

心不全の分子生物学——心筋の適応とその破綻

矢崎 義雄*

はじめに

心臓に負荷が加わると、心筋は肥大を形成して収縮単位を増加させ、心機能を保持するように代償する。しかし負荷が持続して過剰になると、心筋の適応現象に破綻をきたして心機能は著しく低下し、心不全の病態が形成される。

それではこのような負荷に対する心筋の適応と破綻の現象である、心肥大から心不全への過程は、生化学的にどのような機序として理解されるであろうか。循環器病学において臨床的に最も重要なこのような課題は、最近進展の著しい分子生物学に基づいた心筋に関する知見の集積により次第に明らかにされつつある。そこで本稿では、心筋の代謝面からアプローチを加えてこの課題を考察し解説する。

1. 心筋の負荷に対する適応と破綻

心臓に負荷が加わった際に、心筋が示す反応を経時的にみると、図1に示すように、負荷急性期と負荷慢性期、さらに負荷非代償期に大きく区分することができる。

急性に負荷が変化した際には、心筋自体に備わった代償機構と交感神経・カテコラミンの作用により収縮力が増強されて心機能が保持されるように対応する。しかし加わる負荷に対して心筋の肥大型の増加が不十分なために、単位心筋量当たりの負荷量が大きくなり、相対的に心機能は低下するところとなる。急激に血行動態の負荷が増大した際には、心筋の収縮力が著しく低下して心不全

が急性に発症することがある。

加わる負荷が持続すると、心肥大が形成されて収縮単位の増加をきたし、単位心筋量当たりの負荷量は相対的に徐々に減少して負荷前のレベルに戻っていく。このような状態に至ると心機能は代償されて正常に保持され、比較的長期にわたって安定した状態が持続するようになる。慢性の負荷代償期がこれにあたる。

しかし加わる負荷がさらに過剰になると、心筋の適応現象の限界を越えるようになって、心筋代謝あるいは収縮機序に障害をきたして収縮力が著しく低下し、心不全の病態を形成するようになる(図1)。これは非代償期にあたり、心疾患の最終的な臨床像で病変は不可逆的となり、治療に抵抗性となって症状の改善が困難な状態となる。このような心筋の負荷に対する適応と破綻の現象を、基礎となる生化学的な反応機序から理解することは病態の把握ばかりでなく、治療を的確にすすめる上できわめて重要な課題であり、臨床的にも注目される。

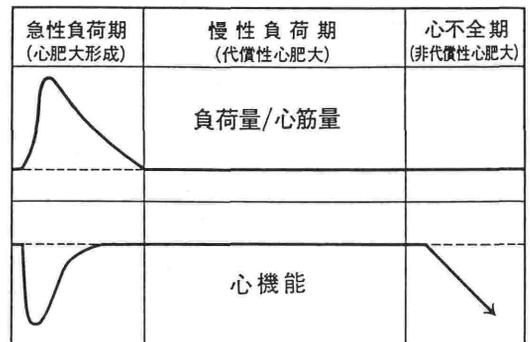


図1 心筋の負荷に対する反応
——肥大の形成から心不全へ

*東京大学医学部第三内科

2. 負荷急性期——心肥大形成

1) 急性負荷に対する代償機構

絶えず収縮と弛緩を繰り返して血液を駆出している心筋は、その機能も形態も決して一定の定常状態にとどまることはなく、常に加わる負荷に対して動的な平衡状態にある。急性に変化する負荷に対しては、心筋自体に備わっている代償機構(サルコメアの伸展する長さによって収縮力が増強するスターリングの効果など)、心拍数の増加あるいは交感神経・カテコラミンの強心作用などによって心機能は一時的に保持される。しかし増大した負荷が持続して加わると、心筋は肥大を形成して収縮単位を増加させて心機能を十分に維持できるように代償機構が働く。

2) 蛋白の生合成による心肥大の形成

心筋肥大の現象は、まず心筋蛋白の生合成の亢進としてとらえることができる。図2はウサギの大動脈を狭窄して心筋に圧負荷を加えた際の収縮蛋白へのアミノ酸の取り込み、すなわち生合成率の変化を示している。負荷後生合成率は著しく上昇し、数日で最高値に達する。生合成の上昇とともに蛋白量も増加していく。上昇した生合成率は最高値に達した後に低下し、2週間経過するとほぼ負荷前のレベルに戻る。一方蛋白量は生合成率が減少しても増加したレベルはそのまま保持される。これは、負荷により心筋における蛋白の生合成率は著しく上昇するが、蛋白を分解する異化の過程はそれほど促進されないことを示し、心筋は負荷に対して効率よく肥大を形成することがわかる¹⁾。

3) 細胞レベルからみた心肥大の形成

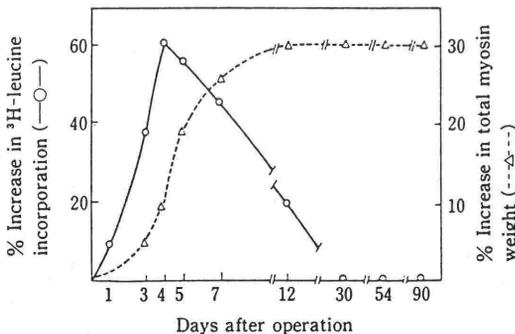


図2 圧負荷後の心筋ミオシンへの標識アミノ酸の摂取率とミオシン量の変化¹⁾

このように肥大を形成した心筋を細胞レベルで見ると、個々の心筋細胞の大きさが増大することによって生じる。肥大した心筋細胞内では、新たに生合成された筋原線維の数が増大し、収縮単位の増加により収縮力が増大して心機能が保持される。ここで問題となるのは、同時に細胞分裂が行われて、心筋細胞の数も増加する可能性である。しかし心筋細胞内には図3に示すように、堅固な構築である筋原線維が密に規則正しく配列しているので、物理的にみても細胞が分裂するというのは不可能な状態にある。したがって心筋の肥大は個々の心筋細胞の肥大としてとらえられ、細胞の数は増えないといえる。平滑筋細胞では、成長因子などの刺激により細胞は収縮型から増殖型に形質が変換して増殖するので、心筋細胞と平滑筋細胞ではその反応様式が著しく異なっていることがわかる(図4)。

4) 負荷による心肥大形成の生化学的機序

負荷に対する生態の適応減少である心肥大がどのような機序により形成されるか、特に循環動態による物理的なストレスが心筋細胞において生化学的なシグナルに変換されるメカニズムについては、細胞が刺激を受けて反応し適応する生体現象を解明するひとつのモデルとして、医学ばかりでなく生物学の広い分野から注目されている。

そもそも心筋細胞の肥大形成に関する生化学的機序をはじめとらえたのが、Simpson らによる培養心筋細胞を用いたカテコラミンの作用である²⁾。ノルエピネフリンを心筋細胞の培養液に加えると、蛋白の生合成が促進され肥大が形成される。この過程でCキナーゼの活性化と癌遺伝子の発現を認め、 α_1 遮断薬によってこの反応系が

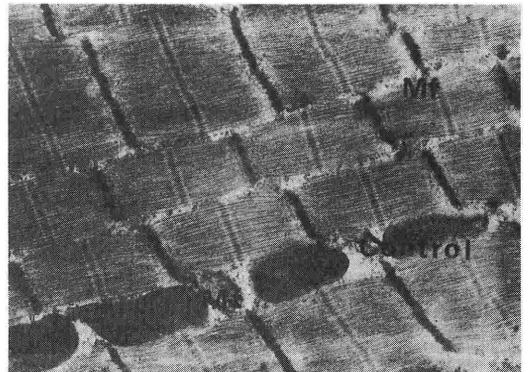


図3 心筋細胞の電顕像

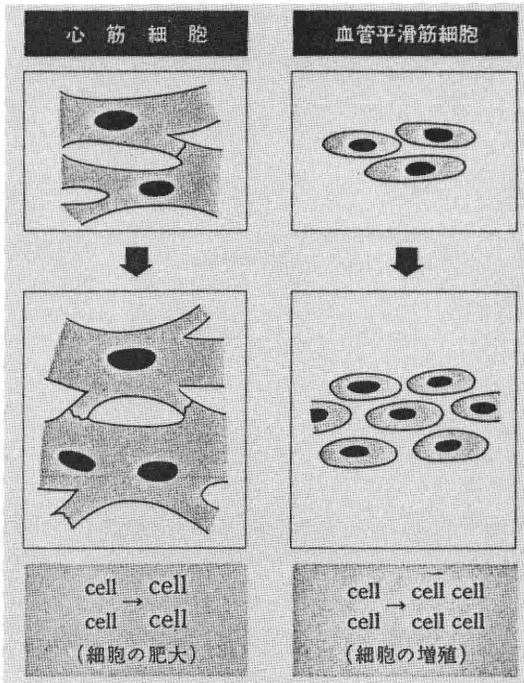


図4 心筋肥大の反応様式(血管平滑筋との比較)

抑制されることから、 α_1 受容体を介した情報伝達系によるものであることをあきらかにした。すなわち、従来より血管平滑筋などで知られている α 受容体による GTP 結合蛋白を介したホスホリパーゼCの活性化、そしてイノシトールリン脂質代謝を促進して DG (ダイアシルグリセロール) と IP_3 (イノシトール3リン酸) を生成する経路にそった反応である。その結果、Ca イオンが動員されるとともにプロテインキナーゼCが活性化され、これが核内癌遺伝子である c-fos や c-myc を発現し、蛋白を生合成する遺伝子の発現を行って肥大が形成される(図5)。しかし、このようなホルモンを介した代謝系による機序では、臨床的な病態である循環動態の負荷による心肥大の形成を説明するものではない。

物理的な刺激がカテコラミンで認められた代謝経路を活性化して心筋細胞の肥大反応を同様に引き起こし得るかが大きな課題である。Vandenberg らがシリコン膜上にニワトリ胎児骨格筋細胞を培養し、これを伸展させたところ蛋白生合成の増加をみたことに注目して³⁾、Cooper らは同様にシリコン膜上にネコの心筋細胞を接着させて培養し、その伸展により RNA 合成と蛋白生合成が増加することを、アイソトープで標識した核酸と

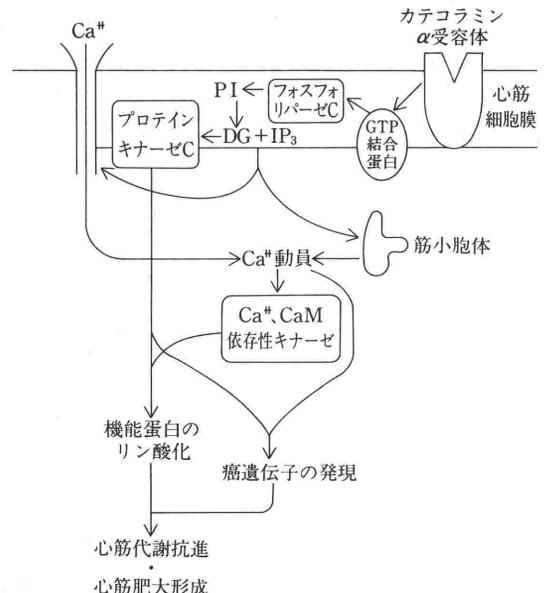


図5 カテコラミン α 受容体を介した心筋における癌遺伝子の発現と細胞の肥大

アミノ酸の取り込みを比較して示した⁴⁾。細胞の伸展という物理的なストレスが刺激となって肥大を形成し得ることが明らかとなった。さらに彼らは細胞の伸展刺激がどのようなシグナルに変換されて核に伝達し、RNA と蛋白の生合成を促進させるかについて、摘出したネコの乳頭筋を用いて検討した。その結果、乳頭筋を伸展した割合に比例してアミノ酸の取り込みが増加すること、同時に出現する Na イオンの細胞内流入が生化学的なシグナルになっている可能性を考察している⁵⁾。

一方、機械的な刺激を感受する内耳の繊毛細胞ばかりでなく、筋細胞にも伸展刺激によって開口するイオンチャンネルが細胞膜に存在し、細胞の変形により Na または K イオンなどの1価の陽イオンが流入することがすでに報告されている⁶⁾。したがって心筋細胞でも伸展により Na イオンの流入が出現することはよく理解される。しかし流入した Na イオンがどのような機序で蛋白の生合成を促進し、肥大を形成するかは明らかでない。

従来から Na イオンの流入とともに $Na^+ \cdot H^+$ 交換機構の働きにより、細胞内 pH が上昇することによって細胞の増殖が出現することが、ヒトの線維芽細胞や腎メサンギウム細胞などで示されていることから⁷⁾、Cooper らは、このような機序の関与を想定している。しかし、イオンチャンネル

を介した Na⁺ イオンの流入であれば、Na⁺·H⁺ 交換機構は逆方向に機能して、細胞内 pH はむしろ低下してしまう可能性があり、この理論では負荷による心筋細胞の肥大形成を説明することは困難である。

さらに最近になって Boro らは、たとえ成長因子で Na⁺·H⁺ 交換機構を刺激して Na⁺ イオンの流入と水素イオンの排出が起こっても、生理的な条件では重炭酸イオンが存在するためにすぐ代償されて、細胞内 pH はむしろ低下してしまうことが示され⁸⁾、細胞成長因子としての細胞内 pH の関与は現在否定的となっている。

研究室の小室らは、ラットの大動脈を狭窄して圧負荷を心筋に加えると、細胞の増殖と分化に重要な役割を担っている癌遺伝子がすぐに発現してくることを示し、カテコラミンでみられた代謝的な反応が、循環動態の変化という物理的なストレスで同様に出現する可能性を示した(図6)⁹⁾。さらに細胞レベルでの反応を生化学的に検討するために、培養ディッシュをシリコンで作製し、分析可能な量の培養心筋細胞に伸展刺激を加える方法を考案した。その結果、心筋細胞ではまず伸展刺激によって c-fos を代表とする核内癌遺伝子の転写活性が上昇して発現し、続いて RNA の合成、そして蛋白の生合成が亢進されて肥大が形成されることがわかった¹⁰⁾。同時に Cooper らが乳頭筋で示した Na⁺ イオンの流入も心筋細胞レベルでも認められた。この Na⁺ イオンの流入がどのような機序で c-fos を発現させるかが、今後に残された

解明すべき課題になっている。

5) 負荷急性期における心不全の発症

心筋は負荷に対して、自己に備わっている代償機構とともに、このように心筋蛋白の生合成を促進して収縮単位の筋原繊維の新生をきたして収縮力を増強させる。しかしこの時期には、図1に示したように、負荷に対して肥大が十分に形成されていないために、総合した心収縮力は低下するところとなる。その結果、心機能の代償は不十分となり、負荷の急増に反応できずに急性心不全に陥ることがある。最近小室らは、負荷急性期に収縮蛋白の生合成は促進されるも、Ca²⁺ イオンの移送を行う筋小胞体の CaATPase 蛋白の生合成はむしろ抑制されることを mRNA のレベルでの解析から示し、筋小胞体の機能が低下することを明らかにした(表I)¹¹⁾。すなわち、負荷の急性期には筋小胞体の Ca²⁺ イオン摂取能と貯蔵能が低下し、心筋収縮時において Ca²⁺ イオンの放出量が減少することを示しており、肥大心筋の収縮性そのものが低下している可能性がある¹²⁾。

表1 圧負荷による心筋の筋小胞体機能の変化¹¹⁾

	筋小胞体量 (mg/g)	Ca ²⁺ -ATPase 量 (%)	Ca ²⁺ 摂取能 (nmol/mg/min)
対照	0.84±0.10	100	102±7
偽手術	0.90±0.12	112±10	105±6
圧負荷 2週間	0.89±0.10 *	92±7 †	96±8 †
” 1ヶ月	0.94±0.16	73±8	76±5
胎児15日目	0.12±0.08	90±6	96±5

*p<0.01, †p<0.05

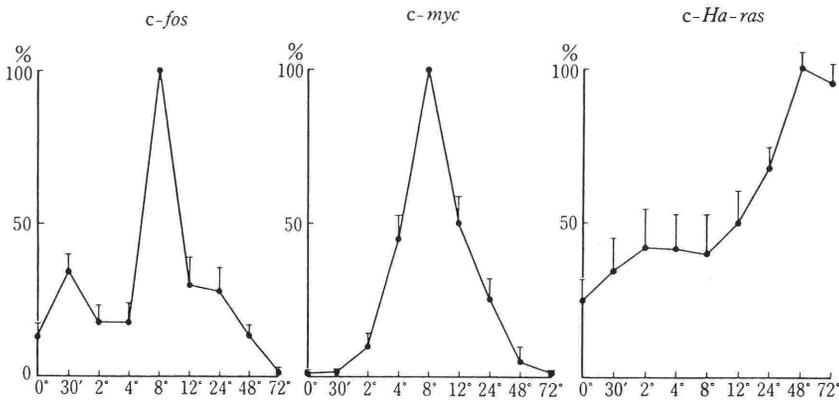


図6 心筋細胞における圧負荷による癌遺伝子発現の時間的経過
核内癌遺伝子 (c-fos, c-myc) と細胞質癌遺伝子 (c-Ha-ras) の発現様式が異なることが注目される⁹⁾。

このような Ca イオン動態の抑制は、急性負荷時に心収縮力を増強するために Ca イオンが大量に動員され、心筋のエネルギー消費量が著しく上昇するのを抑え、心筋を代謝的に保護する効果が期待される。これも急性の負荷に対する適応現象であると考えられる。しかし収縮蛋白と筋小胞体蛋白の生合成におけるこのようなアンバランスが、急性期に発症する心不全の基礎となる病態になっている可能性もある。

3. 負荷慢性期——代償性の心肥大

1) 心肥大を修飾する因子

負荷に対応した収縮単位の増加により、心肥大が形成されて増加した負荷量と心筋量が平衡を保つようになり、その割合はほぼ正常心のそれに近くなる(図1)。このような負荷による心筋蛋白の生合成の亢進が、遺伝子の発現調節により行われることはすでに述べたが、この過程に各種成長因子やカテコラミン、レニン・アンジオテンシン系などのホルモンによる体液性因子が修飾を与えている。培養心筋細胞による実験によって、これらの因子はそれぞれ単独で肥大作用を発現することが知られている。同じ負荷が加わっているにもかかわらず、個人により心肥大形成の程度が異なるのもこのような理由によるものと考えられる。特に高血圧症において、同程度の血圧の上昇であるにもかかわらず、心エコー図などにより算出される心重量に著しい相違が存在するのは¹³⁾、高血圧の発症維持機構とも直接関連するカテコラミンやアンジオテンシンなどの昇圧系ホルモンが心筋細胞の肥大形成の生化学的機序そのものに影響を与えていることによる可能性がある。

2) 心筋細胞の肥大と形質変化

一方、心筋蛋白の増加という量的な適応現象ばかりでなく、種々の機能蛋白において分子機能の異なるアイソフォームの変換をきたし、心筋細胞の形質変換による質的な適応現象も出現し、生化学的にも代償していることが、最近の細胞工学、遺伝子工学を用いた心筋蛋白の分子生物学的なアプローチにより、次第に明らかにされ注目されている。収縮機序の中心的な役割を担っている収縮蛋白のミオシンばかりでなく、アクチン¹⁴⁾、トロポニン、そして細胞膜の機能蛋白である Na⁺·K⁺ ATPase、さらには細胞外に存在するが、コラー

ゲンなどのアイソフォームの変換などが報告され¹⁵⁾、その生理学的な意義が論じられている。このような心筋の負荷に対する生化学的適応現象をまとめて図7に示した。

3) 形質変化としてのミオシンアイソザイムの変換——エネルギー効率と収縮性

心筋ミオシンは収縮を実際に行う筋原線維を構成する収縮蛋白で、ATPase 活性を有し、ATP を水解して遊出する化学エネルギーを直接収縮という物理的な仕事に変換する重要な分子機能を行っている。そしてこのミオシンの ATPase 活性は収縮機序において、収縮速度を生化学的に調節するとともに、収縮のエネルギー変換効率をも規定するところとなる。このような心筋のミオシンには ATPase 活性の異なる二種類のアイソザイムが存在している。ATPase 活性の高い α タイプのミオシンは収縮速度を促進するが、収縮のエネルギー効率が低い。一方 ATPase 活性の低い β タイプのミオシンは、収縮速度は遅くなるが、エネルギーの収縮への変換効率はよい。研究室の土持らのモノクローナル抗体を用いた組織化学的な検討により、ヒトでは心房筋が α タイプ、心室筋では β タイプのミオシンにより主に構成されていることが明らかとなった(図8)¹⁶⁾。心房筋は容量仕事を行っており、速い収縮速度が必要

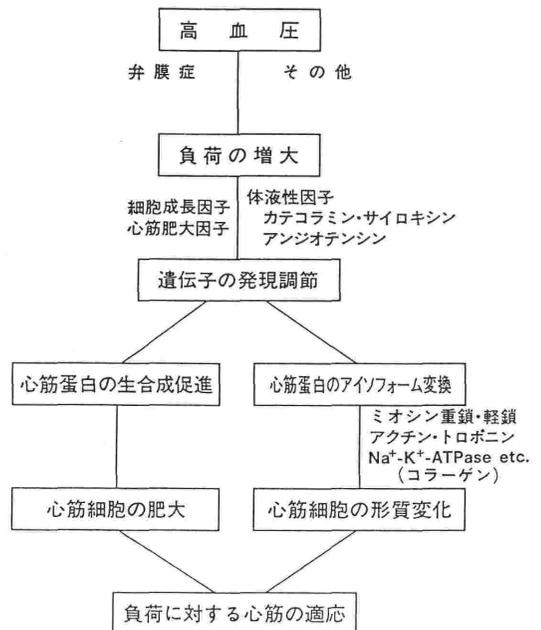


図7 心筋の負荷に対する適応の生化学的機序

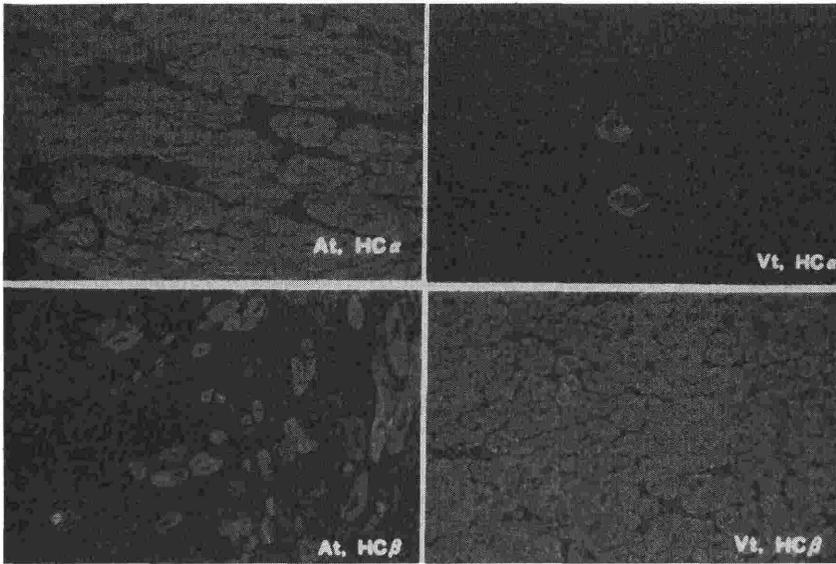


図8 ヒト心筋組織のミオシンアイソザイムパターン
 At:心房筋, Vt:心室筋
 HC α : α タイプミオシン
 HC β : β タイプミオシン

である。一方の心室筋は圧仕事を行っているのでエネルギー効率のよい β ミオシンが適している。したがって、心房と心室筋のそれぞれのミオシンにおけるアイソザイムの分布は、生理学的にきわめて合理的であるといえる。

ところが、弁膜症の患者から弁置換術中に得られる心房筋組織を用いてミオシンアイソザイムの分布を検討したところ、本来心房筋に存在する α タイプのミオシンが減少し、心室筋タイプの β ミオシンの増加が認められた。このような心房筋におけるミオシンアイソザイムの変換する割合は、測定された心房圧とよく相関していた。心房圧が上昇すればするほど、 β ミオシンの含有量が増加し、著しく心房圧が上昇した症例では、心房筋のミオシンはほとんど β タイプに変換された(図9)。このように負荷により心房圧が上昇すると、心房筋は肥大を形成して形態学的に心室筋化が起こるが、ミオシンのレベルにおいても圧仕事に適した心室筋タイプに変換され、エネルギー消費の増大に適応するように代償機構として機能していることが明らかとなった。一方負荷心房筋では収縮速度が低下している可能性がある。

心室筋においても、少量ながらも存在する α タイプのミオシンが大動脈弁狭窄などにより圧負

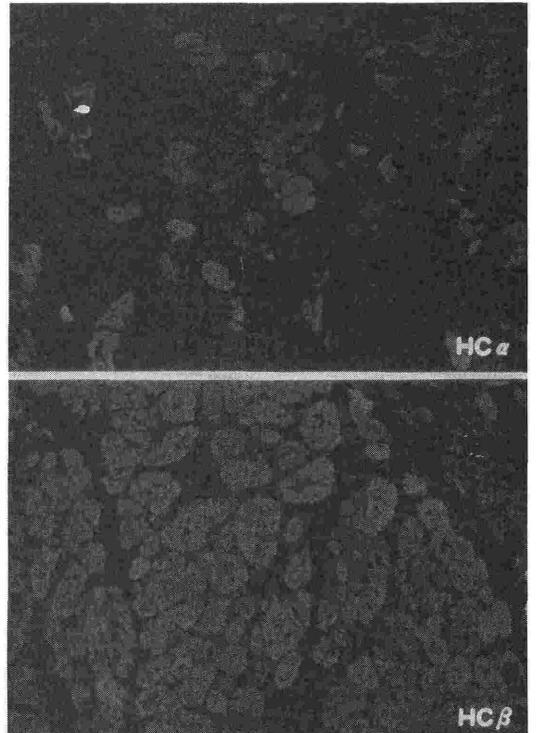


図9 僧帽弁狭窄症で圧負荷の加わった心房筋のミオシンアイソザイムパターン α タイプミオシンが減少し、殆ど全ての心房筋細胞が β タイプミオシンを生合成している。

荷の加わった症例では消失していた¹⁷⁾。しかし、ヒトの心室筋では負荷により変換しうる α タイプミオシンの含有量が少ないために、 α タイプが主な心房筋と比べて、ミオシンアイソザイム変換の代償機能としての生理学的な意義は心房筋と比較して少ないものと考えられる。

このようなヒトの心筋ミオシンアイソザイムの変換が、それぞれの蛋白を生合成する遺伝子の発現調節により行われることも、倉林らの遺伝子のクローニングと mRNA の解析により示されている。 β タイプのミオシン（重鎖と軽鎖）を生合成する遺伝子は心筋の負荷により up-regulate されている^{18, 19)}。

4) 肥大心筋の収縮低下と Ca イオン

心筋の収縮性を生化学的に規定する因子として、収縮蛋白ミオシンの ATPase 活性と共に重要なのが細胞内 Ca イオンである。細胞内 Ca イオン濃度が増加すればアクチンとミオシン分子の間に形成される架橋の数が増加し、収縮張力を中心とした収縮性が高まる。一方 Ca イオン濃度が減少すれば収縮張力が低下する。このように心筋の収縮張力を直接規定する細胞内の Ca イオン濃度は、細胞膜と筋小胞体膜に存在する Ca ポンプの CaATPase 活性により調節されている。特に筋小胞体の CaATPase は収縮のために細胞内に放出された Ca イオンを筋小胞体に摂取してその濃度を低下させ心筋を弛緩させるが、筋小胞体の Ca イオンの蓄積も増加させるので、収縮力を増強する機能も有している。

心筋の細胞内 Ca イオン濃度調節に重要な役割を担っている筋小胞体の CaATPase は、最近小室らにより、その遺伝子がクローニングされ、その生合成の変化が mRNA レベルで解析できるようになった。その結果、先に述べたように、急性負荷期には収縮蛋白の生合成が促進されるにもかかわらず、Ca イオンの移送を行う筋小胞体の CaATPase の生合成はむしろ抑制されることが明らかになったばかりでなく、この低下した生合成率は一か月以上の負荷慢性期にも持続することを示した (図10)¹¹⁾。

このように肥大心筋で示されるミオシン ATPase 活性の低下と筋小胞体 CaATPase の減少は、エネルギーの効率を改善する作用を有するものの、心筋自体の収縮性は低下していることが理

解される。

5) 肥大心筋における虚血と心機能の低下

このように、負荷に対して適応した代償期にある肥大心では、図1に示すように心機能は正常に保持されている。しかし心筋細胞そのものは肥大を形成して負荷に対して適応するように反応しているが、分布している毛細血管の新生は伴って出現してこない (図11)²⁰⁾。肥大した心筋細胞を介した毛細血管相互の間隔は拡大するが、細胞内に豊富に含まれているミオグロビンによって、酸素

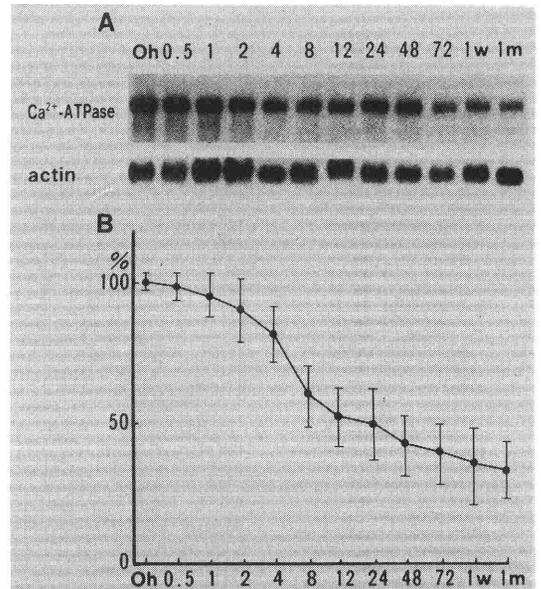
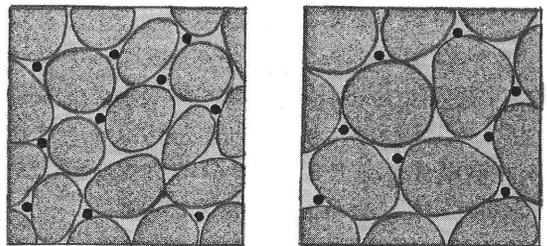


図10 筋小胞体 Ca²⁺-ATPase mRNA の圧負荷による変化
圧負荷8時間後には著しく低下し、低いレベルは1週間後(1w)、1ヶ月後(1m)にも持続する¹¹⁾。



a. 正常心 b. 肥大心

図11 心筋細胞と毛細血管の分布
正常心(a)と肥大心(b)を比較してみると、個々の心筋細胞は肥大するが毛細血管の増生は起こらない。

の運搬に障害を生じることはない。しかしひとつの毛細血管が酸素を供給しなければならない心筋細胞の量が増えるのに、毛細血管の表面積の増大が起こらないために、結局心筋細胞は相対的な虚血状態になる。常に収縮をくり返して莫大なエネルギーを消費している心筋では、その機能を保つためには効率よく好氣的な条件で ATP を産生する必要がある。したがって、肥大した心筋が代償期にあっても虚血状態にあれば、エネルギーの産生によってカバー出来る範囲は限定されることになる。例えば酵素消費量が急激に増加するストレスが加わると、異常を認めなかった収縮機能に障害が生じてくる可能性がある。

実際に高血圧性肥大心で検討した報告において、通常では収縮機能に異常を認めない状態にあるよく代償された肥大心においても、運動負荷を加えた際に増加する駆出率の割合が、肥大のない正常血圧者と比べて少ないことが示されており²¹⁾、特に心室筋では冠動脈に何ら病変がなくとも、肥大形成による相対的な虚血の影響が大きく、この時期に発症する心不全の生化学的機序の主要な因子になっている。

4. 負荷非代償期——うっ血性心不全の発症

負荷急性期、慢性代償期にも負荷の急変により心不全が発症しうる生化学的な背景因子を述べたが、過剰な負荷が持続して加わると、心筋の収縮

力は急激に低下し、心臓のポンプ機能は障害されて心不全に陥る。

1) 過剰な負荷と肥大による代謝障害

肥大した心筋自体が酸素消費量をさらに増加させて、肥大心筋における相対的な虚血を一層進展させる。その結果、効率のよい好氣的な代謝が障害されて ATP の産生率が低下し、収縮機序に利用されるエネルギー量の不足が生じる。一方、すでに述べたように CaATPase の低下による筋小胞体の機能障害を中心とした膜系のイオン移送能の低下が生じ、収縮機構に障害をきたす^{11, 22)}。さらに虚血による細胞内 pH の低下も Ca イオンと競合して収縮連関を抑制し、収縮機能の障害を促進させる。

エネルギー供給量の欠乏は、直接収縮機構を抑制するばかりでなく、代謝回転のきわめて速い収縮蛋白の生合成が障害されてむしろ低下するようになり、分子機能も修飾されて化学エネルギーの利用率が低下する。

このように代償性の肥大心から心不全に進展するには、心筋細胞内の多岐にわたる代謝経路の障害が蓄積され、その総和として出現してくる(図12)。個々の代謝経路での障害の定量的な解析はまだ十分には行われていないが、代謝率の速い心筋においては、虚血の要因が機能に及ぼす影響はきわめて大きいといえる。

2) 不全心筋における胎児性蛋白の発現

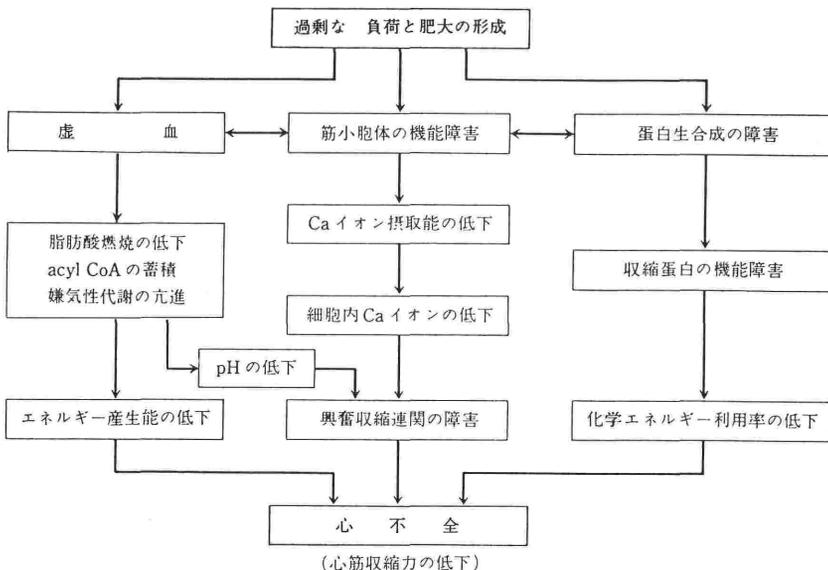


図12 心不全の発生機序

胎生期に心室筋で発現し、生後著しくその発現量が減少する蛋白として、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、骨格筋タイプの α -アクチンおよびミオシンの心筋筋タイプの軽鎖が知られている。このような胎児性の蛋白が心不全に陥った心筋に再び発現することが明らかとなり注目されている²³⁾。ANP は過剰に蓄積された体内の Na イオンを排出して循環動態を改善する作用があり、量の多い心室筋から大量の ANP が生合成されて分泌され、心不全に対して代償するきわめて重要な役割を担っている。胎児性の収縮蛋白の発現については、その生理学的意義が負荷時のミオシンアイソザイム変換のようには明らかでなく、今後の検討の課題になっている。

心筋症のモデル動物である Bio 14.6 ハムスターでの検討では、心筋障害が進展していない10週令の早期に、これら胎児性蛋白の mRNA が著しく発現しており²⁴⁾、心筋症の病因とこのような分化の過程における遺伝子発現調節の異常が関連している可能性が示され興味深い。

おわりに

負荷に対する心筋の適応現象と、その破綻である心不全の発症機序を生化学的に解析した。心不全の病態の基本である心筋収縮力の著しい低下は、多岐にわたる代謝障害の集積による。したがって、心不全の対症療法としての強心薬の使用は、血行動態の改善をもたらすが、心筋の酸素消費量を増加させて代謝障害はさらに促進され、基本の病態を改善することはできない。減負荷療法を含めた心筋代謝を被護する効果を有する薬剤が心不全の基礎治療薬として用いられるべきものであることは、このような心筋における病態の生化学的な解析から十分に理解される。

文 献

- 1) Ueda, S. et al.: Synthesis and enzymatic properties of myosin from hypertrophied and failing hearts. In: *Advances in Myocardiology* (ed. by Tajddin M. et al.) Vol 1, p. 523, University Park Press, Baltimore, 1980.
- 2) Starksen, N. F. et al.: Cardiac myocyte hypertrophy is associated with c-myc protooncogene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:8348, 1986.
- 3) Vandenburg, H. et al.: In vitro model for stretch-induced hypertrophy of skeletal muscle.

Science **203**:265, 1979.

- 4) Mann, D. L. et al.: Load regulation vs. adrenoceptor activation of cardiocytes in culture: The primacy of load. *Circulation* **76**:IV-477, 1987.
- 5) Kent, R. L. et al.: Load responsiveness of protein synthesis in adult mammalian myocardium: role of cardiac deformation linked to sodium influx. *Circ. Res.* **64**:74, 1989.
- 6) Guharay, F. et al.: Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond)* **352**:685, 1984.
- 7) Moolenaar, W. H. et al.: Na^+/H^+ exchange and cytoplasmic pH in the action of growth factors in human fibroblasts. *Nature* **304**:645, 1983.
- 8) Ganz, M. B. et al.: Arginine vasopressin enhances pHi regulation in the presence of HCO_3^- by stimulating three acid-base transport systems. *Nature* **337**:648, 1989.
- 9) Komuro, I. et al.: Expression of cellular oncogenes in the myocardium during the developmental stage and pressure-overloaded hypertrophy of the rat heart. *Circ. Res.* **62**:1075, 1988.
- 10) 小室一成ほか: 心肥大形成の出現機序—加わる負荷の生化学的シグナルへの変換。第52回日本循環器学会総会シンポジウム, 名古屋, 1989.
- 11) Komuro, I. et al.: Molecular cloning and characterization of a $\text{Ca}^{2+}+\text{Mg}^{2+}$ -dependent adenosine triphosphatase from rat cardiac sarcoplasmic reticulum. *J. Clin. Invest.* **86**:1102, 1989.
- 12) Spann, J. F. et al.: Contractile state of cardiac muscle obtained from cats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ. Res.* **21**:341, 1967.
- 13) Hammond, I. W. et al.: The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* **7**:639, 1986.
- 14) Izumo, S. et al.: Protooncogene induction and reprogramming of cardiac gene expression produced by pressure overload. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**:339, 1988.
- 15) Weber, K. T. et al.: Collagen remodelling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ. Res.* **62**:757, 1988.
- 16) Tsuchimochi, H. et al.: Isozymic changes in myosin of human atrial myocardium induced by overload. *J. Clin. Invest.* **74**:662, 1984.
- 17) Kawana, M. et al.: Isozymic changes in myosin of human ventricular myocardium induced by pressure overload. *Circulation* **74**:II-82, 1986.
- 18) Kurabayashi, M. et al.: Molecular cloning and characterization of human cardiac α - and β -form myosin heavy chain cDNA clones: Regulation of expression during development and pressure overload in human atrium. *J. Clin. Invest.* **82**:524, 1988.

- 19) Kurabayashi, M. et al.: Molecular cloning and characterization of human atrial and ventricular myosin alkali light chain cDNA clones. *J. Biol. Chem.* **263**:13930, 1988.
- 20) Rakusan, K.: Assessment of cardiac growth. In: *Growth of the Heart in Health and Disease* (Zak R, ed.), p 25, Raven Press, New York, 1984.
- 21) Miller, D. D. et al.: Left ventricular ejection fraction response during exercise in asymptomatic systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* **59**:409, 1987.
- 22) Yazaki, Y. et al.: Depressed Na-K ATPase activity in the failing rabbit heart. *Jpn. Heart J.* **13**:73, 1972.
- 23) Tsuchimochi, H. et al.: Atrial natriuretic peptides in fetal and failed adult human hearts. *Circulation* **78**:920, 1988.
- 24) 加藤洋一ほか: Bio 14.6 ハムスター心室筋における胎児型遺伝子の発現. 第52回日本循環器学会総会, 名古屋, 1989.

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *