



Translational Cardiology



—基礎から臨床へ—

循環器疾患の精密医療を目指す Translational Cardiology

野村征太郎

東京大学医学部附属病院 循環器内科

はじめに

昨年1年間、雑誌「心臓」のHEART's Columnでは、デジタル循環器学を題材に幅広い最新の知見をお届けしてきました。編集委員会で次のテーマを考えていた時、これからは基礎研究の知見を臨床に活かす視点での連載が良いのではないかという意見が出て、Translational Cardiology(基礎から臨床へ)という連載を今月からスタートすることとなりました。わが国では、臨床経験が豊富な臨床医が循環器疾患の基礎研究を行っていることが多く、臨床現場で生じる疑問を解くような基礎研究が実施されているため、そのような基礎研究で得られた知見を臨床に展開するチャンスが目の前に広がっています。本連載の内容を、読者の皆さまの日常診療や臨床研究に発展させていただければ嬉しく思います。

1. Translational Cardiology による
精密医療の実現

循環器疾患は、がんと並んで世界中で多くの人の命を脅かしており、わが国もその例外ではありません。2016年には世界中で1700万人の人が循環器疾患で命を失っており、がんの900万人を大きく上回っています。循環器疾患に対して、多彩な形態・画像診断技術、 β 遮断薬・ACE阻害薬・SGLT2阻害薬といった治療薬、補助人工心臓のようなデバイスなどが発展して多くの患者を救えるようになりましたが、それでも循環器疾患、特に心不全患者は減

るところか、これから今後も増え続けると予想されており、2030年には心不全患者は130万人に達すると推計されています¹⁾。

これまでの医学研究では、似たような病態をもつ大多数の集団に対するエビデンスが創出され、集団に対する画一的な治療法が確立してきました。今後は、これまでひとまとめに扱ってきた疾患概念を詳細に紐解いて、疾患発症に関する分子機序のレベルで患者を層別化し、精密医療を実現することが求められています。2015年1月に第44代アメリカ合衆国大統領のバラク・オバマが一般教書演説においてPrecision medicine(精密医療)の重要性を訴えたことをきっかけに、がんの分野では遺伝子パネル検査が実装され、一般臨床で精密医療が実践されるようになりました。がんの発症はゲノム変異で説明できる部分が大きいと、精密医療という出口が近かったのかもしれませんが。

一方で、循環器疾患においては、環境要因(高血圧・脂質異常症・糖尿病・喫煙など)と遺伝要因(ゲノムDNAに書き込まれた遺伝情報)の両者による影響を統合した病態に切り込まないと、疾患発症に関する詳細な分子機序に辿り着くことができないでしょう。さらに循環器疾患の発症には、心臓・血管だけでなく全身臓器との連関が関わっており、各臓器に存在するあらゆる細胞・分子が複雑に絡む疾患発症メカニズムを詳細に把握することが必要です。私たち循環器診療に携わる者にとって、今、循環器疾患に対する既存の概念を大きく変革し、循環器疾患においても精密医療を実現することが求められて



いると言えます。

その動きを後押しするように、2019年12月に脳卒中・循環器病対策基本法が施行されました。がん対策基本法によってがん医療が大きく進展したように、今後、循環器医療を大きく変えるチャンスだと思えます。

精密医療とは、個々の患者の疾患発症・病態の分子機序を明らかにして、最適な治療を提供するものです²⁾。これまでの画一的な治療から脱却して精密医療を実現するためには、自分の目の前の患者はなぜこの疾患を発症したのか？疾患発症に至るにはどのような分子機序が関係しているか？この患者の現在のステージはどの程度なのか？それに基づいてどういった治療を組み立てるべきなのか？といったことを常に考えながら診療にあたる必要があります。そのためには、循環器診療に関わるあらゆる職種の人たち(医師・看護師・カウンセラー・検査技師など)が、循環器疾患の根底をなす循環器学の基盤を知っておく必要があるでしょう。循環器疾患の発症に関係する分子や細胞、それらの働きを知った上で初めて、目の前の患者で何が起きているかを考えることができるようになります。

本連載では、循環器診療に深く携わっているあらゆる職種の方々を対象として、精密医療につながる

Translational Cardiology の基本的なコンセプトをお伝えしたいと思っています。

2. 精密医療における基本コンセプト

精密医療の基本は、分子のレベルで患者の病態を理解することにあります。生きている個体は、DNA・RNA・タンパク質といった分子により構成されています。そのため、DNAからRNAが読み出され、RNAからタンパク質が作られる、というセントラルドグマを意識することが精密医療の理解・実践における第一歩となります。すなわち、精密医療において重要な概念のひとつは、「セントラルドグマに基づいた分子創出の原理」です。

DNAに変異(塩基配列に違いが生じること)がある場合、その部分を読み出されて作られるRNAやタンパク質に異常が生じる可能性があります。これが疾患発症における遺伝要因となります。一方で、DNAに変異は入らずとも、様々な要因によって、読み出されるRNAや作られるタンパク質の量が変化して病態を形成することがあります。これが疾患発症における環境要因の影響と言えます。これらを組み合わせて病態を理解していくのが、精密医療の基本コンセプトです(図1)。

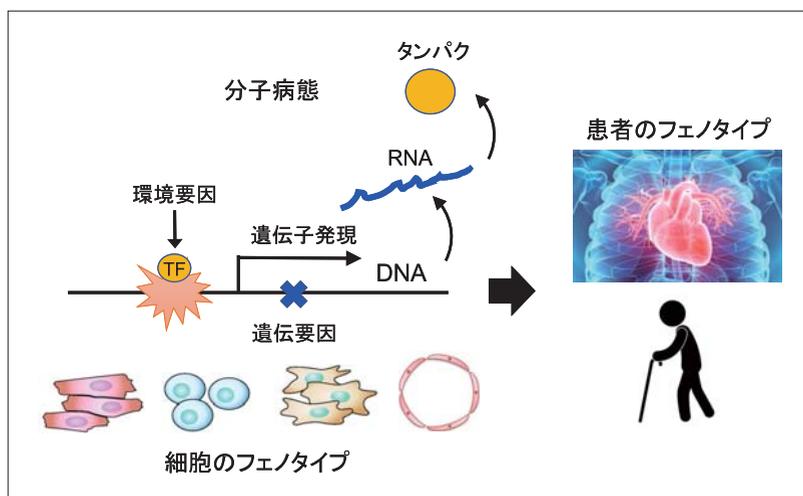


図1 精密医療における基本コンセプト

例えば、乳がんは、HER2・エストロゲン受容体・Ki67(増殖細胞で増える)と呼ばれるタンパク質の量を組織免疫化学染色法で決定してサブタイプを分類し(環境要因の影響)、BRCA1/2 遺伝子の変異によってPARP 阻害薬の適応を決定する(遺伝要因の影響)という精密医療が確立しています。循環器疾患においても、このように遺伝要因と環境要因によって分子のレベルで層別化して治療方針を決定することが求められています。

精密医療を理解する上で、「セントラルドグマに基づいた分子創出の原理」に続いて重要な概念は、「遺伝子・分子・細胞・臓器が関連した生命システム構造の原理」です。DNA 上の遺伝子を読み出されてRNA・タンパク質などの分子が生み出され、分子が連携してひとつの機能を持ち、生命としての最小機能単位である細胞を形作ります。そして細胞は連携して臓器を構成し、個体の生命システムの一部を担うこととなります(図2)。例えば、心筋細胞は線維芽細胞や血管内皮細胞などと連携して心臓を構成し、その心臓は精密に張り巡らされた血管を介して全身に十分な血液を循環させるという循環器臓器としての役割を果たすことができます。この生命システムは非常に頑強であり、外部から多少の影響があっても基本的な構造を維持することができます。

(生命システムのロバストネスと言います)。しかしながら、遺伝子の決定的な変異や病的シグナルの長期的な活性化などによって、システム構造は破綻して変化してしまいます。これが疾患発症状態と言えます。また疾患の段階によってシステム構造は刻々と変わっていきます。すなわち、個々の患者のシステム構造を掴むことが精密医療の理解・実践において鍵となると言えます。

まとめると、精密医療における基本コンセプトは(1)セントラルドグマを意識した分子創出の原理、(2)遺伝子・分子・細胞・臓器が関連した生命システム構造の原理、であり、この2つを理解することによって、基礎から臨床へつながる Translational Cardiology が花開くでしょう。

3. 心筋症・心不全の精密医療につながる基礎的知見

ここからは、心不全の主要な遺伝要因となっている心筋症にフォーカスして、基礎研究で得られた知見がいかに関臨床に応用されうるかを考えていきます。心筋症のような rare disease は、「影響力の強い遺伝子変異」によって疾患発症が制御されていると考えられています。1990年に肥大型心筋症の家系の

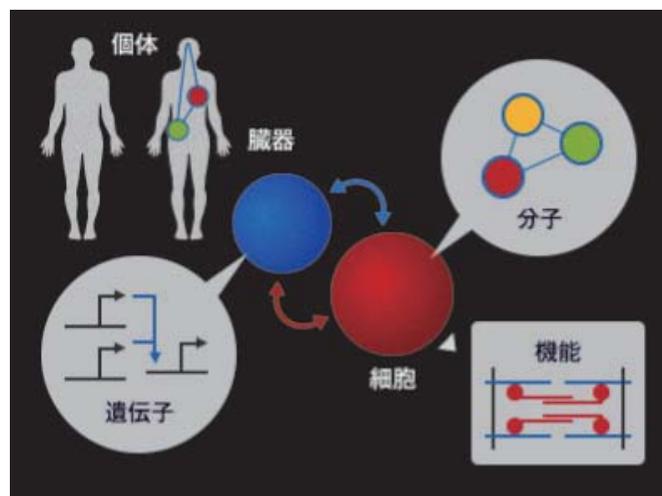


図2 遺伝子・分子・細胞・臓器が関連した生命システム構造

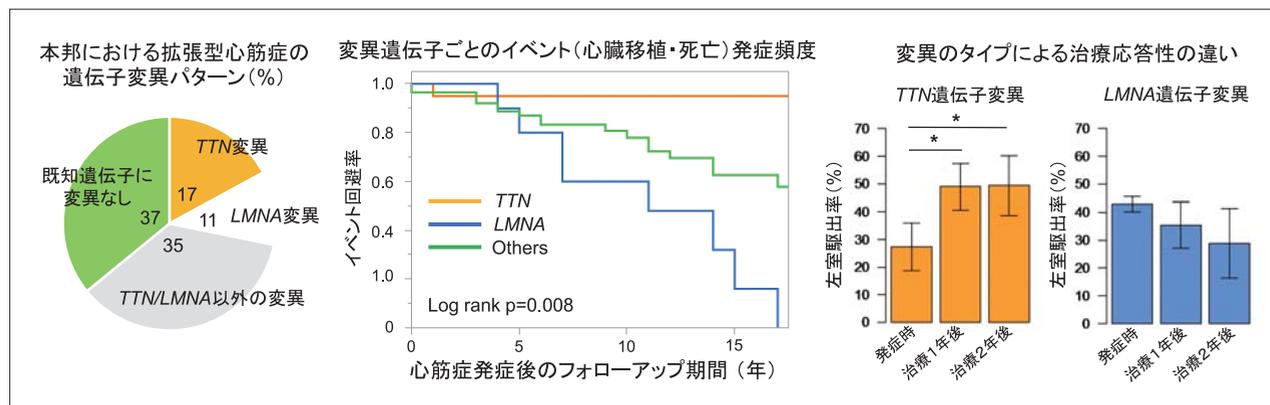


図3 拡張型心筋症における遺伝子変異と臨床的表現型の関係性

ゲノム解析により心筋ミオシン重鎖 *MYH7* 遺伝子 (β ミオシンタンパクをコード) のミスセンス変異 (403 番目のアルギニン残基がグルタミン残基に置換する変異) が原因遺伝子であると報告され³⁾, それから多くの原因遺伝子変異が同定されてきました⁴⁾.

我々も本邦の 500 人以上の心筋症患者を対象に, 心筋症の原因として知られている 100 種類程度の遺伝子の全遺伝子領域のゲノム解析を行いました⁴⁾. その結果, 肥大型心筋症において *MYBPC3* 遺伝子もしくは *MYH7* 遺伝子の変異を半数程度の症例で認めました. すなわち, これらの遺伝子変異の存在を肥大型心筋症の診断的根拠にすることが可能と考えられます. 遺伝性肥大型心筋症の診断をつけることにより, 二次性心筋症との鑑別がただでなく, 肥大型心筋症特有の致死性不整脈の出現や拡張相への移行にも注意を払う必要性を考慮することができます. 2019 年 3 月に改訂された心筋症診療ガイドラインにおいても, 肥大型心筋症が疑われる患者に対する遺伝カウンセリングおよび遺伝学的検査による確定診断を推奨レベル I としています⁵⁾.

さらに拡張型心筋症においては, *TTN* 遺伝子の短縮型変異(ナンセンス変異やフレームシフト変異などにより正常の遺伝子が途中で途絶される変異)と *LMNA* 遺伝子の変異により拡張型心筋症の 3 割程度の発症を説明できることがわかりました⁴⁾. また遺伝子変異と臨床経過の統合解析を行ったとこ

ろ, *TTN* 遺伝子変異の患者は内科的治療による左室リバースリモデリングを起こしやすく臨床的予後が良いのに対して, *LMNA* 遺伝子変異の患者は左室リバースリモデリングを起こすことはほとんどなく, 致死的不整脈や左室補助人工心臓植込み・心臓移植・死亡といったイベントを起こす傾向にあることがわかりました(図 3). 心筋症診療ガイドラインにおいても, *LMNA* 変異の検出は推奨レベル I, *TTN* 変異の検出は推奨レベル II a という位置付けとなっています⁵⁾. ヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは, 早期に同定した *LMNA* 変異症例では積極的に ICD 埋め込みを行うことが推奨レベル II a となっており⁶⁾, 本邦でも *LMNA* 変異陽性例では, ①非持続性心室頻拍, ②左室駆出率 < 45%, ③男性, ④非ミスセンス変異のいずれかの危険因子を(特に 2 つ以上)併せ持つ症例には ICD 適応を検討することと記載されています.

一方で, 既知の原因遺伝子の変異だけでは半数程度の心筋症症例しか原因変異を同定できておらず, 未知の原因遺伝子変異を明らかにすることも重要となります. 我々は, 既知の原因遺伝子に変異を認めない家族性の拡張型心筋症症例に対して全遺伝子領域を対象としたゲノム解析を行い, *MYLK3* 遺伝子というミオシン軽鎖のリン酸化を制御するキナーゼ遺伝子が拡張型心筋症の原因であることを明らかにしました⁷⁾. このような新規の原因遺伝子の同定は,

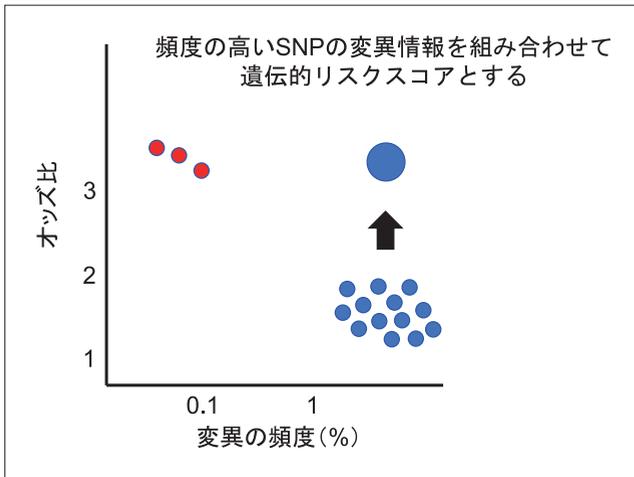


図4 ポリジェニック・リスクスコアの考え方

一般的に頻度の高いSNPは単独では疾患発症に寄与せず(つまりオッズ比は低い)、頻度の低いレアバリエントの中には単独で疾患発症を誘導するオッズ比の高いものがある。しかし、頻度の高いSNPの変異情報を組み合わせて、個人の遺伝的リスクスコアとすることができる。

遺伝子検査による診断率向上のために重要であるだけでなく、心筋症発症メカニズムの解明・新規治療法開発のためにも重要となります。MYLK3 遺伝子の異常により心筋症を発症するという科学的根拠は、MYLK3 タンパクが作用する「ミオシン軽鎖のリン酸化」を調節することで心筋症や心不全の治療につながる可能性があることを意味しているからです。

また、この一連の心筋症ゲノム解析より、心筋症は単一の遺伝子変異によって病態が規定されているわけではなく、複数の遺伝子変異の影響が病態を規定している可能性を見出すことができます。我々が同定した MYLK3 遺伝子変異を持つ家系を例にとって説明すると、MYLK3 変異のみを持つ母は40歳代になって心筋症を発症しましたが、その2人の子供は1歳になる前に心筋症を発症しました⁷⁾。その原因を追求するために全遺伝子を対象としたゲノム解析を行ったところ、子供たちは父から受け継いだ FLNC 遺伝子のナンセンス変異を有していることがわかりました。この FLNC 遺伝子は心筋症の原因遺伝子として報告されていますが⁸⁾、父はこの遺伝子のナンセンス変異を持ちながらも心筋症を発症していないことを考えると、このナンセンス変異は単独では心筋症を発症しないが、MYLK3 変異と組み合わせることで心筋症病態を増悪させる作用があると考えられました。

最近、この概念をさらに広げる重要なエビデンスが報告されました。これまで心筋症は頻度の低い稀な変異で疾患が規定されると考えられてきましたが、肥大型心筋症・拡張型心筋症ともに、頻度の高い一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphism; SNP)の組み合わせによって発症が規定されていること、既知遺伝子に変異を持たない症例においてSNPの組み合わせによる疾患発症の寄与が大きいということがわかってきました。SNPの組み合わせはポリジェニック・リスクスコアとして個人ごとに算出することが可能であり(図4)、個人のレベルで心筋症、さらには心不全の発症リスクを計算することができるようになったのです^{9,10)}。

このような遺伝子変異の組み合わせだけでなく、遺伝要因と環境要因の2ヒットによる発症機序も明らかとなっています。アルコール性心筋症・産褥性心筋症・抗がん剤関連心筋症のゲノム解析が行われ、いずれにおいても、拡張型心筋症において最も頻度の高い TTN 遺伝子の短縮型変異が、これらの心筋症発症の重要な遺伝要因であることが判明しました^{11~13)}。実は、この TTN 遺伝子の短縮型変異は健常者のコホートにおいても1%程度の頻度で認められるのです¹⁴⁾。この変異をもつヒトの心臓をMRIで詳細に解析すると、軽度の収縮低下を伴ったりモデリングを起こしており¹⁵⁾、この変異の存在は心房

細動や心不全などのリスクになることも知られており^{16,17)}、明確な心臓機能障害を呈してはいないものの、健常とは異なる表現型につながる遺伝型と考えられます。将来的にゲノム解析が一般的となり健康診断レベルで *TTN* 変異を検出できるようになると、心臓疾患を発症しやすい遺伝要因として同定され、将来的な心臓疾患発症を予防するための措置を予めとることができるでしょう。

4. 心筋症・心不全において基礎的知見から治療法開発につながった例

心筋症が遺伝子変異を原因として発症することが明らかとなり、その変異ごとの心筋症発症機序を解明することが重要な課題となったことで、患者由来 iPS 細胞・変異誘導マウス・患者組織を用いた解析が発展してきました。

MYBPC3 遺伝子は肥大型心筋症の主要な原因遺伝子であり心筋ミオシン結合蛋白 C をコードしています。Toepfer らは、*MYBPC3* 遺伝子の短縮型変異をマウスに誘導し、単離した心筋細胞の機能を解析しました¹⁸⁾。その結果、*MYBPC3* 短縮型変異をもつ心筋細胞は過収縮および弛緩不全を起こしていること、*MYK-461* という心筋特異的 ATPase 阻害薬¹⁹⁾の投与により、心筋機能が回復することがわかりました。この化合物は *Mavacamten* と名付けられ、有症状の閉塞性肥大型心筋症 (NYHA 分類 II・III かつ左室流出路圧較差 50 mmHg 以上) に対する効果を評価した多施設臨床研究の結果、運動耐容能・運動後圧較差、NYHA 分類および健康状態を改善することが示されました²⁰⁾。その背景には、ATP を消費しながらサルコメア収縮を制御するミオシンの構造変化が重要であり、変異によって生じるミオシン構造変化の程度が心不全や不整脈の発症と関係していることがわかっています²¹⁾。

収縮障害に対しては、心筋細胞の収縮能を制御するサルコメアの機能をコントロールする治療法も開発されてきています。これまで cyclic AMP シグナ

ルを介してサルコメアを制御しようとする薬剤が出てきましたが、細胞内カルシウム濃度上昇・酸素消費の亢進・心拍数の増加などが惹起され、結果的に死亡率が向上することとなりました。しかしながら、*Omecamtiv Mecarbil* (OM) は、ミオシン・アクチンの結合を強めることによってサルコメア機能を直接向上させる作用を持った化合物であり、上記の問題を回避する薬剤として期待されていました。最近、慢性心不全に対するこの薬剤の有効性を検証した第 III 相臨床試験の結果が報告されました²²⁾。標準的心不全治療を受けている左室駆出率 (EF) 35% 以下の症候性慢性心不全患者 8256 例を 2 群にランダムに割り付けて、OM (薬物動態に基づいて用量設定) かプラセボを追加し、平均 21.8 カ月の観察期間で生じたイベントを解析しました。主要評価項目は初回心不全イベント (入院か救急受診) もしくは心血管死でした。観察期間において、4120 例の OM 群のうち 1523 例 (37.0%)、4112 例のプラセボ群のうち 1607 例 (39.1%) が主要評価項目を起こしました [ハザード比 0.92 (95% 信頼区間 0.86-0.99), $p=0.03$]。心血管死、KCCQ 症状スコアにおいて、両者に有意な差は認めませんでした。NT-proBNP は OM 群で 10% 低く、心筋トロポニン I は OM 群で 4 ng/L 高かったです。心筋虚血や心室性不整脈の発生は両者において有意な差を認めませんでした。ミオシン・アクチンの結合を強める本薬剤には、収縮期駆出時間の延長に伴って拡張期時間が短縮し、冠血流が十分に得られずに心筋虚血が増える懸念が指摘されていましたが、そのような傾向が認められずに主要評価項目で有意な差が出たことは意義があると考えられます。また、EF が 28% 以下かつ NT-proBNP の高い群において特に OM の効果が大きかったというサブグループ解析の結果を考慮すると、重症な心不全 (心筋症) 患者に対して有効性が得られる薬剤として位置づけられると考えられます。

また心筋症の中には二次性心筋症として鑑別すべき疾患が存在し、特定の有効な治療法が確立している疾患があります。例えば、変異型 TTR (トランス

サイレチン)心アミロイドーシスは、TTR 遺伝子に変異が生じて TTR タンパクの正常な折り畳みが障害されることで、アミロイド線維を形成して心臓の細胞間質に沈着することで生じます。この病態に対して、Tafamidis Meglumine という薬剤は、TTR に結合してそれを安定化することで変性を抑制する効果があり、変異型 TTR 心アミロイドーシスにおいて、総死亡を 30%、心血管関連入院を 32% 低下させることが示され、すでに臨床応用されています²³⁾。

さらに心ファブリー病は、GLA (α -ガラクトシダーゼ A) 遺伝子の変異によって α -GLA タンパクが正しく折り畳まれずにその酵素活性が低下し、その基質であるグロボトリアオシルセラミド (GL-3) が心筋ライソゾーム内に蓄積することにより、心筋細胞の機能が低下して発症します。この GLA 遺伝子は X 染色体上に存在するため、男性 (X 染色体が元々 1 本) と女性 (X 染色体を 2 本持つが片方は不活化している) では変異による α -GLA 酵素活性に与える影響は異なりますが、GLA 遺伝子変異が原因であることは間違いありません。ファブリー病に対しては、酵素補充療法 (不足している α -GLA 酵素を補う) やシャペロン療法 (α -GLA 酵素が正しく折り畳まれるのをサポートする) といった治療法が存在するため、積極的に遺伝子検査や酵素活性測定を行うことが重要と考えられます。

おわりに

Translational Cardiology (基礎から臨床へ) のコラムはいかがでしたでしょうか。難しくわかりづらい基礎研究について、臨床に応用されるまでを描き出すことによって、少しでもわかりやすくお伝えできたらと考えています。本連載では、臨床経験豊富な若手の循環器基礎研究者が、自らの研究領域におけるトランスレーショナルな話題をお伝えしていきます。引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

文 献

- 1) Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al : Impending epidemic : future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 2008 ; **72**(3) : 489-491
- 2) Collins FS, Varmus H : A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015 ; **372**(9) : 793-795
- 3) Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al : A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy : a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990 ; **62**(5) : 999-1006
- 4) Tobita T, Nomura S, Fujita T, et al : Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep* 2018 ; **8**(1) : 1998
- 5) 日本循環器学会 : 心筋症診療ガイドライン (2018 年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf (cited 2021 Feb 10)
- 6) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al ; ESC Scientific Document Group : 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015 ; **36**(41) : 2793-2867
- 7) Tobita T, Nomura S, Morita H, et al : Identification of MYLK3 mutations in familial dilated cardiomyopathy. *Sci Rep* 2017 ; **7**(1) : 17495
- 8) Begay RL, Tharp CA, Martin A, et al : FLNC Gene Splice Mutations Cause Dilated Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci* 2016 ; **1**(5) : 344-359
- 9) Harper AR, Goel A, Grace C, et al ; HCMR Investigators : Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet* 2021 ; **53**(2) : 135-142
- 10) Tadros R, Francis C, Xu X, et al : Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. *Nat Genet* 2021 ; **53**(2) : 128-134
- 11) Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al : Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018 ; **71**(20) : 2293-2302
- 12) Ware JS, Li J, Mazaika E, et al ; IMAC-2 and IPAC Investigators : Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016 ; **374**(3) : 233-241
- 13) Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al : Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation* 2019 ; **140**(1) : 31-41
- 14) Herman DS, Lam L, Taylor MR, et al : Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2012 ; **366**(7) : 619-628
- 15) Schafer S, de Marvao A, Adami E, et al : Titin-truncating variants affect heart function in disease cohorts and the general population. *Nat Genet* 2017 ; **49**(1) : 46-53

- 16) Haggerty CM, Damrauer SM, Levin MG, et al : Genomics-First Evaluation of Heart Disease Associated With Titin-Truncating Variants. *Circulation* 2019 ; **140**(1) : 42-54
- 17) Choi SH, Weng LC, Roselli C, et al ; DiscovEHR study and the NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium : Association Between Titin Loss-of-Function Variants and Early-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* 2018 ; **320**(22) : 2354-2364
- 18) Toepfer CN, Wakimoto H, Garfinkel AC, et al : Hypertrophic cardiomyopathy mutations in MYBPC3 dysregulate myosin. *Sci Transl Med* 2019 ; **11** : eaat1199
- 19) Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al : A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science* 2016 ; **351** : 617-621
- 20) Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al ; EXPLORER-HCM study investigators : Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020 ; **396** : 759-769
- 21) Toepfer CN, Garfinkel AC, Venturini G, et al : Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2020 ; **141** : 828-842
- 22) Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al ; GALACTIC-HF Investigators : Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021 ; **384** : 105-116
- 23) Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al ; ATTR-ACT Study Investigators : Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018 ; **379**(11) : 1007-1016



心臓

発行：日本心臓財団
日本循環器学会
制作：株式会社日本医学出版
<http://www.jhf.or.jp/shinzo/>

年間購読受付中



特集予定

- 1月号 脳と心臓 心と心臓
- 2月号 フレイルと循環器疾患
- 3月号 川崎病—最近の進歩—
- 4月号 大動脈解離：治療の進歩と今後の展望
—ステントグラフトの進歩と共に—
- 5月号 肥満に対する介入と心・呼吸器疾患
- 6月号 低侵襲心臓血管外科手術のトップランナー達
～低侵襲性と根治性，技術高度化と後進教育の共存～
- 7月号 Cardio-X-ology
- 8月号 拡張型心筋症の精密医療



連載

循環器内科医・心臓外科医の海外留学の実際
循環器医が知っておくべき最新のエビデンス
Translational Cardiology—基礎から臨床へ—



特別企画(不定期掲載)

新型コロナウイルス(COVID-19)と循環器疾患