

説 説

期外収縮後心収縮性一過性振動現象から 推定される心筋細胞内筋小胞体經由 カルシウム再循環率の温度依存性

水野 樹*, 花岡 一雄*, 菅 弘之**

結 言

臨床医学における体温上昇は、発熱として頻繁にみられる病態であり、熱中症、敗血症^{1,2)}は救急医療や集中治療での重大な疾患で、悪性高熱は手術麻酔における重篤な合併症である。一方体温低下は、凍傷、偶発性低体温症³⁾としてしばしば遭遇する。また近年、頭部外傷例の脳蘇生における脳低温療法⁴⁾が注目を集めている。しかしながら異常体温の際の循環管理は極めて困難であり、温度変化時の循環動態および循環管理法についてはいまだ不明な点が多い。そこで異常体温疾患患者の救命率向上のためには、温度変化における心筋興奮収縮連関の解明が不可欠である。

従来、期外収縮後の心収縮性は、一般的には単指数関数的に減衰し^{5~8)}、低体温^{9,10)}、心不全^{11,12)}などの異常状態での心臓においてのみ一過性交互脈の形で減弱し期外収縮前の定常心拍動の収縮性に落ちつくと考えられてきた。

しかし荒木ら¹³⁾は、菅のイヌ摘出交叉灌流心標本¹⁴⁾を用い、心筋温 36°C の心房ペースング下で偶発的に発生する上室性・心室性期外収縮後の心収縮性増強が定常心拍到落ちつくまでの 6 心拍について解析し、そのほとんどが一過性交互脈の形で減衰し定常心拍の収縮性に収束する期外収縮後心収縮性一過性振動現象を発見した。さらにイヌ生体内心¹⁵⁾やヒト生体内心¹⁶⁾でも、この期外収縮後

心収縮性一過性振動現象が観察された。

期外収縮後心収縮性一過性振動現象の数式化

清水ら¹⁷⁾は、この期外収縮後心収縮性一過性振動現象の経過に対し、定常収縮の収縮性(心室最大収縮弾性率:収縮期末左室圧/容積比: Emax)¹⁴⁾で正規化した期外収縮後第 i ($i=1\sim 6$) 拍目の Emax を、2 つの指数関数を有する数式 $nEmax = a \cdot \exp\{- (i-1)/\tau_e\} + b \cdot \exp\{- (i-1)/\tau_s\} \cos\{p(i-1)\} + 1$ (式 1) を用いての最小二乗法による解析により、極めて高い相関性からその適合性を発見した。ここで a , b は単調性および振動性減衰成分の $i=1$ での振幅を、 τ_e , τ_s は単調性および振動性減衰成分の減衰時定数(定常収縮間隔を 1 単位とした心拍数)を表わすとされる(図 1)。

その後、心拍数の多少あるいは代償性休止期の有無に拘らず期外収縮後心収縮性増強は、一過性振動現象を示すことが明らかとなった¹⁸⁾。またコンピューターシミュレーション上でも期外収縮後心収縮性増強は、一過性振動現象を示した¹⁹⁾。

心筋細胞内カルシウム(Ca²⁺)動態のエネルギー経済性

心筋の収縮、弛緩はカルシウム(Ca²⁺)により制御されている^{8,20,21)}。クロスブリッジから解離した Ca²⁺ は ATP を消費して筋小胞体(sarcoplasmic reticulum: SR)に汲み上げられるか、細胞膜を介して細胞外に汲み出される^{22,23)}。この 2 経路にはエネルギー経済性の差があり、SR 経路の経路の方が細胞膜を介する経路に比較し半分のエネルギーで Ca²⁺ を汲み上げることができる^{8,24)}。心筋細胞内

*東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学

**国立循環器病センター研究所

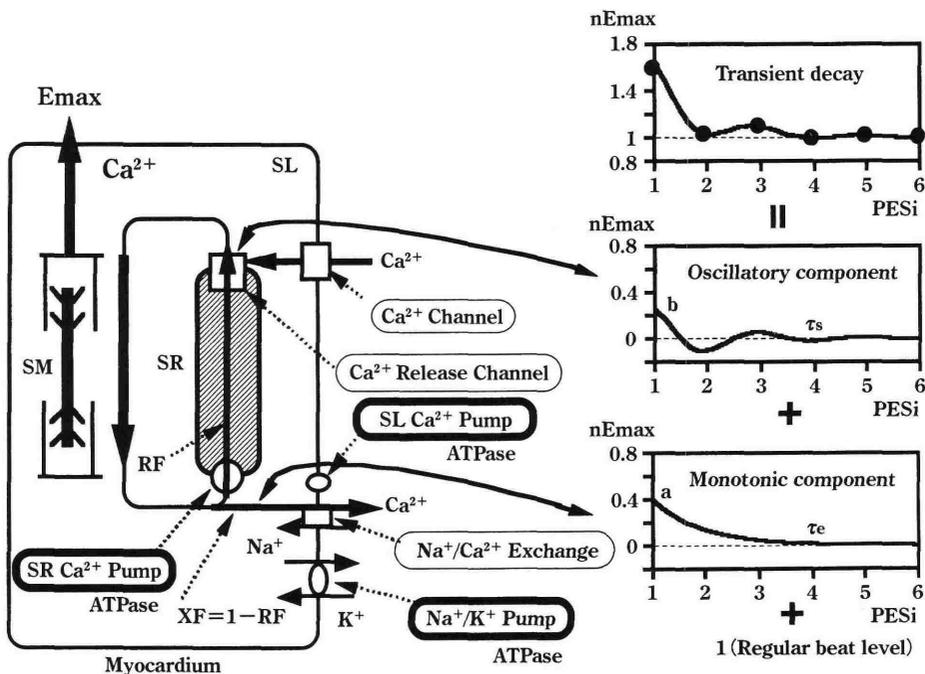


図1 温度変化における心筋細胞内カルシウム (Ca²⁺) 動態と(式1)の対応モデル

(式1)の単調性減衰成分の減衰時定数 τ_e は筋小胞体(SR)のカルシウム(Ca²⁺)ポンプとNa⁺/Ca²⁺交換系の心筋細胞内外のCa²⁺動態に、振動性減衰成分の減衰時定数 τ_s はSRのCa²⁺ポンプやリアノジン感受性Ca²⁺放出チャンネル間のSR内のCa²⁺動態に関する。SRのCa²⁺ポンプ、心筋細胞膜のNa⁺/Ca²⁺交換系とNa⁺を介してカップルしているNa⁺/K⁺ポンプ、心筋細胞膜のCa²⁺ポンプには温度依存性のATPase活性が関与している。
 Emax : 心収縮性の指標(心室最大収縮弾性率: 収縮期末左室圧/容積比), SM : 筋節, SR : 筋小胞体, SL : 筋細胞膜, RF : 筋小胞体經由Ca²⁺再循環率, XF : 細胞外へのCa²⁺流出率(=1-RF), nEmax : 定常収縮のEmaxで正規化した期外収縮後第*i*(*i*=1~6)拍目のEmax, PESi : 第*i*(*i*=1~6)拍目の期外収縮, a : 単調性減衰成分の振幅, b : 振動性減衰成分の振幅。(文献38 図1より転写)

Ca²⁺動態には、心筋細胞膜のNa⁺/Ca²⁺交換系やL型Ca²⁺チャンネルなどが関与する外回りのCa²⁺動態と、SRのCa²⁺ポンプやリアノジン感受性Ca²⁺放出チャンネルなどが関与するSRを経由する内回りのCa²⁺動態がある^{25~27}。

心筋細胞内の筋小胞体を経由するカルシウム (Ca²⁺)再循環率の推定法

心筋細胞内Ca²⁺動態に関する既存の方法論としてはエクオリン²⁸⁾、フラ²²⁹⁾等を標識としたCa²⁺トランジェント法がある。しかしこの方法では興奮収縮連関に関わる心筋細胞内Ca²⁺のごく一部(数十分の一)を表わすにすぎず、また生理的に拍動している心室全体の挙動から、心筋興奮収縮連関に与る細胞内のマイクロ現象であるCa²⁺動態を推定することは不可能である。また現在の要素分析手法ではCa²⁺動態の全体像を直に観察分析するこ

とは未だ不可能である。

そこで清水ら²⁴⁾は、 τ_e はSRのCa²⁺ポンプとNa⁺/Ca²⁺交換系の心筋細胞内外のCa²⁺動態に、 τ_s はSRのCa²⁺ポンプやリアノジン感受性Ca²⁺放出チャンネル間のSR内のCa²⁺動態に関するという心筋細胞内Ca²⁺動態モデルを考案した(図1)。従来、心筋細胞内のSRを経由するCa²⁺再循環率(recirculation fraction : RF)は、単指数関数的減衰時定数 τ を利用し、 $\exp(-1/\tau)$ から推定されてきた^{5~7)}。清水ら²⁴⁾は、これらの前提モデルからその単調性減衰が従来の指数関数的減衰と同様な時定数を有することを発見し、単調性減衰成分の τ_e を利用し、 $\exp(-1/\tau_e)$ から推定することで、従来の解析に比べより高精度に求めることを可能とした。さらに土井ら³⁰⁾は、従来の単指数関数的減衰時定数を用いたCa²⁺RFでは過小評価することを報告した。本方法は間接的推定法であるものの統合生理

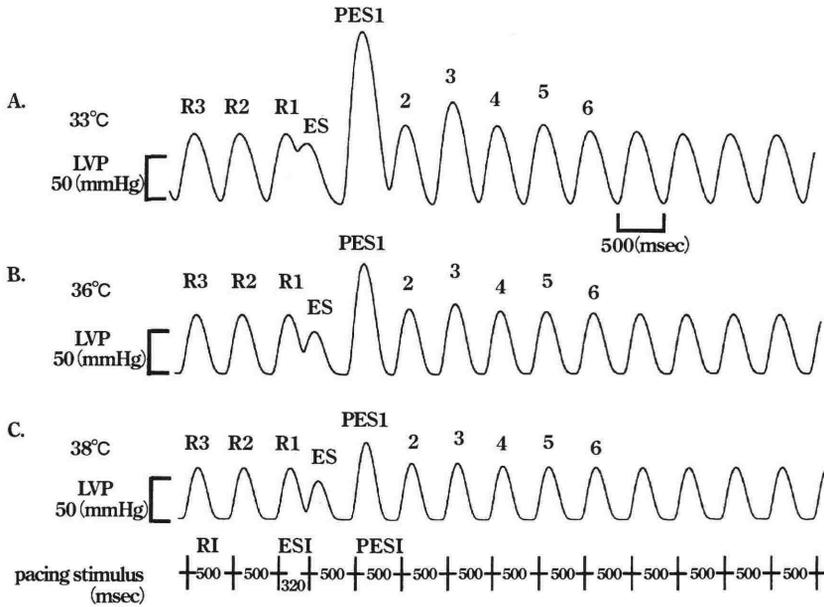


図2 心筋温変化における期外収縮後心収縮性一過性振動現象

心筋温 33°C (A), 36°C (B), 38°C (C) で期外収縮後の心収縮性一過性の振動現象を認める. 33°Cでの期外収縮後第1拍目の振幅は大きい. LVP: 左室圧, R3~1: 期外収縮前第3~1拍目の定常収縮, ES: 期外収縮, PES1~6: 期外収縮後第1~6拍目の収縮, RI: 定常収縮間隔, ESI: 期外収縮間隔, PESI: 期外収縮後間隔. (文献 38 図2 より転写)

学的手法により複雑系の心細胞内 Ca^{2+} 動態というマイクロレベルの現象を推測するという画期的方法である.

本方法を使用し, カテコラミン³¹⁾, Ca^{2+} ^{31,32)}, リアノジン^{24,33)}, BDM³⁴⁾などの投与心や, Ca^{2+} 過負荷不全心³⁵⁾, 虚血再還流によるスタン不全心³⁶⁾などの様々な生理条件下での心筋細胞内 Ca^{2+} 動態を解析し推測してきた. 例えば, 虚血再還流によるスタン不全心不では E_{max} の酸素コストの増加の原因をSRを経由する Ca^{2+} RFの低下と総遊離 Ca^{2+} に対する E_{max} の反応性の低下であると推測した³⁶⁾.

心筋温と心筋収縮性とカルシウム (Ca^{2+}) 動態の酸素消費(コスト)

心筋細胞の興奮収縮連関に関与する心筋細胞内 Ca^{2+} は, 心筋収縮性と Ca^{2+} 動態の酸素消費(コスト)を決定する.

そして心筋温変化は, 心筋収縮性や Ca^{2+} 動態の酸素コストに影響を及ぼすとされる^{37,38)}. 実金ら³⁹⁾は, 10°C冷却による E_{max} の増強および E_{max} の酸素コスト(温度係数(Q_{10})=2)の低下を発見した.

心筋細胞内の Ca^{2+} を定量的に明らかにすることにより, 異常体温時の心臓機能と病態生理の解明および改善が期待される.

期外収縮後心収縮性一過性振動現象の心筋温依存性

著者ら⁴⁰⁾は, イヌ摘出交叉灌流心標本を用いて, ホルマリンもしくは電気凝固にて完全房室ブロック後, ヒス束近傍を電気刺激し, サーボポンプで等容性収縮とし, 心尖部より挿入した左室バルーン内圧を測定した. また恒温槽を用いて灌流する冠動脈血液温を 33, 36, 38°Cと変化させた. 定常刺激を加え左室圧波形が一定であることを確認後, 期外収縮を一拍のみ挿入し, 以後元の間隔で定常刺激を続け, 人工的に期外収縮後心収縮性一過性振動現象を発生させた(図2A-C).

そして著者ら⁴⁰⁾は, 期外収縮後心収縮性一過性振動現象の心筋温変化による影響を本方法を用いて解析し, Ca^{2+} RF, E_{max} の反応性, E_{max} の酸素コストの変化を検討することで, 異常体温時のSR機能を含めた心臓機能, 病態生理をマクロレベルで解析検討した. 解析の結果, 期外収縮後心収縮

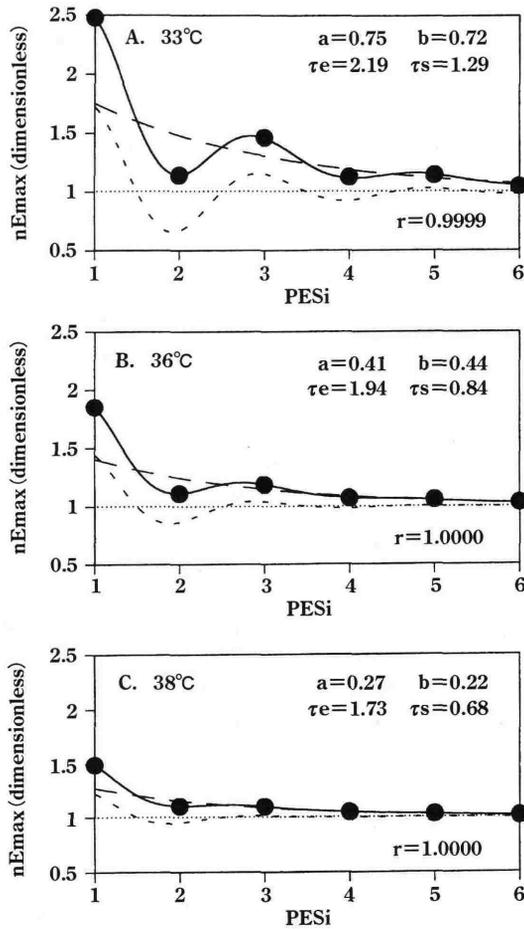


図3 心筋温度変化期外収縮後心収縮性一過性振動現象の(式1)を用いての解析

心筋温度 33°C (A), 36°C (B), 38°C (C) での期外収縮後心収縮性一過性振動現象は(式1)で良好な適合性を認める。33°Cでの期外収縮後第1~6拍目の収縮の一過性振動は大きい。a: 単調性減衰成分の振幅, b: 振動性減衰成分の振幅, τ_e : 単調性減衰成分の減衰時定数, τ_s : 振動性減衰成分の減衰時定数, r: 相関係数。(文献38 図3より転写)

性一過性振動現象は温度変化に拘らず(式1)で良好な適合性を有することが判った(図3A-C)。またサーボポンプを用いての左室容積一定条件下では温度上昇に伴い, a, b, τ_e , τ_s は減少した(図4A-D)。したがって Ca^{2+} RF が心筋温度依存性に減少することを初めて発見した(図4E)。

期外収縮後心収縮性一過性振動現象からの心筋細胞内カルシウム(Ca^{2+})動態の推定値と心筋温度変化

SRの Ca^{2+} ポンプ, 心筋細胞膜の Na^+/Ca^{2+} 交換系と Na^+ を介してカップルしている Na^+/K^+ ポンプ, 心筋細胞膜の Ca^{2+} ポンプには温度依存性のATPase活性が密接に関与していることが知られている^{8,41)}。

筆者ら⁴⁰⁾は, 心筋温度変化が心筋細胞内 Ca^{2+} 動態に影響を及ぼし, 低温でSRを再循環する Ca^{2+} が増加し, 高温で細胞外への Ca^{2+} の流出が増加することで, 期外収縮後一過性収縮性振動現象の形態に変化を及ぼし, 各変数が変動したと推測した(図1)。つまり, 低温での E_{max} の酸素コストの低下は収縮性の Ca^{2+} 反応性の増加と Ca^{2+} RFの増加に関連があり, 一方高温での E_{max} の酸素コストの増加は収縮性の Ca^{2+} 反応性の低下と Ca^{2+} RFの低下に関連があると推測した。 Ca^{2+} 動態を含んだATP消費反応の Q_{10} および E_{max} の反応は, Ca^{2+} RFの $1/Q_{10}$ および E_{max} の酸素コストで合理的に説明しえた。

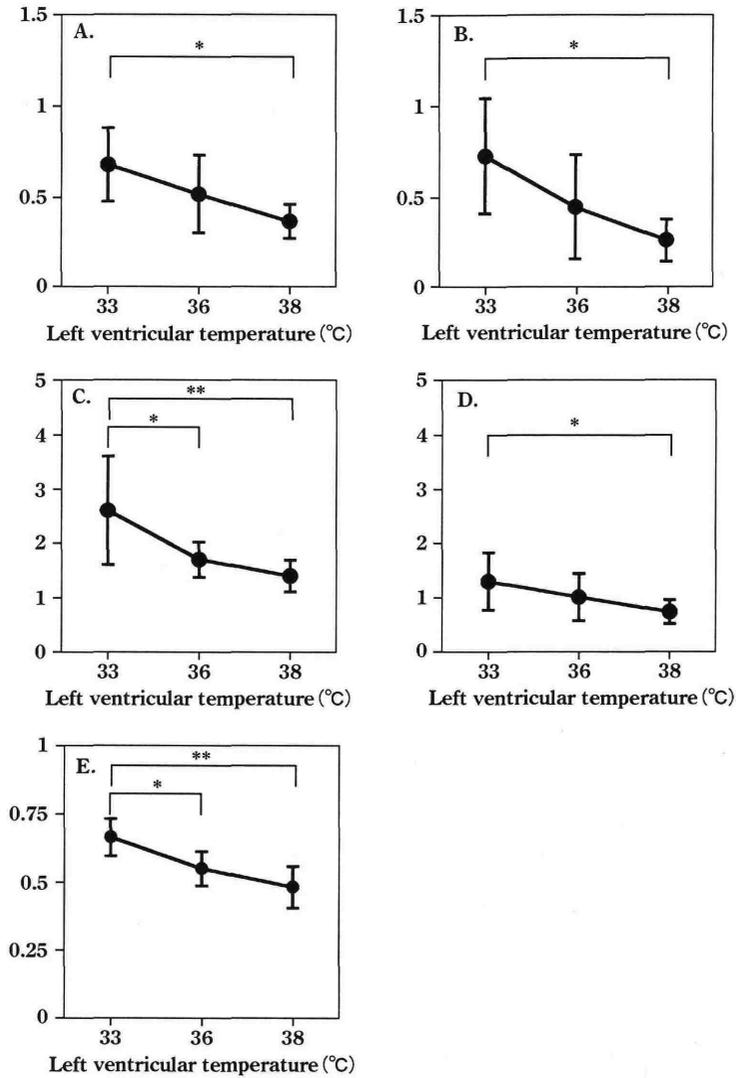


図4 左室容積一定下における心筋温度変化期外収縮後心収縮性一過性振動現象

単調性減衰成分の振幅 a(A), 振動性減衰成分の振幅 b(B), 単調性減衰成分の減衰時定数 τ_e (C), 振動性減衰成分の減衰時定数 τ_s (D), 筋小胞体經由カルシウム再循環率 RF(E)は左室容積一定下では温度依存性に減少する。(文献 38 図4~6 より転写)

常温下左室容積変化における期外収縮後心収縮性一過性振動現象

しかし温度上昇に伴い、定常収縮の左室圧は低下する^{42,43}。そこで著者ら⁴⁴はまず、常温下での左室容積変化における期外収縮後心収縮性一過性振動現象を解析した。サーボポンプで左室容積を 10~18ml に調整し、左室圧を測定した。また期外収縮間隔を 300~400msec と変化させた。その結果、常温下ではいかなる期外収縮間隔でも、a, b は左

室容積増加に伴い低下するものの(図5AB), τ_e , τ_s はほぼ一定であった(図5CD)。したがって Ca^{2+} RF は左室容積に非依存性であり、その Ca^{2+} RF の左室容積非依存性は、期外収縮間隔に関係しないことが判明した(図5E)。

収縮期末左室圧制御下における期外収縮後心収縮性一過性振動現象の心筋温度依存性

次に著者ら⁴⁵は、温度依存性 Ca^{2+} RF の原因が同時に温度依存性に变化する変力作用による左室

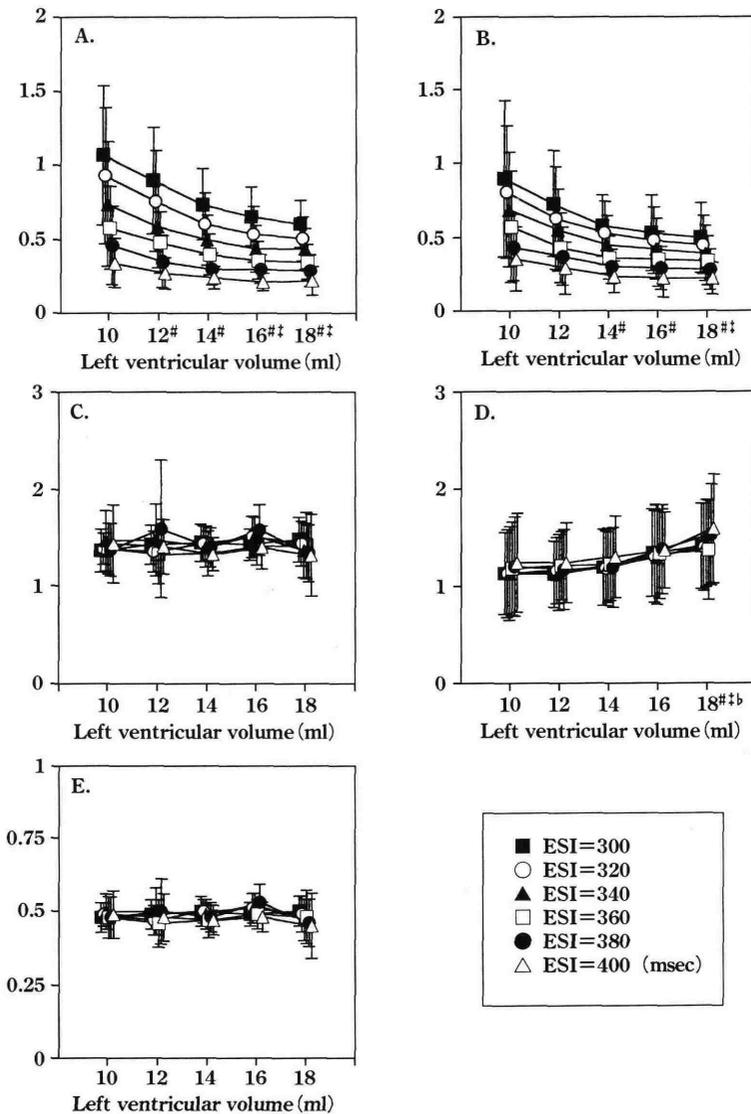


図5 常温下左室容積変化における期外収縮後心収縮性一過性振動現象

単調性減衰成分の振幅 a(A), 振動性減衰成分の振幅 b(B)は左室容積増加に伴い減少するもの、単調性減衰成分の減衰時定数 τ_e (C), 振動性減衰成分の減衰時定数 τ_s (D), 筋小胞体經由カルシウム(Ca^{2+})再循環率 RF(E)は左室容積変化に拘らず一定である。また Ca^{2+} RF は期外収縮間隔に拘らず一定である。ESI: 期外収縮間隔 (msec)。 (文献 42 図3~5 より転写)

圧の低下^{46,47)}である可能性を調べるために、左室圧の変化を取り除かねばならず、左室容積を調節し収縮期末左室圧を制御し、心筋温変化期外収縮後心収縮性一過性振動現象を解析した。この際にサーボポンプで左室容積を調整することで、左室圧の温度変化を補正し、心筋温依存性に低下する収縮期末左室圧を一定に制御した。その結果、33°Cから38°Cへと温度上昇に伴い、a, b, τ_e , τ_s は減少した(図6A-D)。したがって Ca^{2+} RF は心筋

温依存性に減少し、左室容積一定下での結果に類似していた(図6E)。つまり Ca^{2+} RF の温度依存性が左室圧に依存しないことが判明した。結論として、 Ca^{2+} RF は左室容積、左室圧に影響されず、Frank-Starling 効果に影響されない。今後は、温度変化によるSR機能変化が定量的に評価可能となりうらと思われる。

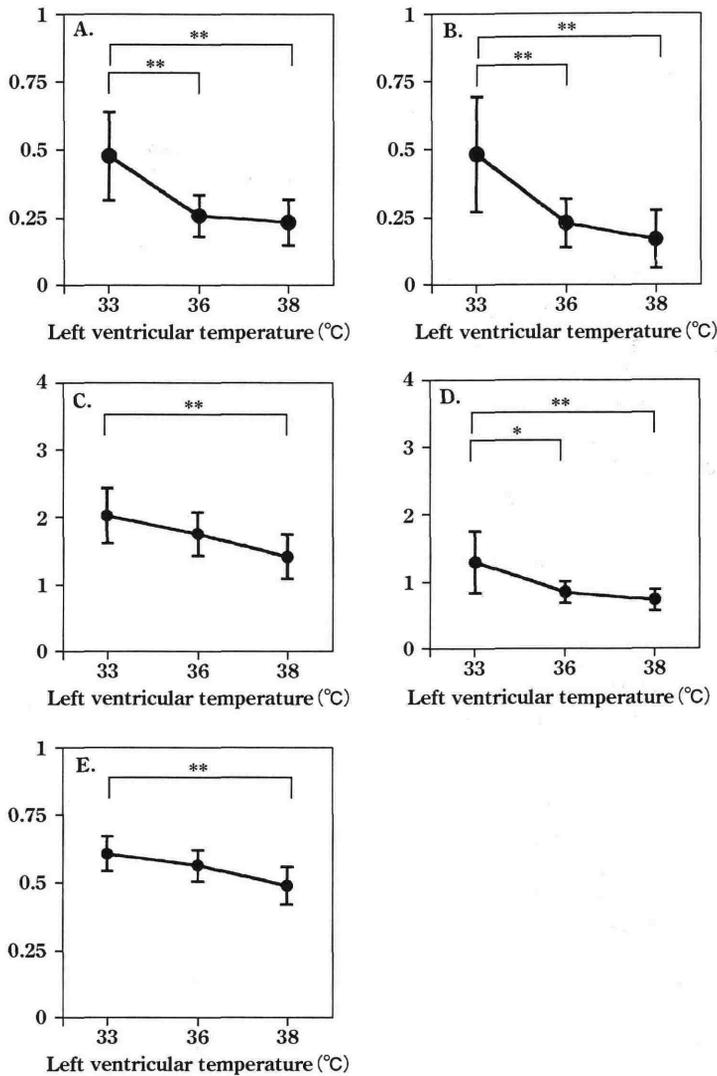


図6 収縮期末左室圧制御下における心筋温度変化期外収縮後心収縮性一過性振動現象

単調性減衰成分の振幅 a(A), 振動性減衰成分の振幅 b(B), 単調性減衰成分の減衰時定数 τ_c (C), 振動性減衰成分の減衰時定数 τ_s (D), 筋小胞体經由カルシウム再循環率(E)は左室圧制御下では温度依存性に減少する。これらの結果は、左室容積一定下における心筋温度変化期外収縮後心収縮性一過性振動現象の結果に類似している。(文献 43 図4~6 より転写)

終わりに

心筋細胞内 Ca^{2+} 動態の主たる因子は、SR, 細胞膜の Ca^{2+} 輸送系であると考えられており、それぞれの特性は細胞、組織レベルの実験において詳しく研究されている。しかしながら、生体内における各細胞、組織の統合的な機能に関しては臓器レベルの今後の研究課題となっている。期外収縮後心収縮性一過性振動現象からの心筋細胞内 Ca^{2+} 動態の推定法は、心臓の統合機能としての収縮の変

化から細胞の Ca^{2+} を論ずるといふ、統合生理学的、システムダイナミクス的手法である。従来の薬剤負荷や種々の生理的条件変化の検討同様に心筋温を変化させて、心筋細胞内 Ca^{2+} 動態を推測することで本方法論の正当性、妥当性を証明しえた。これと定常収縮で求められる心臓の E_{max} , 収縮期圧容積面積 (pressure-volume area : PVA), 酸素消費量を組み合わせる^{48,49)}と、興奮収縮連関中の Ca^{2+} 動態が、 Ca^{2+} トランジェントを測定する以上に、良く把握できる。イヌ摘出交叉灌流心標本を用い

での心筋細胞内 Ca^{2+} 動態の解明に本方法は有効な手段となり、今後 Ca^{2+} 動態に及ぼす影響が既知である薬剤や操作を検証することで、心臓病態生理の解明および循環管理法の確立および成績の向上発展に大きく寄与するものと期待される。

文 献

- 1) 水野 樹, 杉本清治, 大森貴夫ら: 術後精巣上体炎から多臓器障害を来した1症例. 麻酔 2002; 51: 518-22.
- 2) 水野 樹, 辻川哲也, 湧田暁子ら: 化膿性肝膿瘍による敗血症ショックに対して経皮経肝的肝膿瘍ドレナージを施行した1救命症例. 麻酔 2003; 52: 58-63.
- 3) 水野 樹, 高崎正人, 西山友貴ら: 偶発性低体温症の臨床経験. 蘇生 2003; 22: 31-5.
- 4) 水野 樹, 杉本清治, 筒井 巧ら: 脳低温療法の復温中に生じたミオクローヌスに対してプロポフォールが有効であった1症例. 麻酔 2002; 51: 186-9.
- 5) Morad M, Goldman Y: Excitation-contraction coupling in heart muscle: Membrane control of development of tension. *Prog Biophys Mol Biol* 1973; 27: 257-313.
- 6) ter Keurs HEDJ, Gao WD, Bosker H, et al: Characterisation of decay of frequency induced potentiation and post-extrasystolic potentiation. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 903-10.
- 7) Noble MIM, Seed WA (eds): The interval-force relationship of the heart. *Bowditch Revisited*. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.
- 8) Bers DM: Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force (2nd ed). Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002. p.39-62, 273-331.
- 9) Wohlfart B: Analysis of mechanical alternans in rabbit papillary muscle. *Acta Physiol Scand* 1982; 115: 405-14.
- 10) Hirayama Y, Saitoh H, Atarashi H, et al: Electrical and mechanical alternans in canine myocardium in vivo. Dependence on intracellular calcium cycling. *Circulation* 1993; 88: 2894-902.
- 11) Cohn KE, Sandler H, Hancock EW: Mechanisms of pulsus alternans. *Circulation* 1967; 36: 372-80.
- 12) Kotsanas G, Holroyd SM, Young R, et al: Mechanisms contributing to pulsus alternans in pressure-overload cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1996; 271: H2490-500.
- 13) Araki J, Takaki M, Matsushita T, et al: Postextrasystolic transient contractile alternans in canine hearts. *Heart Vessels* 1994; 9: 241-8.
- 14) Suga H: Ventricular energetics. *Physiol Rev* 1990; 70: 247-77.
- 15) Shimizu J, Mohri S, Iribe G, et al: Postextrasystolic contractility normally decays in alternans in canine in situ heart. *Jpn J Physiol* 2003; 53: 313-8.
- 16) Tanabe M, Onishi K, Dohi K, et al: Alternans decay of postextrasystolic potentiation in human left ventricle. *Jpn J Physiol* 2004; 54: 87-91.
- 17) Shimizu J, Takaki M, Kohno K, et al: Sinusoidal and exponential decays of postextrasystolic transient alternans in excised blood-perfused canine hearts. *Jpn J Physiol* 1995; 45: 837-48.
- 18) Shimizu J, Araki J, Iribe G, et al: Postextrasystolic contractile decay always contains exponential and alternans components in canine heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H225-33.
- 19) Mohri S, Araki J, Imaoka T, et al: Myocardial mechanical restitution and potentiation partly underlie alternans decay of postextrasystolic potentiation: simulation. *Heart Vessels* 1999; 14: 82-9.
- 20) Mizuno J, Mikane T, Araki J, et al: Hybrid logistic characterization of isometric twitch force curve of isolated ferret right ventricular papillary muscle. *Jpn J Physiol* 1999; 49: 145-58.
- 21) Mizuno J, Araki J, Mikane T, et al: Logistic time constant of isometric relaxation force curve of ferret ventricular papillary muscle: reliable index of lusitropism. *Jpn J Physiol* 2000; 50: 479-87.
- 22) Liu B, Wohlfart B, Johansson BW: Mechanical restitution at different temperatures in papillary muscles from rabbit, rat, and hedgehog. *Cryobiology* 1990; 27: 596-604.
- 23) Godiksen H, Jessen F: Temperature and Ca^{2+} -dependence of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in haddock, salmon, rainbow trout and zebra cichlid. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002; 133: 35-44.
- 24) Shimizu J, Araki J, Mizuno J, et al: A new integrative method to quantify total Ca^{2+} handling and futile Ca^{2+} cycling in failing hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998; 275: H2325-33.
- 25) Yue DT, Burkhoff D, Franz MR, et al: Postextrasystolic potentiation of the isolated canine left ventricle. Relationship to mechanical restitution. *Circ Res* 1985; 56: 340-50.
- 26) Adler D, Wong AYK, Mahler Y, et al: Model of calcium movements in the mammalian myocardium: Interval-strength relationship. *J Theor Biol* 1985; 113: 379-94.
- 27) Schouten VJA: Interval dependence of force and twitch duration in rat heart explained by Ca^{2+} pump inactivation in sarcoplasmic reticulum. *J Physiol* 1990; 431: 427-44.
- 28) Komukai K, Kurihara S: Length dependence of Ca^{2+} -tension relationship in aequorin-injected ferret papillary muscles. *Am J Physiol* 1997; 273: H1068-74.
- 29) Seki S, Nagai M, Takeda H, et al: Impaired Ca^{2+} handling in perfused hypertrophic hearts from Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens Res* 2003; 26: 643-53.
- 30) Doi Y, Araki J, Fujinaka W, et al: Exponential fitting of postextrasystolic potentiation may underestimate the cardiac Ca^{2+} recirculation fraction: a theoretical analysis. *Jpn J Physiol* 2003; 53: 89-96.

- 31) Syuu Y, Araki J, Lee S, et al: Effects of Ca^{2+} and epinephrine on Ca^{2+} recirculation fraction and total Ca^{2+} handling in canine left ventricles. *Jpn J Physiol* 1998; 48: 123-32.
- 32) Hosogi S, Araki J, Syuu Y, et al: Calcium equally increases the internal calcium recirculation fraction before and after β -blockade in canine left ventricles. *Heart Vessels* 1997; 12: 280-6.
- 33) Hata Y, Shimizu J, Hosogi S, et al: Ryanodine decreases internal Ca^{2+} recirculation fraction of the canine heart as studied by postextrasystolic transient alternans. *Jpn J Physiol* 1997; 47: 521-30.
- 34) Maesako M, Araki J, Lee S, et al: 2,3-Butanedione monoxime suppresses primarily total calcium handling in canine heart. *Jpn J Physiol* 2000; 50: 543-51.
- 35) Mizuno J, Araki J, Iribe G, et al: Total Ca handling in canine mild Ca overload failing heart. *Heart Vessels* 1999; 14: 38-51.
- 36) Lee S, Araki J, Imaoka T, et al: Energy-wasteful total Ca^{2+} handling underlies increased O_2 cost of contractility in canine stunned heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1464-72.
- 37) Suga H, Goto Y, Igarashi Y, et al: Cardiac cooling increases E_{max} without affecting relation between O_2 consumption and systolic pressure-volume area in dog left ventricle. *Circ Res* 1988; 63: 61-71.
- 38) Saeki A, Goto Y, Hata K, et al: Negative inotropism of hyperthermia increases oxygen cost of contractility in canine hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2855-64.
- 39) Mikane T, Araki J, Suzuki S, et al: O_2 cost of contractility but not of mechanical energy increases with temperature in canine left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 277: H65-73.
- 40) Mizuno J, Araki J, Suzuki S, et al: Temperature-dependent of postextrasystolic potentiation and Ca^{2+} recirculation fraction in canine hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H403-13.
- 41) Liu B, Belke DD, Wang LC: Ca^{2+} uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum at low temperature in rat and ground squirrel. *Am J Physiol* 1997; 272: R1121-7.
- 42) Reuter H, Seitz N: The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition. *J Physiol* 1968; 195: 451-70.
- 43) Bjornstad H, Tande PM, Refsum H: Mechanisms for hypothermia-induced increase in contractile force studied by mechanical restitution and post-rest contractions in guinea-pig papillary muscle. *Acta Physiol Scand* 1993; 148: 253-64.
- 44) Mizuno J, Araki J, Mohri S, et al: Frank-Starling mechanism retains recirculation fraction of myocardial Ca^{2+} in the beating heart. *Jpn J Physiol* 2001; 51: 733-43.
- 45) Mizuno J, Mohri S, Shimizu J, et al: Load independence of temperature-dependent Ca^{2+} recirculation fraction in canine heart. *Jpn J Physiol* 2004; 54: (in press).
- 46) Spencer CI, Mörner SEJN, Noble MIM, et al: Influences of stimulation frequency and temperature on interval-force relationships in guinea-pig papillary muscles. *Acta Physiol Scand* 1994; 150: 11-20.
- 47) Groban L, Zapata-Sudo G, Lin M, et al: Effects of moderate and deep hypothermia on Ca^{2+} signaling in rat ventricular myocytes. *Cell Physiol Biochem* 2002; 12: 101-10.
- 48) Araki J, Mohri S, Iribe G, et al: Total Ca^{2+} handling for E-C coupling in the whole heart: an integrative analysis. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 87-92.
- 49) 菅 弘之: 心筋の Mechano-Energetico-Informatics. *生体の科学* 2004; 55: 291-5.