

## 細胞内カルシウムと心筋収縮

三浦昌人

東北大学大学院医学系研究科 臨床生理検査学分野

### Intracellular Calcium and Cardiac Muscle Contraction

Masahito MIURA

*Department of Clinical Physiology, Tohoku University Graduate School of Medicine*

Key words : カルシウム, 心筋収縮, 不整脈

In diseased hearts, wall stress increases due to dilation of the left ventricle. This increase in wall stress aggravates the regional difference in contractile strength around impaired muscle, which is widely distributed throughout diseased hearts. Regional differences in contractile strength may cause paradoxical stretching and shortening of the impaired muscle by contractions of the neighboring more viable muscle, thereby inducing non-uniform muscle contraction within the hearts. In this review, I first describe the effect of muscle stretch on contractile strength and further describe its physiological role, that is, Frank-Starling's law. I then describe the roles of intracellular  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  sparks, and  $\text{Ca}^{2+}$  waves in cardiac muscle contraction and occurrence of arrhythmias. Finally, I describe that the presence of non-uniformity of muscle contraction may explain, at least in part, why life-threatening arrhythmias are prone to occur in diseased hearts. I hope that these basic studies for occurrence of arrhythmias could lead to the prevention and treatment of arrhythmias in the near future.

#### はじめに

心臓の収縮にはカルシウムが必須であるが、その一方で、カルシウムの過剰な負荷は心臓肥大や不整脈の原因となる。今回は細胞内カルシウムが心筋の収縮と不整脈の発生に果たす役割について概説する。

#### 1. 心筋収縮と伸展

生体において心臓は、全身に血液を送り出すために一定のリズムで収縮と弛緩を繰り返している。この現象は心筋細胞のレベルでは、細胞膜の電氣的興奮が心筋収縮を引き起こす興奮-収縮連関(ECカップリング)であると考えられている<sup>1)</sup>。

このような心筋に伸展を加えると収縮力は増大する<sup>2)</sup>。これは心筋が固有に持つ性質として Frank-Starling の法則の基礎になるメカニズムであると考えられている。Frank-Starling の法則は心拍出量が静脈還流量に依存して変化するという概念であるが、これは心筋の発生張力が心筋長に依存して変化することと言い換えることができる。心筋の伸展は、その直後には細胞内カルシウム濃度の変化を伴わずに急速に発生張力を増加させ、その後の5分間程度は緩やかな細胞内カルシウム濃度の増加を伴いながら張力を増加させる<sup>2)</sup>。伸展による張力増加は、サルコメア長と張力関係のグラフでは心筋に特有な急峻な張力上昇として、灌流液カルシウム濃度と張力関係のグラフ(図1A)

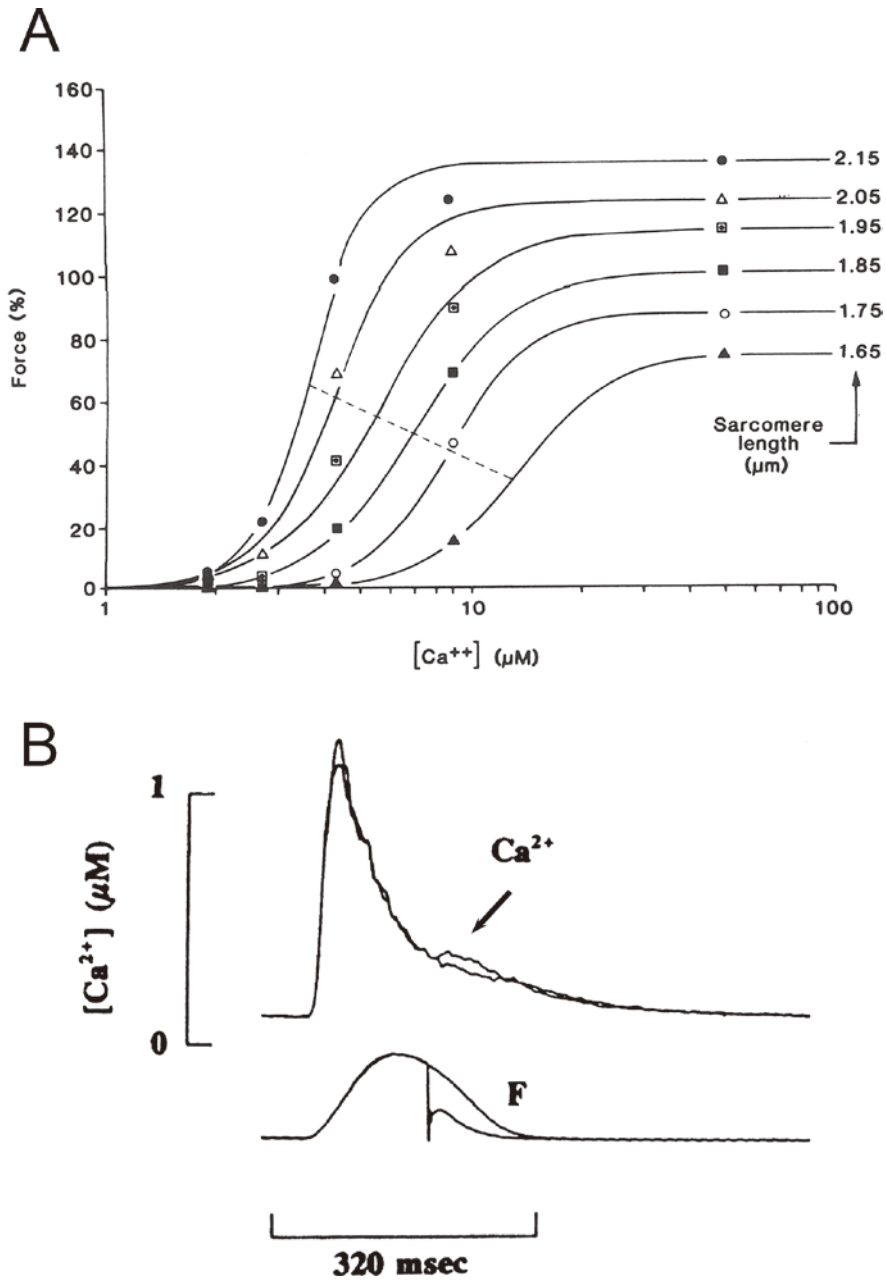


図 1. 心筋伸展によるカルシウム感受性と張力の増加  
 A. ラットのトラベクラのスキンド標本を用いた異なるサルコメア長における細胞内カルシウム濃度 ([Ca<sup>2+</sup>]) - 発生張力 (Force) の関係。データは最適な Hill 方程式 (最大張力 × [Ca<sup>2+</sup>]<sup>n</sup> / (K + [Ca<sup>2+</sup>]<sup>n</sup>)) で近似している。伸展に伴い最大張力の増加とカルシウム感受性の増加 (50% 張力時のカルシウム濃度の減少; 点線) を認めた (文献<sup>3</sup> より引用)。B. ラットのトラベクラの細胞内カルシウム濃度 ([Ca<sup>2+</sup>]) と張力 (F) を示す。単収縮時に心筋長を急速に短縮したところ、収縮タンパクからの遊離カルシウムによる一過性の小さな細胞内カルシウムの上昇 (矢印) を認めた (文献<sup>6</sup> より引用)。

では伸展による曲線の左方移動として観察される<sup>3)</sup>。

伸展による細胞内カルシウム増加を伴わない張力増加のメカニズムは、1) トロポニン C のカルシウムに対する親和性の変化、2) 伸展時のミオシンとアクチンのオーバーラップの変化、3) ミオシンとアクチン間のスペース (lattice space) の変化、などによって説明されている。これらの中で、伸展に伴う心筋張力の増加には1) のカルシウム感受性の増加が特に重要であると考えられている。灌流液カルシウム濃度と張力関係のグラフで明らかのように (図 1A)<sup>3)</sup>、伸展時は少ない濃度のカルシウムでもより大きな張力を発生することができる。これは伸展によってカルシウムの収縮蛋白に対する親和性が増加するためであるが、アクチンとミオシンの結合が活性化するとこれがさらに上昇することが知られており<sup>4)</sup>、張力発生時においてトロポニン C へのカルシウム結合とトロポニン C の構造変化がより増大することが報告されている。すなわち、活性化したアクチンとミオシンの結合が隣接するこれらの結合の活性化を促すという positive feedback のメカニズムが存在していると考えられている。このことは、心筋のカルシウム感受性を規定するのは心筋長ではなく、発生張力であることを示している。

他の 2 つメカニズムについて、2) のオーバーラップに関しては、サルコメア長が  $1.7 \mu\text{m}$  (≡ミオシン長  $1.65 \mu\text{m}$ ) から  $2.3 \mu\text{m}$  (≡アクチン長  $1.125 \mu\text{m} \times 2$ ) までは、ミオシンとアクチンのダブルオーバーラップが適正なオーバーラップに移行し、張力は伸展に応じて増加する。しかし、このメカニズムのみでは伸展に対する張力増加の 40% しか説明できず、特に心筋に見られる急峻なサルコメア長と張力関係を完全には説明できない。3) の lattice space は、伸展に伴い心筋の短径が減少し、アクチンとミオシンが近づくこと (lattice space の減少) でこれらが結合しやすくなり、張力が増大するという考えである。さらに、サルコメア蛋白の一つである titin が lattice space を介して心筋の長さや張力関係に関与することも報告されている。しかし、de Tombe らは正確に

lattice space を測定し<sup>5)</sup>、伸展による lattice space の減少と同程度の変化を osmic compression で再現したところ明らかなカルシウム感受性増加は認めなかったと報告しており、lattice space の変化がどれだけ伸展時の張力増加に関与しているかは現在も明らかではない。

## 2. 心筋の急速弛緩と遊離カルシウム

心筋の伸展によって収縮蛋白のカルシウム感受性は増加するが、反対に心筋を急速短縮するとカルシウム感受性は低下する。この時、カルシウム感受性の急速な低下によって心筋の収縮蛋白からカルシウムが遊離し、これが急速短縮時の細胞内カルシウム濃度の上昇 (図 1B) として観察される<sup>2,6,7)</sup>。この遊離カルシウムの量は心筋長よりむしろ発生張力の変化によく相関しており、カルシウム感受性が心筋長ではなく発生張力に関与するという説を裏付けている。

## 3. Local control theory と $\text{Ca}^{2+}$ spark

EC カップリングの中心となるメカニズムはカルシウムによる筋小胞体からのカルシウム放出 ( $\text{Ca}^{2+}$ -induced  $\text{Ca}^{2+}$  release; 以下 CICR)<sup>8)</sup> であるが、筋小胞体から放出されるカルシウム量は細胞外からのカルシウム流入量より多く (rat: ~16 倍, rabbit: 3~8 倍)、収縮時の細胞内カルシウムの増加の大部分を形成する。現在、CICR は局所的にコントロールされていると考えられており (local control theory)<sup>9)</sup>、T 管上の L 型カルシウムチャネルがその直下にあるいくつかの筋小胞体カルシウム放出チャネルとペアを形成し、単一の L 型カルシウムチャネルから流入したカルシウムは、その直下で筋小胞体カルシウム放出チャネル群を活性化して CICR を引き起こすと考えられている。この仮説は、構造的に L 型カルシウムチャネルと筋小胞体カルシウム放出チャネルの共存が認められること、筋小胞体からのカルシウム放出が L 型カルシウムチャネルを介するカルシウム電流の大きさや持続時間によって厳密にコントロールされていることによって提唱されていたが、1993 年 Cheng らによる共焦点顕微鏡を用い

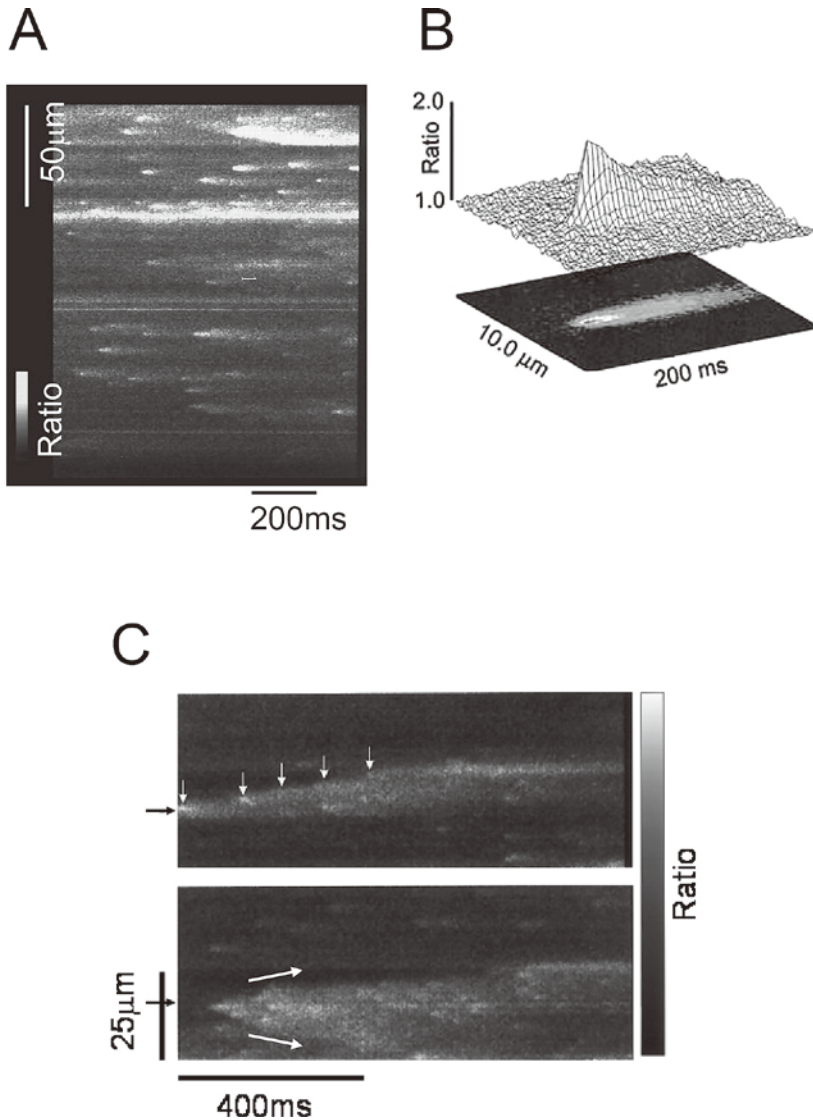


図 2. カルシウム・スパークとカルシウム波  
 一波長筋起のカルシウム感受性色素である Fluo-3 を用い、共焦点顕微鏡のラインスキャンイメージ (500 Hz) で記録された多細胞心筋 (トラベクラ) におけるカルシウム・スパークとカルシウム波を示す。  
 A. カルシウム・スパークは限局した一過性の細胞内カルシウム濃度増加として認められた。  
 B. 97 個のスパークを平均して求めたカルシウム・スパークの空間-時間的分布を示す。カルシウム・スパークは約  $2 \mu\text{m}$  以下に限局し、10% から 90% ピークまでの上昇時間は約 5 ms で、ピークから 50% ピークまでの低下時間は約 40 ms であった。  
 C. 同じトラベクラで同じ場所から発生したカルシウム波を示す。上図：カルシウム波の発生 (黒矢印) および伝播の移動先端部 (白矢印) にカルシウム・スパークを認める。カルシウム波の伝播は一方向性を示した。下図：同じ部位からのカルシウム波で V 字型の伝播を示した (図中白矢印)。下方方向の伝播はギャップ結合を介した隣接細胞への伝播であると考えられる (A, B, C : 文献<sup>11)</sup> から引用・改変)。

た“Ca<sup>2+</sup> spark” (図 2AB) の報告によってほぼ正しいことが証明された<sup>10)</sup>。Ca<sup>2+</sup> spark は 6~20 個の筋小胞体のカルシウム放出チャネルのクラスターが同時に活性化したもので、筋小胞体からのカルシウム放出の基本単位とされ、L 型カルシウムチャネルを介したカルシウムの流入によって発生するか、もしくは L 型カルシウムチャネルからのカルシウム流入と無関係に自発的に発生する。心筋収縮時の細胞全体のカルシウム濃度の上昇は Ca<sup>2+</sup> spark の空間的かつ時間的な集合であるとされており<sup>1)</sup>、多細胞心筋においても Ca<sup>2+</sup> spark は確認されている<sup>11)</sup> (図 2AB)。この Ca<sup>2+</sup> spark は CICR による local control theory および EC カップリングの本質であると考えられている。

#### 4. Ca<sup>2+</sup> spark と Ca<sup>2+</sup> wave

Ca<sup>2+</sup> spark は、隣接する筋小胞体の Ca<sup>2+</sup> spark を誘発しない自己完結的なカルシウム放出であるが、筋小胞体のカルシウム負荷が過剰になると CICR を介して隣接する Ca<sup>2+</sup> spark を次々に引き起こすことがある (図 2C)。この現象は局所的なカルシウム増加の伝播である Ca<sup>2+</sup> wave<sup>13,14)</sup>、そして、その結果として生じるサルコメア収縮の伝播として観察されていた。共焦点顕微鏡によって Ca<sup>2+</sup> wave の発生、さらに伝播中のウエーブフロントに Ca<sup>2+</sup> spark がしばしば観察されたことにより、Ca<sup>2+</sup> wave が Ca<sup>2+</sup> spark を介した局所的な CICR による現象であることが証明された<sup>10,11,14)</sup>。このような Ca<sup>2+</sup> wave は心筋収縮後の静止期に“自発的に”生じ、その伝播速度は比較的遅く (≈ 100 μm/s)<sup>13,14)</sup>、また多細胞標本を用いた検討では Ca<sup>2+</sup> wave が隣接する心筋細胞へギャップ結合を介して伝播する確率は、カルシウムの負荷状態で異なるものの 5-23% と高くはない<sup>11,15)</sup>。この性質は後述するラットの多細胞心室筋での“誘発された”伝播速度の速い Ca<sup>2+</sup> wave とは異なるものである。

#### 5. TPC と Ca<sup>2+</sup> wave

ラットの右室から取り出したトラベクラを用いた心筋の生理的研究は 1980 年頃から ter Keurs ら

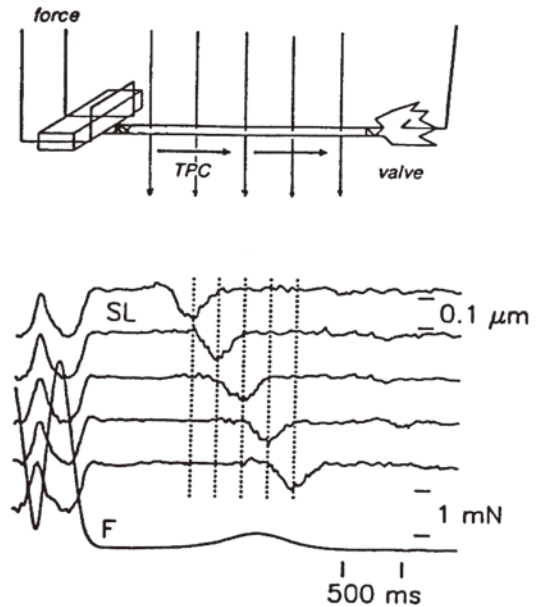


図 3. 撃発性伝播性収縮波のメカニズム  
トラベクラにおける撃発性伝播性収縮波 (TPC) の伝播を示す。レーザー回折法によってサルコメア長が測定され、上段はトラベクラのレーザー照射部位 (↓)、下段はサルコメア長 (SL) の変化および張力 (F) の変化を示す。TPC は左から右へサルコメア短縮の伝播 (→) として記録される (文献<sup>30)</sup> より引用)。

によってなされてきた<sup>16)</sup>。トラベクラは三尖弁と右室自由壁に付着する帯状の均一な心筋組織で、明らかな断端なしに摘出できるため、ほぼ健全な状態で生理的実験に用いることができる。しかし、摘出中に右室または三尖弁付着端を傷害することがあり、肉眼的には傷害部位に一致したランダムなサルコメア収縮が観察される。このような場合、細胞外カルシウム濃度や刺激頻度の増加に伴って後収縮が生じ、生理的実験に適さないことが多い。ところが ter Keurs らは、このような後収縮発生時に小さな収縮波が傷害部位からトラベクラ長軸方向に沿って伝播することを観察し (図 3)、撃発性伝播性収縮波 (triggered propagated contraction; TPC) と呼んだ<sup>17)</sup>。また Daniels らはこの現象をヒトの心房筋のトラベクラでも観察した。その後、著者らは TPC 伝播時のカルシウム動態

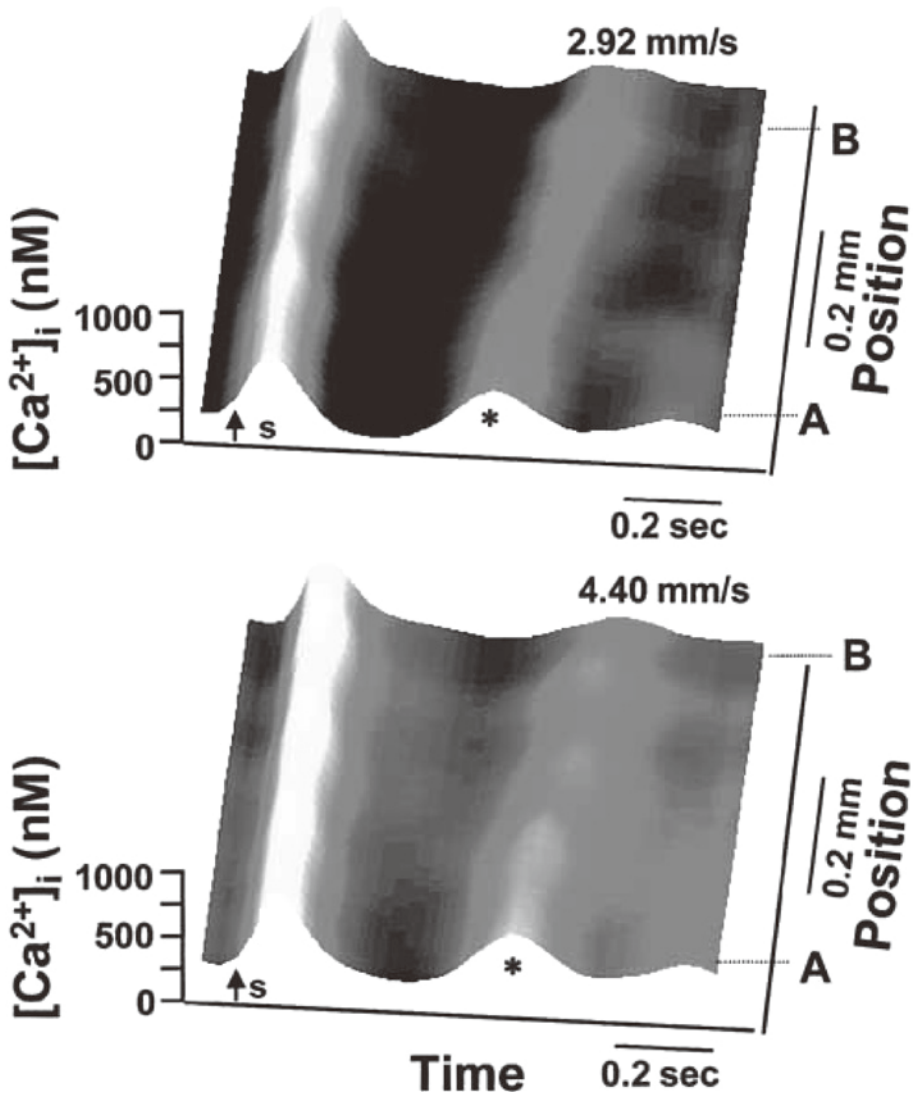


図4. カルシウム波の記録とカルシウム波伝播速度の決定因子

Fura-2 および高感度カメラで測定した TPC 発生時のラットのトラベクラ局所におけるカルシウム動態を示す。X 軸は時間 (Time), Y 軸はトラベクラ長軸沿いの位置 (Position), Z 軸およびグレイスケールは細胞内カルシウム濃度 ( $[Ca^{2+}]_i$ ) を示す。5 秒間 2.5 Hz 頻回電気刺激の最終刺激 ( $\uparrow s$ ) によって、トラベクラに沿って均一なカルシウム増加を認めた。その後に、トラベクラに沿ったカルシウム波 (\*) の伝播 (A  $\rightarrow$  B) を認め、その伝播速度は 2.92 mm/s であった (上段)。頻回刺激の持続時間を 5 秒から 15 秒間に延長するとカルシウム波の伝播速度は 4.40 mm/s に増加した (下段) (文献<sup>18)</sup> より引用)。

を解析し、その本体が  $Ca^{2+}$  wave であること<sup>18,19)</sup> を明らかにした (図 4)。TPC と  $Ca^{2+}$  wave は心筋の傷害端から生じ、不整脈の原因となりうることから、ter Keurs らは心筋傷害に関連した不整脈

の発生機序を提唱している<sup>20)</sup>。

## 6. TPC と $Ca^{2+}$ wave の伝播

ラットのトラベクラでは、レーザー回折法に

よって局所のサルコメア長を測定することができる(図3)<sup>16)</sup>。TPCはトラベクラ長軸に沿った収縮波であり、その伝播はレーザー回折法でサルコメア短縮の移動として観察され、MulderとDanielsらは異なる2点のサルコメア長を測ることでその伝播速度を報告している(0.1~>10 mm/s)<sup>17)</sup>。また、著者らはカルシウムイメージングによって局所的なカルシウム増加の移動速度からCa<sup>2+</sup> waveの伝播速度を0.34~5.37 mm/s<sup>19)</sup>と報告している(図4)。TPCとCa<sup>2+</sup> waveは≈0.1~>10 mm/sの伝播速度で移動するが、これは自発的なCa<sup>2+</sup> waveの伝播速度(≈100 μm/s)より約10~100倍速く、活動電位の伝播速度(≈1 m/s)に比較するとかなり遅い。この伝播メカニズムに関しては、CICRによって筋小胞体から放出されたカルシウムが隣接するサルコメアに拡散し、そこで再びCICRを引き起こし、これを繰り返すことで伝播が成立すると考えられている<sup>19)</sup>。Backxらは数学的手法でTPCの伝播を検討しているが、カルシウムの細胞内拡散とCICRによって0.09~15 mm/sの伝播が可能であると報告している。さらにDanielsらは、サポニンによる細胞膜のみを除去した標本を用いて、局所的に高カルシウム液を噴射することでCa<sup>2+</sup> waveが発生し、トラベクラ内を伝播しうることを示し、細胞膜における活動電位がTPCとCa<sup>2+</sup> waveの伝播に必須ではないことを報告している<sup>21)</sup>。また、彼らはトラベクラの中央に熱線置き、その両側でサルコメア長と膜電位を測定しながらTPCを誘発した。TPCは熱線のところで停止しそれを超えては伝播しないが、TPC時に生じる遅延脱分極は熱線の両側で測定された。この結果から、脱分極の存在はTPCの伝播には無関係であり、TPCとCa<sup>2+</sup> waveの伝播には、細胞膜の電位変化とこれによる細胞外からのカルシウム流入は必須では無いことが明らかになった。

心筋の筋小胞体からのカルシウム放出は、様々な要素によってコントロールされている。細胞質内カルシウム自体は生理的濃度の0.3~10 μMで筋小胞体からのカルシウム放出に働き、また筋小胞体内部のカルシウム負荷によっても筋小胞体カ

ルシウム放出チャネルの開口確率は増加する。このためカルシウム負荷状態ではCICRが生じやすく、TPCとCa<sup>2+</sup> waveの伝播速度は増加する<sup>17,18)</sup>。また、低濃度カフェイン(<0.5 mM)のように筋小胞体カルシウム放出チャネルの開口確率を増加させた場合でも伝播速度は増加するが、高濃度カフェイン(>1 mM)によって筋小胞体内のカルシウムが枯渇すると、カルシウム波は消失する<sup>18)</sup>。著者らは、細胞質内と筋小胞体内へのカルシウム負荷、さらに筋小胞体のカルシウム放出チャネルの開口確率がCa<sup>2+</sup> waveの伝播速度の決定因子であると報告している(図4)<sup>18)</sup>。前述のBackxらによるTPC伝播モデルの検討では、1) 静止時の細胞内カルシウム、2) 筋小胞体からのカルシウム放出の速度、3) 筋小胞体からのカルシウム放出量が伝播速度を規定すると予測しており、著者らの結果に合致する。

一方、カルシウムの細胞質内の拡散とギャップ結合を介した心筋細胞間の移動も伝播を規定する重要な因子である。TPCとCa<sup>2+</sup> waveの伝播はギャップ結合の阻害剤であるoctanolとheptanolによって濃度依存性に抑制された<sup>22)</sup>。トラベクラで誘発されるCa<sup>2+</sup> waveは数多くのギャップ結合を通過しながらトラベクラを伝播すると考えられるが、前述の自発的なCa<sup>2+</sup> waveではギャップ結合の通過確率は低く、ほとんど隣接細胞へは伝播しない<sup>11,15)</sup>。なぜトラベクラで誘発されるCa<sup>2+</sup> waveは容易にギャップ結合を通過するのかは未だ明らかでない。

## 7. Ca<sup>2+</sup> waveの発生機序

Ca<sup>2+</sup> waveの発生は、Ca<sup>2+</sup> sparkによる機序に加えて、Ca<sup>2+</sup> surgeによる機序がある。若山らは、ガラスピペットを用いてカフェインまたは、2,3-butanedione monoxime (BDM)を含むHEPES緩衝液や低カルシウム濃度のHEPES緩衝液をトラベクラに直交するように噴射し(ジェット流)、トラベクラの一部がジェット流にあたる形で局所灌流を行い、この局所灌流によってTPCとCa<sup>2+</sup> waveが発生することを明らかにした<sup>23)</sup>。このような局所灌流法においては、局所の灌流部分と非

灌流部分である正常心筋組織の部分との間で不均一な収縮が発生する。若山らは、局所灌流心筋標本における灌流部分と非灌流部分との間（境界領域）において細胞内カルシウム濃度が自発的に上昇し（ $\text{Ca}^{2+}$  surge）、 $\text{Ca}^{2+}$  waveが発生することを明らかにした。局所灌流標本においては、局所灌流領域と非灌流領域の相対的な収縮力の相違によって、弱い収縮領域が強い収縮領域によって受動的に伸展されると考えられる。前述のように、心筋に伸展刺激が加えられることにより収縮蛋白のカルシウムに対する感受性は増加する。そのため、境界領域においては受動的伸展によって多くのカルシウムが収縮蛋白に付着する。受動的伸展に続く心筋短縮によって、収縮蛋白からカルシウムの解離が起こり、細胞内カルシウム濃度が一過性に上昇し（ $\text{Ca}^{2+}$  surge）、これが $\text{Ca}^{2+}$  waveを誘発すると考えられる。さらに、若山らは、

BDM 局所灌流による不均一収縮のモデルにおいて、頻回刺激による後収縮に引き続いて不整脈が誘発され、BDM 局所灌流の停止後には不整脈が誘発されなくなることを報告している<sup>23)</sup>（図5）。著者らはこのBDM 局所灌流モデルを用いて頻回刺激後の張力と膜電位の測定を行い、BDM 局所灌流下では頻回刺激後に遅延後脱分極の電位が増高すること、すなわち不均一収縮モデルにおいては不整脈がより発生しやすい状態にあることを報告している<sup>24)</sup>。

### 8. $\text{Ca}^{2+}$ wave と不整脈

自発的な筋小胞体からのカルシウム放出と $\text{Ca}^{2+}$  waveの研究は、臨床的に催不整脈性という側面で重要である。一般的に静止期において筋小胞体から放出されたカルシウムは、主にナトリウム/カルシウム交換体を介して遅延性後分極を生

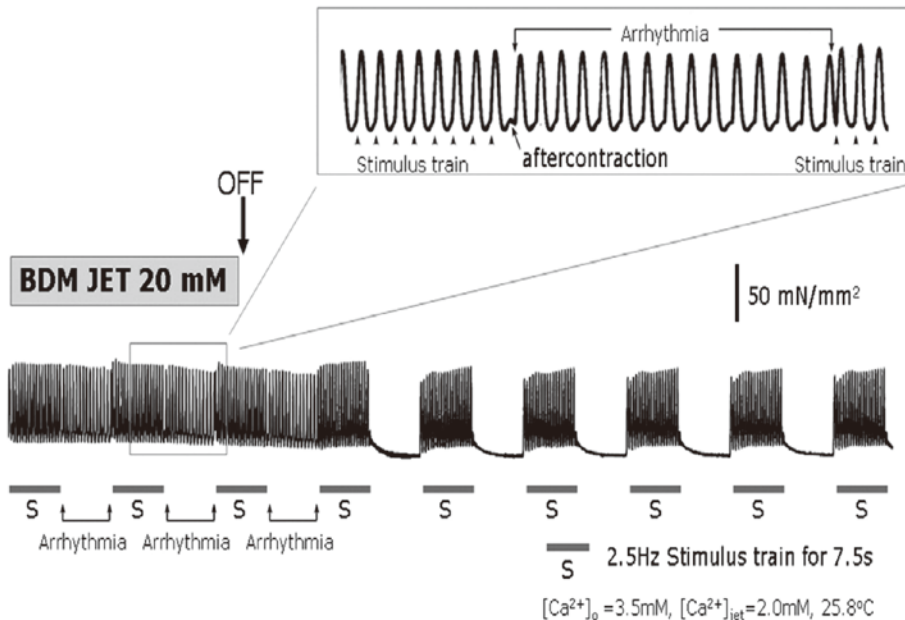


図5. 不均一収縮心筋における不整脈の誘発  
2.5 Hz 頻回電気刺激（S：2.5 Hz, 7.5 秒間）による発生張力の連続記録を示す。BDM ジェット局所灌流による不均一収縮心筋では、頻回刺激後に自発的収縮（Arrhythmia）が頻発し、不整脈が誘発されていることがわかる。発生張力の拡大図は、頻回刺激によって誘発された後収縮（aftercontraction）に引き続いて自発的収縮（Arrhythmia）が起こっていることを示す。BDM ジェット局所灌流の停止（OFF）により収縮の不均一性が無くなると、不整脈も消失した（文献<sup>23)</sup>より引用）。



じ、この電位の大きさが一定以上になると活動電位を誘発する<sup>25)</sup>。Schlotthauerらはウサギ単離心筋を用い、カフェインによる筋小胞体からのカルシウム放出による遅延後脱分極の発生とそれによって誘発される活動電位に関して報告しているが、遅延後脱分極の90%以上はナトリウム/カルシウム交換体により生じ、およそ420 nMのカルシウム変化で活動電位を発生しうることを報告している<sup>25)</sup>。多細胞心室筋においては筋小胞体からの放出カルシウム量と遅延後脱分極の関係は必ずしも単離心筋ほど単純ではないが、トラベクラで観察されるTPCとCa<sup>2+</sup> waveの際にも同様のメカニズムによって遅延後脱分極と不整脈が発生すると考えられている<sup>17,19,26)</sup>。実際、TPC伝播時における電位変化は、数mm長のトラベクラではほぼ均一に変化する<sup>21)</sup>。カルシウム負荷時などTPC伝播速度が速くなると遅延後脱分極の大きさは伝播時の張力に比例して増大し、遅延後脱分極の大きさが活動電位発生の閾値を超えると撃発性活動による不整脈を誘発する<sup>26)</sup>。菅井らはCa<sup>2+</sup> waveとそれによる膜電位変化を同時測定し、Ca<sup>2+</sup> waveの伝播速度と遅延後脱分極の大きさが正の相関関係を示し、ナトリウム/カルシウム交換体阻害剤(KB-R7943)で同じ伝播速度に対する遅延後脱分極の大きさが有意に減少(~40%)することを報告している<sup>26)</sup>。

著者らは、収縮蛋白のカルシウム感受性を高める薬剤(SCH00013)の投与や心筋組織の伸張が、Ca<sup>2+</sup> wave伝播速度を増加させ、催不整脈性を亢進させるばかりではなく、不整脈の頻拍周期をより短縮させることを報告している<sup>27)</sup>。このことは、傷害心筋の混在する病的な心筋においては、心不全等による心筋壁応力の増大によって頻拍周期の短い、より危険性の高い不整脈が発生しやすくなることを示している。また、心筋虚血直後には細胞外カリウムが20 mM以上にまで上昇し、これが虚血直後の不整脈の発生に関与することが報告されている。このため心筋組織の局所部位を30 mMの高カリウムで灌流したところ、灌流部位では収縮力が低下し、Ca<sup>2+</sup> waveが誘発され、不整脈も発生した<sup>28)</sup>。さらに、肥大大心筋においても、

伝播速度が速く、振幅が大きなカルシウム波が発生したことにより、虚血心筋と肥大大心筋においても収縮の不均一性によって誘発されるCa<sup>2+</sup> waveが催不整脈性の亢進に関与することを示した<sup>29)</sup>。

## おわりに

現在の不整脈治療はカテーテル焼灼術と植え込み型除細動器などのデバイス治療が主流であり、不整脈の発生機序に関する基礎的研究はその治療には全く貢献できていない。今後は不整脈の治療に結びつくような新たな機序の解明に努めていきたいと考えている。

## 文 献

- 1) Bers, D.M.: Cardiac excitation-contraction coupling, *Nature*, **415**, 198-205, 2002
- 2) Allen, D.G., Kurihara, S.: The effects of muscle length on intracellular calcium transients in mammalian cardiac muscle, *J. Physiol.*, **327**, 79-94, 1982
- 3) Kentish, J.C., ter Keurs, H.E.D.J., Ricciardi, L., Buxx, J.J., Noble, M.I.: Comparison between the sarcomere length-force relations of intact and skinned trabeculae from rat right ventricle. Influence of calcium concentrations on these relations, *Circ. Res.*, **58**, 755-768, 1986
- 4) Solaro, R.J., Rarick, H.M.: Troponin and tropomyosin: proteins that switch on and tune in the activity of cardiac myofilaments, *Circ. Res.*, **83**, 471-80, 1998
- 5) Irving, T.C., Konhilas, J., Perry, D., Fischetti, R., de Tombe, P.P.: Myofilament lattice spacing as a function of sarcomere length in isolated rat myocardium, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **279**, H2568-H2573, 2000
- 6) Backx, P.H., ter Keurs, H.E.D.J.: Fluorescent properties of rat cardiac trabeculae microinjected with fura-2 salt, *Am. J. Physiol.*, **264**, H1098-H1110, 1993
- 7) Housmans, P.R., Lee, N.K.M., Blinks, J.R.: Active shortening retards the decline of the intracellular calcium transient in mammalian heart muscle, *Science*, **221**, 159-161, 1983
- 8) Endo, M., Tanaka, M., Ogawa, Y.: Calcium induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres, *Nature*, **228**, 34-36, 1970
- 9) Wier, W.G., Balke, C.W.: Ca<sup>2+</sup> release mechanisms, Ca<sup>2+</sup> sparks, and local control of excitation-contraction

- coupling in normal heart muscle, *Circ. Res.*, **85**, 770-776, 1999
- 10) Cheng, H., Lederer, W.J., Cannell, M.B. : Calcium sparks : elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle, *Science*, **262**, 740-744, 1993
  - 11) Wier, W.G., ter Keurs, H.E.D.J., Marban, E., Gao, W.D., Balke, C.W. :  $\text{Ca}^{2+}$  'sparks' and waves in intact ventricular muscle resolved by confocal imaging, *Circ. Res.*, **81**, 462-469, 1997
  - 12) Miura, M., Ishide, N., Oda, H., Sakurai, M., Shinozaki, T., Takishima, T. : Spatial features of calcium transients during early and delayed afterdepolarizations, *Am. J. Physiol.*, **265**, H439-H444, 1993
  - 13) Ishide, N., Urayama, T., Inoue, K., Komaru, T., Takishima, T. : Propagation and collision characteristics of calcium waves in rat myocytes, *Am. J. Physiol.*, **259**, H940-H950, 1990
  - 14) Cheng, H., Lederer, M.R., Lederer, W.J., Cannell, M.B. : Calcium sparks and  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  waves in cardiac myocytes, *Am. J. Physiol.*, **270**, C148-C159, 1996
  - 15) Kaneko, T., Tanaka, H., Oyamada, M., Kawata, S., Takamatsu, T. : Three distinct types of  $\text{Ca}^{2+}$  waves in Langendorff-perfused rat heart revealed by real-time confocal microscopy, *Circ. Res.*, **86**, 1093-1099, 2000
  - 16) ter Keurs, H.E.D.J., Rijnsburger, W.H., van Heuningen, R., Nagelsmit, M.J. : Tension development and sarcomere length in rat cardiac trabeculae. Evidence of length-dependent activation, *Circ. Res.*, **46**, 703-714, 1980
  - 17) Mulder, B.J., de Tombe, P.P., ter Keurs, H.E.D.J. : Spontaneous and propagated contractions in rat cardiac trabeculae, *J. Gen. Physiol.*, **93**, 943-961, 1989
  - 18) Miura, M., Boyden, P.A., ter Keurs, H.E.D.J. :  $\text{Ca}^{2+}$  waves during triggered propagated contractions in intact trabeculae. Determinants of the velocity of propagation, *Circ. Res.*, **84**, 1459-1468, 1999
  - 19) Miura, M., Boyden, P.A., ter Keurs, H.E.D.J. :  $\text{Ca}^{2+}$  waves during triggered propagated contractions in intact trabeculae, *Am. J. Physiol.*, **274**, H266-H276, 1998
  - 20) ter Keurs, H.E.D.J., Boyden, P.A. : Calcium and arrhythmogenesis, *Physiol. Rev.*, **87**, 457-506, 2007
  - 21) Daniels, M.C., Fedida, D., Lamont, C., ter Keurs, H.E.D.J. : Role of the sarcolemma in triggered propagated contractions in rat cardiac trabeculae, *Circ. Res.*, **68**, 1408-1421, 1991
  - 22) Zhang, Y.M., Miura, M., ter Keurs, H.E.D.J. : Triggered propagated contractions in rat cardiac trabeculae. Inhibition by octanol and heptanol, *Circ. Res.*, **79**, 1077-1085, 1996
  - 23) Wakayama, Y., Miura, M., Stuyvers, B.D., Boyden, P.A., ter Keurs, H.E.D.J. : Spatial nonuniformity of excitation-contraction coupling causes arrhythmogenic  $\text{Ca}^{2+}$  waves in rat cardiac muscle, *Circ. Res.*, **96**, 1266-1273, 2005
  - 24) Miura, M., Wakayama, Y., Endoh, H., Nakano, M., Sugai, Y., Hirose, M., ter Keurs, H.E.D.J., Shimokawa, H. : Spatial non-uniformity of excitation-contraction coupling can enhance arrhythmogenic-delayed afterdepolarizations in rat cardiac muscle, *Cardiovasc. Res.*, **80**, 55-61, 2008
  - 25) Schlotthauer, K., Bers, D.M. : Sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  release causes myocyte depolarization. Underlying mechanism and threshold for triggered action potentials, *Circ. Res.*, **87**, 774-780, 2000
  - 26) Sugai, Y., Miura, M., Hirose, M., Wakayama, Y., Endoh, H., Nishio, T., Watanabe, J., ter Keurs, H.E.D.J., Shirato, K., Shimokawa, H. : Contribution of  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange current to the formation of delayed afterdepolarizations in intact rat ventricular muscle, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **53**, 517-522, 2009
  - 27) Miura, M., Nishio, T., Hattori, T., Murai, N., Stuyvers, B.D., Shindoh, C., Boyden, P.A. : Effect of non-uniform muscle contraction on sustainability and frequency of triggered arrhythmias in rat cardiac muscle, *Circulation*, **121**, 2711-2717, 2010
  - 28) Miura, M., Hattori, T., Murai, N., Nagano, T., Nishio, T., Boyden, P.A., Shindoh, C. : Regional increase in extracellular potassium can be arrhythmogenic due to non-uniform muscle contraction in rat ventricular muscle, *Am. J. Physiol.*, **302**, H2301-H2309, 2012
  - 29) Miura, M., Hirose, M., Endoh, H., Wakayama, Y., Sugai, Y., Nakano, M., Fukuda, K., Shindoh, C., Shirato, K., Shimokawa, H. : Acceleration of  $\text{Ca}^{2+}$  waves in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in the rat, *Circ. J.*, **75**, 1343-1349, 2011
  - 30) ter Keurs, H.E.D.J., Zhang, Y.M., Miura, M. : Damage-induced arrhythmias : reversal of excitation-contraction coupling, *Cardiovasc. Res.*, **40**, 444-455, 1998