁目1番3号
TEL:011-621-4185 FAX:011-621-4218
URL: <http://www.imuno.co.jp/> e-mail: info@imuno.co.jp

免疫化学用試薬・細胞生物学用試薬・分子生物学用試薬・生化学用試薬・一般試薬●臨床検査薬●免疫用機器・理化学用機器・遺伝子用機器

医療と科学の進歩とともに 私たちは最前線分野の最良のパートナーであり続けたいと考えています

取引先メーカー

アクティブ・モティフ(株) アジレント・テクノロジー(株) アトー(株) (株)アナリティクイエナジャパン (株)アプロサイエンス
アフィメトリクス・ジャパン(株) アブカム(株) (株)医学生物学研究所 イルミナ(株) インテグレートDNAテクノロジー(株)
エア・ブラウン(株) エッセンバイオサイエンス(株) (株)エル・エム・エス (株)エル・イー・テクノロジー ノベルサイエンス(株)
(株)オンチップ・バイオテクノロジー(株)キアゲン (株)キーエンス 久保田商事(株) (株)グライナー・ジャパン 国際金属薬品(株)
コーニング・インターナショナル(株) 五稜化薬(株) (株)札幌総合病理研究所 ザルトリウス・ジャパン(株) (株)三商 シスバイオ(株)
サーモフィッシュサイエンティフィック(株) ザルスタット(株) GEヘルスケア・ジャパン(株) CST ジャパン(株) シスメックス(株)
ザルトリウス・ステディム・ジャパン(株) 純正化学(株) 生化学工業(株) (株)生体分子計測研究所 スペクトリス(株) タイテック(株)
タカラバイオ(株) (株)ダルトンテカンジャパン(株) トミーデジタルバイオロジー(株) ナカライテスク(株) ニッコー・ハンセン(株)
日本フリーザー(株) (株)ニコンインステック (株)ニチレイバイオサイエンス 日本ベクトン・ディッキンソン(株) フィルジェン(株)
(株)日本医化器械製作所 日本ジェネティクス(株) バイオ・ラッドラボラトリーズ(株) パーキンエルマー・ジャパン(株) フナコシ(株)
ブルカー・ダルトニクス(株) プロメガ(株) ベイバイオサイエンス(株) (株)ペプチド研究所 モレキュラーデバイス ジャパン(株)
(株)ペリタス 北海道システムサイエンス(株) ミルテニーバイオテック(株) (株)ミュービッド メルク(株) (株)モルフォテクノロジー
(株)免疫生物研究所 ヤマサ醤油(株) ユーロフィンジェノミクス(株) ライカマイクロシステムズ(株) ワケンビーテック(株)
ライフテクノロジー・ジャパン(株) ロシュ・ダイアグノスティクス(株) (株)リプロセル (株)ロンザジャパン ワトソン(株)



タケダから、世界中の人々へ。より健やかで輝かしい明日を。

Better Health, Brighter Future

一人でも多くの人に、かけがえのない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに答えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。



武田薬品工業株式会社

www.takeda.co.jp



NO BORDER

いままでの常識を超えて。国境や人種や時間を超えて。
そして、じぶんの限界を超えて。
世界のあらゆるメディカルニーズに応え。
患者さんやご家族の未来を輝かせたい。
私たちは今日も、新薬開発に挑んでいます。

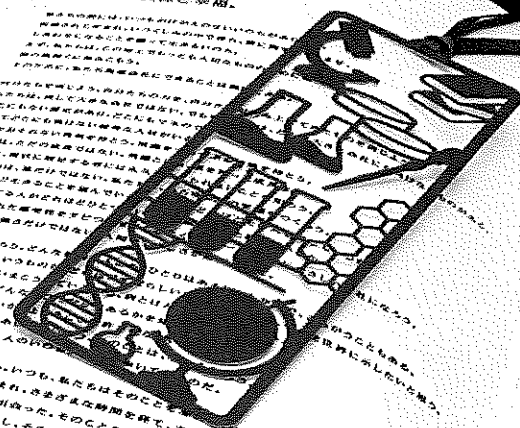
すべてを超えて くすりの未来へ

健康未来、創ります
日本新薬

たった一度の
いのちと
歩く。

私たちの志

ここに在る責任と幸福。

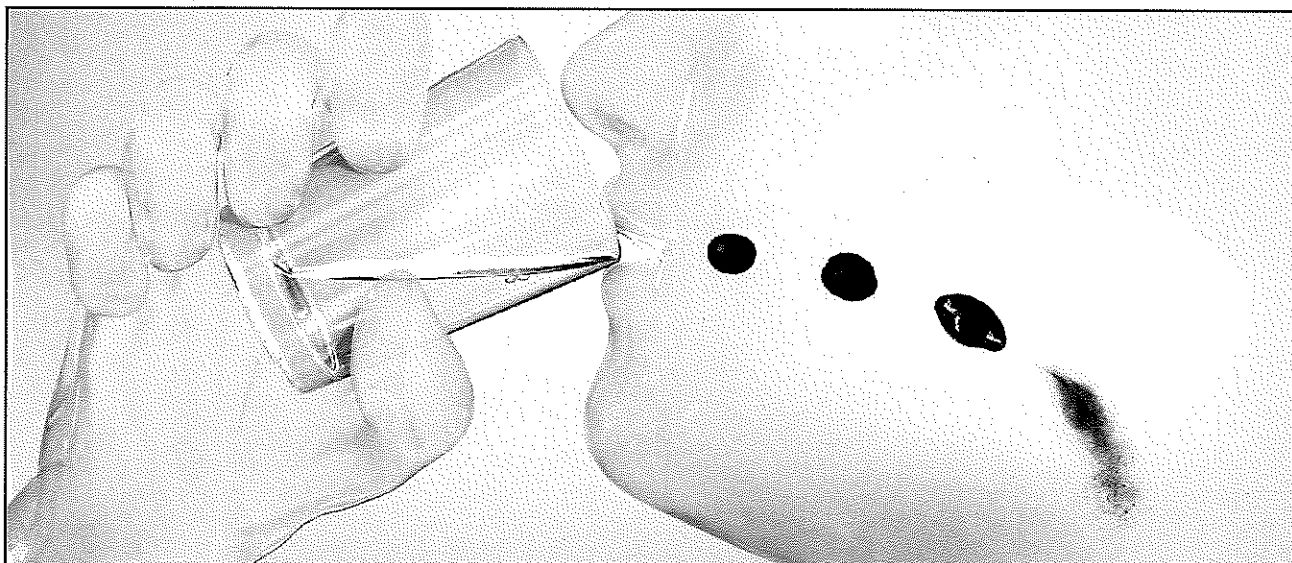


たった一度の、いのちと歩く。

KYOWA KIRIN

私たちの志 検索

2015年12月作成



慢性腎不全用剤

クレメジン® カプセル200mg
細粒分包2g
速崩錠500mg
KREMEZIN® Capsules 200mg, Fine Granules 2g, Tablets 500mg

薬価基準収載

速崩錠
新発売

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元

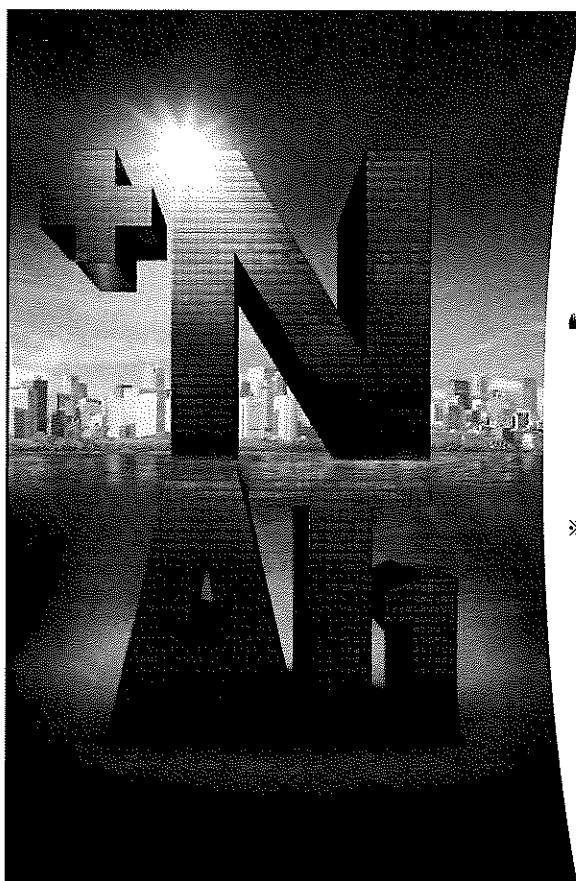
株式会社クレハ
東京都新宿区百人町 3-26-2



販売元（資料請求先）

田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3-2-10

2018年1月作成



選択的AT₂受容体ブロッカー／持続性Ca拮抗薬合剤 処方箋医薬品^{※1}

アテディオ®配合錠

バルサルタン／シルニジピン配合錠

ATEDIO® Combination Tab. 薬価基準収載

注）注意→医師等の処方箋により使用すること

※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細は添付文書をご参照ください。

販売＜資料請求先＞



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 0120-189-522（くすり相談窓口）



製造販売元

EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

2017年12月作成（N6）

PHILIPS

Dream Family

「変わりたい」その気持ちを、 あしたへつなげるDream Family

Dream Familyは活力に満ちた生活を目指す患者さんの、
陽圧呼吸療法に自ら取り組む気持ちをサポートします。
There's always a way to make life better.

innovation  you



ドリームステーション



ドリームマッパー



ドリームウェア
ネーザルマスク



アリスNightOne

製造販売元 **フィリップス・レスピロニクス合同会社**

本社 〒108-8507 東京都港区港南二丁目13番37号フィリップスビル www.philips.co.jp/healthcare

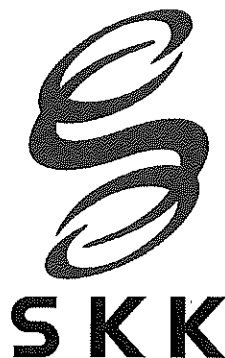
お問い合わせは地域の営業所・出張所・駐在まで

札幌営業所 〒060-0032 札幌市中央区北2条東11丁目23-7 Tel.011-252-1230

記載されている商標・登録商標は、Philips、Respironics、またはその子会社の所有または登録商標です。 © 2016 Philips Respironics GK

販売名: ドリームステーション Auto
医療機器承認番号: 22800BZX00007000
販売名: ドリームステーション Pro
医療機器承認番号: 22800BZX00314000
販売名: ドリームステーション BiPAP Auto
医療機器承認番号: 22800BZX00348000
販売名: ドリームウェアネーザルマスク
医療機器承認番号: H81X00022000105
販売名: アリスNightOne
医療機器承認番号: 228AABZX00030000

人にやさしい“くすり”を世界の人びとに



株式会社 三和化学研究所

本社/名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

●ホームページ <http://www.skk-net.com/>

Today Astellas is working to meet unmet medical needs.

All around the world there are diseases
for which no medicine has been developed.

Such unmet medical needs are the
battleground of Astellas.

Our mission is to change tomorrow
for millions of lives, one drug at a time.



www.astellas.com/en/

Changing tomorrow



astellas

Astellas Pharma Inc.



5th INTERNATIONAL SYMPOSIUM NEW FRONTIERS in CARDIOVASCULAR RESEARCH

June 22-24, 2018

Venue :

Hokkaido University Conference Hall
SAPPORO, JAPAN

Organizing Committee :

Tetsuji Miura (Sapporo Medical University, Japan)

Derek Hausenloy (Duke-NUS Medical School, Singapore-UK)

Hector A. Cabrera-Fuentes (Justus-Liebig-Universität Giessen, Germany)

Klaus T. Preissner (Justus-Liebig-Universität Giessen, Germany)