
最終講義

私が目指した細胞分子機能病理学 —心臓調律異常の統合的理解—

田 中 秀 央*

京都府立医科大学大学院医学研究科細胞分子機能病理学

Towards an Integrated Understanding of Cardiac Arrhythmogenesis - A Hierarchical Consideration on Arrhythmia Aggravation

Hideo Tanaka

*Department of Pathology and Cell Regulation,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

心臓の電氣的興奮伝導異常である不整脈はなぜ起こるのか、その解明には実際に機能している不整脈心の興奮伝導様式を捉え、その起源となる組織・細胞の機能的・形態的特性を明らかにする実験病理学的研究が必要不可欠である。ここでは、私が入り組んできた高速蛍光イメージング法による心臓の機能分子動態解析とその背景にある組織形態解析から明らかになった不整脈の発生基質・機序を呈示し、さらに機能的合胞体である心臓の頑健性が破綻するとどのように致死性不整脈に進展するのかについて論じたい。

キーワード：実験病理学，心臓，不整脈，イメージング。

Abstract

Cardiac arrhythmias have been regarded as derangements of electrical excitation and conduction in the heart. However, the mechanisms of arrhythmia are not fully understood from electrical viewpoints. This is because arrhythmia comprises spatiotemporal impairments of syncytial functions of the heart resulting from molecular, cellular, and structural anomalies in the cardiac tissue. Here, I would like to discuss the mechanisms for cardiac arrhythmogenesis revealed by high-resolution functional imaging studies of the living heart. A hierarchical concept of cardiac arrhythmogenesis is also proposed.

Key Words: Experimental pathology, Heart, Arrhythmia, Imaging.

令和5年6月21日受付 令和5年6月22日受理

*連絡先 田中秀央 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

hideotan@koto.kpu-m.ac.jp tanaka.hideo@kuas.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.132.08.485

みなさんこんにちは。細胞分子機能病理学の田中です。今日は2年生の病理学の講義枠で最終講義の機会をいただきました。多くの人に集まってもらって有難うございます。これから「私が目指した細胞分子機能病理学 心臓調律異常の統合的理解」というタイトルで、私が取り組んできた心臓不整脈の発生機序についての研究の話をしたと思います。ご存じのように、疾患はさまざまな病因によって組織や細胞が障害される結果生じる生体の反応です。その反応は皆さんが学んだ病理学総論の9項目のいずれかに相当します。いずれの疾患にも病因と発生

機序があり、それらを理解することが大切です(図1)。今日お話しする心臓の調律異常である不整脈もまた、様々な病因や機序によって生じる反応です。

心電図から電気生理の研究へ

私の経歴を簡単に紹介します。学生の頃から心電図に興味をもち、本学附属病院の生理検査室に通って心電図を学びました。1984年(昭和59年)に本学を卒業し、直ちに第3内科に入局しました。内科研修の後、滋賀県の病院で内科医として臨床に従事しました。臨床の現場に身

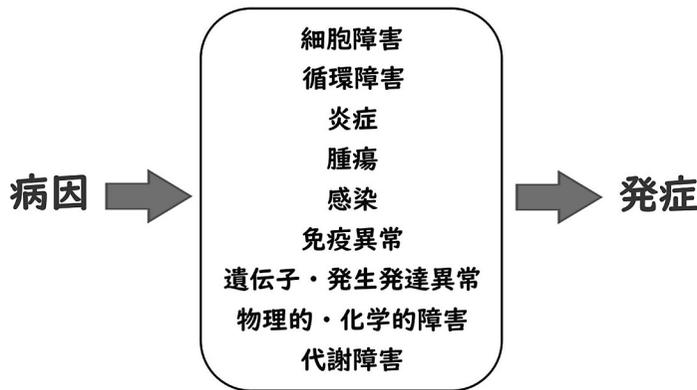


図1

パッチクランプ法による単一心筋のイオンチャネル記録

- 電気生理学的手法 -

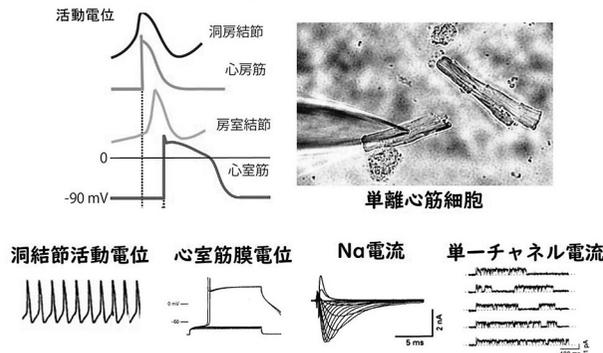


図2

を置くうちに心臓の調律の仕組みや異常のメカニズムを知りたいというモチベーションが高まって、内科の先輩の導きで1987年から心臓電気生理学で高名な藤田保健衛生大学の渡部良夫教授の下で研究を始めました。渡部研究室には3年間在籍しました。ウサギの洞房結節や房室結節から得た0.3mm立方の小さな結節組織の活動電位やイオン電流を二重微小電極法¹⁾という方法で記録し、自動能の調節機序に関する研究に従事しました。その後本学に戻り、吉村學教授が主宰されていた臨床検査医学教室で、当時電気生理の最先端の研究手法であったパッチクランプ法²⁾を使って、単離心筋細胞の電気現象の記録・解析に取り組みました(図2)。

カナダに留学する機会にも恵まれました。留学先のCalgary大学ではWayne Giles先生の下でパッチクランプ法を用いた結節細胞の自動能の研究に従事しました。洞房結節細胞の自動能を光で制御するというユニークな研究にも取り組みました(図3A)³⁾。さらに留学中、米国Utah大学のKenneth Spitzer先生との共同研究で、房室結節を心房筋や心室筋と電氣的に結合させるとその自動能が低下・消失したり、活動電位の形が大きく変化したりするのを知りました(図3B)⁴⁾。心臓は隣り合う心筋細胞同士がギャップ結合で電氣的につながっている機能的合胞体です⁵⁾。実際の心臓を構成する心筋は細胞

間のつながりのない単離細胞とは性状が異なること、一個の細胞の電気現象を調べるだけでは不整脈の機序を理解するのは困難であることを痛感し、次第に単一細胞を用いた研究に限界を感じるようになりました。

カルシウムイメージングとの出会い

新たな研究手法を模索していたところ、幸運なことに、当時第二病理学教室を主宰されていた高松哲郎教授が開発した*in situ*カルシウムイメージングという画期的な研究手法に出会いました⁶⁾。心臓の中で起こっている一個一個の心筋細胞のカルシウムイオン(以下、Ca)濃度の変化を高速で可視化するというものです。生きた心臓の中で心筋組織・細胞の形態やCa動態などの機能を捉えることができれば不整脈の機序解明の手がかりが得られるかもしれないと思うに至り、高松病理の門を叩いてライブイメージングの世界に飛び込みました。大学を卒業して14年後の1998年のことでした(図4)。

Caイメージングの話の前に、心臓の興奮・収縮におけるCaの制御機構について簡単に説明します(図5)⁷⁾。心筋にはT管(横行小管)という細胞膜の管状の陥入構造があり、そこにさまざまなイオンチャネルが存在しています。このうち心筋が興奮すると細胞膜上のCaチャネルが活性化されてCaが膜直下に流入します。流入した

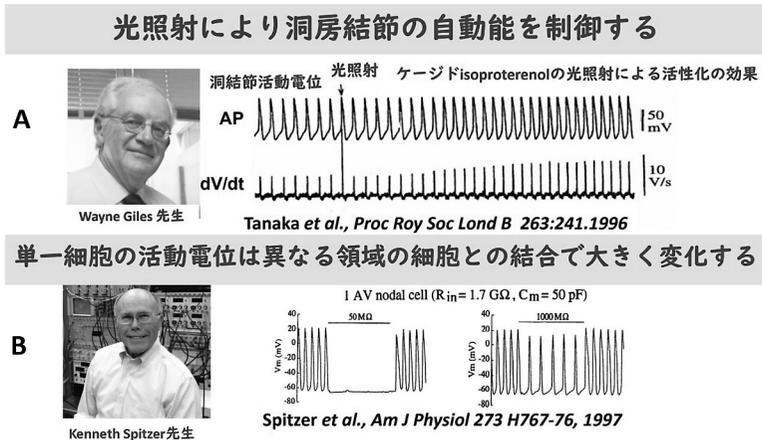


図3

Caはその近傍にある筋小胞体のリアノジン受容体からCaを放出させ、細胞内Ca濃度は一斉に一過性の上昇を示します。この濃度上昇したCaが収縮タンパク質に作用して心筋を収縮させ、これに続いてCaはATP依存性Caポンプ(SERCA)による筋小胞体への再取り込みやNa-Ca交換機構を介する細胞外への排出によって濃度減少し心筋は弛緩します。

ラットの心臓を摘出灌流下に見た心室筋のCa濃度(蛍光強度)変化を示します(図6)⁸⁾。Ca蛍光指示薬のFluo4を心臓に付加して心筋の蛍光強度変化を高速(毎秒33コマ)で観察すると、心臓の興奮に伴って個々の細胞が一過性の

均一なCa濃度上昇(Caトランジェント以下、CaT)を示します。ところが驚いたことに、心臓が静止していても個々の心筋細胞内で高いCa濃度領域が自発性に波状伝播するCa波と呼ばれる現象が観察されました。これはCa過負荷に陥った心筋の局所で濃度上昇したCaが隣の筋小胞体からのCaを放出させ、次々とCa濃度上昇が細胞内を伝播する現象として説明されます。Ca波は心臓が興奮してCaTを発すると消失し、CaT発生の場合の拡張期に自発性に発生することが判りました(図6)⁸⁾。また、心臓を電氣的に高頻度駆動した後のCa動態を見ると、刺激停止後直ちに個々の細胞でCa波が発生し次第にそ

なぜ、不整脈はおこるのか？

単一細胞の電気現象のみから
不整脈を論じることは困難

↓

新たな研究手法が必要

“*in situ*カルシウムイメージング”

第二病理学 高松哲郎 教授

生きた心臓のカルシウム動態を細胞レベルで可視化

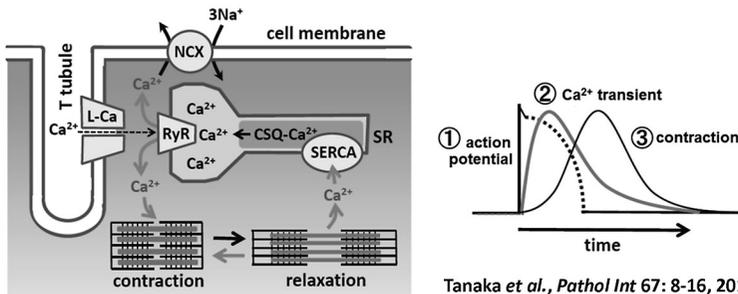


↓

不整脈の機序解明につながる？

図4

カルシウムは心臓の興奮・収縮の要



Tanaka et al., *Pathol Int* 67: 8-16, 2017

図5

の発生頻度が低下することが判りました。これらの成果は米国心臓協会の機関誌である *Circulation Research* に掲載され、その表紙を飾るとともに、editor から心臓の新たな研究手法として高く評価されました⁹⁾。

Ca 波が不整脈を起こす

さらに多数の Ca 波を発生させるために、心臓表層の心筋に凍結傷害 cryoinjury を与えました。軽度の傷害を受けた細胞では、Ca 波が CaT の合間に発生します (図 7A)¹⁰⁾。一方、Ca 過負荷の強い心筋では CaT は発生せず、高頻度の Ca 波のみが観察されました。“死戦期の Ca 波” agonal

wave⁹⁾ と呼ばれるこの高頻度の Ca 波は、収縮帯 contraction bands を示す不可逆的の傷害を受けた細胞に特徴的な Ca 動態であると考えられます¹⁰⁾。この傷害された心臓を高頻度の電気刺激で駆動すると、驚いたことに刺激を止めた後にも個々の細胞でほぼ均一に CaT 様の Ca 濃度上昇が生じ、これに続いて多数の Ca 波が発生しその後漸減することが判りました (図 7B)¹⁰⁾。刺激していないのに生じた CaT 様の変化は電気的な興奮を伴っているのでしょうか。細胞内 Ca 濃度が上昇すると Na-Ca 交換機構を介して Ca イオンと Na イオンがそれぞれ 1:3 の比で細胞外排出と細胞内流入することにより、心筋が脱分極・興奮する

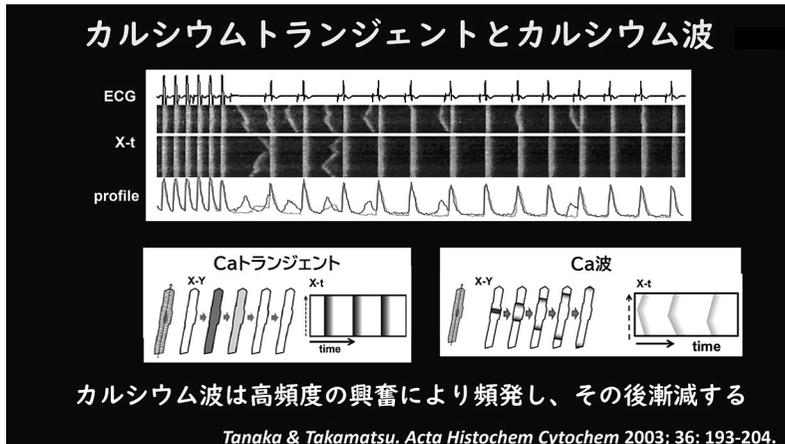
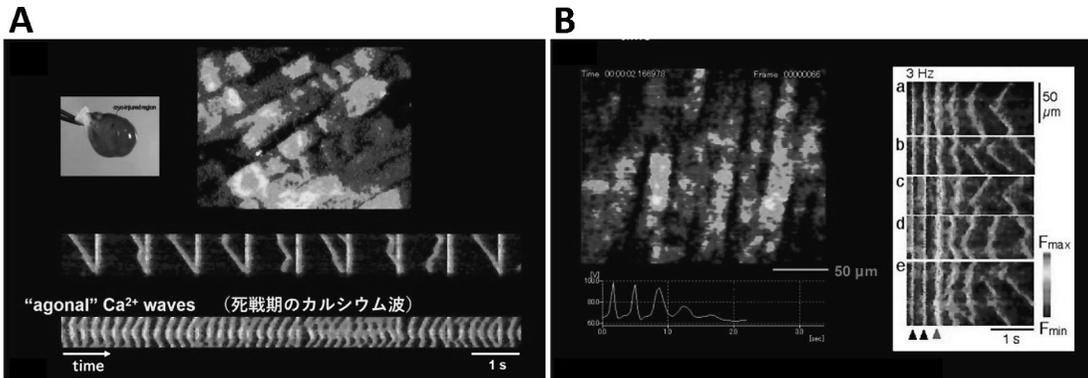


図 6



Tanaka et al., *J Moll Cell Cardiol* 2002

図 7

可能性があります。そこでFluo4と併せて膜電位感受性蛍光指示薬のRH237を用いてCaイオンと膜電位の蛍光強度変化を同時に観察しました。すると、健常な心臓では電氣的興奮に続いてCaTが発生するのに対し、高頻度駆動後の一過性のCa濃度上昇に続いて撃発活動（渡部良夫先生が命名、英語ではtriggered activity）という電氣的興奮が惹起されました。Ca波の群発（同時多発）が撃発性の興奮を引き起こすことが判ったのです（図8）¹³⁾。また、Na-Ca交換機構を抑制することによって撃発活動が消失することも確認できました。この成果もまたCirculation Research誌に掲載されるとともに、心臓病学の教科書Braunwald's Heart Diseaseにも詳細に採り上げられました。

では、撃発活動は心臓のどこから起こるのでしょうか。また、撃発活動がどのようにして心室頻拍などの持続性の不整脈を引き起こすのでしょうか。これらの疑問を解決するために、心臓表面の興奮伝導を膜電位の蛍光変化で高速可視化（毎秒450コマ）しました。心臓を心尖部から高頻度駆動した後に刺激を停止すると、刺激中の興奮伝導とは逆に心基部から撃発性の興奮が起こりました。この心基部起源の興奮は心内膜側にあるプルキンエ線維に由来するのではないかと考えました。プルキンエ線維が自動能を有するということが知られていたからです¹⁴⁾¹⁵⁾。

プルキンエ線維はグリコーゲンに富み、ルゴール液でその興奮を抑制できること¹⁶⁾も知られていましたので、ルゴール液を心内膜側の組織に塗布してみました。そうするとそれまで観察されていた撃発活動は完全に消失しました。撃発活動が心基部のプルキンエ線維を含む心内膜組織を起源とする可能性が示唆されました。

さらに、撃発活動はどのようにして心室頻拍などの頻脈を起こすのでしょうか。これまでの観察では、高頻度の刺激後に1~3発の撃発性興奮が起こるに留まり、持続性の頻拍は殆ど起こりません。心筋細胞同士が電氣的に強固に結合していると、撃発活動を起こす起電力が周囲の健常な心筋組織によって打ち消されて興奮が持続しにくくなるのではないかと考えました。実際にギャップ結合機能阻害薬のcarbenoxolone（以下、CBX）¹⁷⁾の投与下に撃発活動の誘発を試みますと、心臓内を巡回する持続性の心室頻拍が起こりました。心筋間の電氣的なつながりを緩めることで持続性の不整脈が起こったわけです。また、CBXを投与した一部の心臓では興奮伝導様式がより複雑な心室細動も観察されました。このように、心筋細胞間の電氣的結合の減弱は頻脈性不整脈の発生に重要な役割を演じているものと考えられます。虚血に陥った心筋ではギャップ結合機能が低下するという事を考えると、虚血時の心室頻拍や心室細動の発生に

カルシウム波の群発が不整脈を惹起する

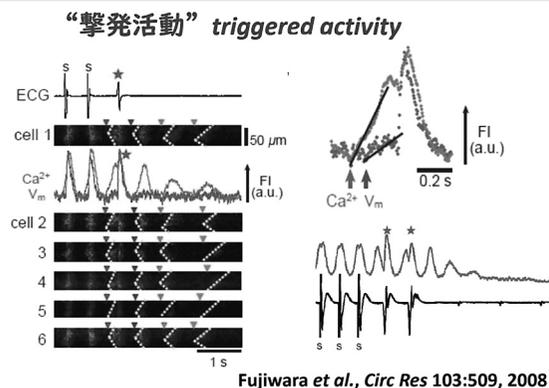


図8

心筋細胞間結合の低下が関わっている可能性が示唆されます。

では、どれくらいの大きさの心筋組織がCa過負荷に陥れば撃発性の不整脈が起こるのでしょうか。これについては、私がカナダ留学中に取り組んだケージド化合物の光分解法³⁾を用いて検討しました。ケージド化合物は、生理活性物質を光分解性の保護基で不活性化したもので、光を照射することで瞬時に生理活性を発現させることができます。Caのケージド化合物であるDMNPE-4 AMを付加した培養心筋組織に紫外光を照射すると、照射領域に限局してCaの濃度

が上昇し、そこを起源として異常な興奮伝導が生じました(図9)¹⁸⁾。さまざまな広さの心筋組織に紫外光を照射してCa濃度上昇領域を自在に作成できれば、撃発活動を起こすために必要な心筋の臨界領域が明らかにできるものと考えています。

不均一なCa動態

次に、心臓の興奮に伴って生じるCa波についてお話します。先にお話した拡張期に生じる自発性Ca波とは異なり、虚血に陥った心筋やT管の発現の少ない心筋では特に高頻度の興奮時に

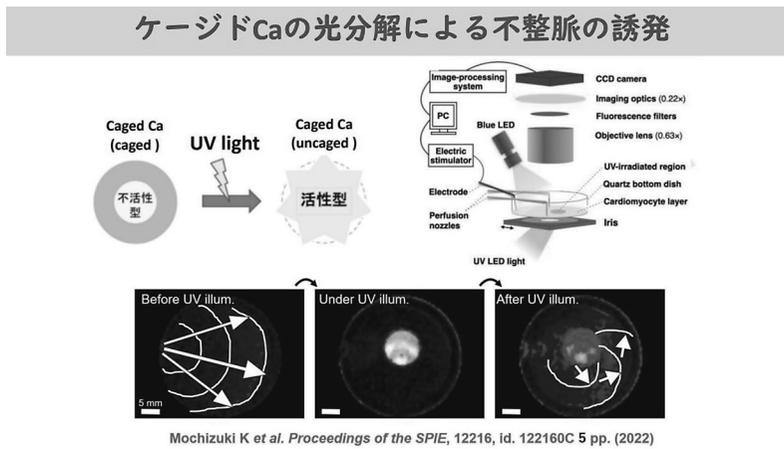


図9

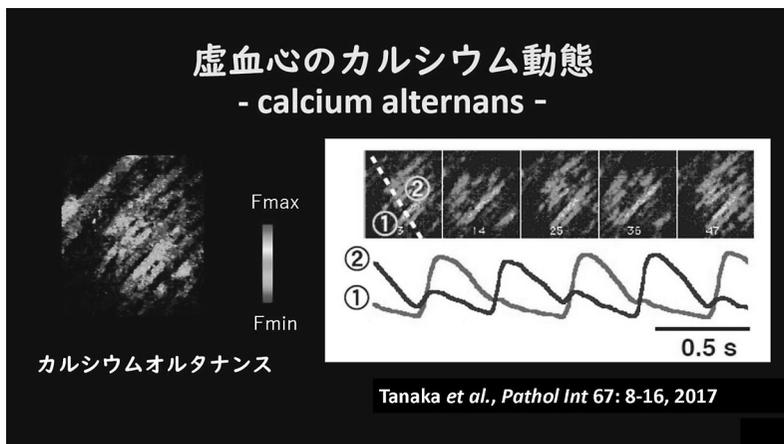


図10

CaTに代わってCa波が生じます¹⁹⁾。この異常なCa動態は、筋小胞体からのCa放出が不完全なために生じるものと考えられます。心筋が虚血に陥るとミトコンドリアの機能が損なわれてATPの産生が減少し、Caポンプによる筋小胞体のCaの再取り込み能が低下します。その結果、心筋の興奮時に筋小胞体からのCa放出が障害されて、Ca波様の不均一なCa濃度上昇が起こります。また、このようなCa動態異常を示す心臓では、高頻度の興奮時にはしばしば一拍毎にCa濃度が交代的に増減するCa alternansという不安定なCa動態異常が生じました(図10)²⁰⁾。

心房においても頻拍時にCa波など不均一なCa動態が生じ易くなります²¹⁾。個々の心房筋細胞はCa波を伴う不均一なCa動態異常を示しますが、Ca濃度変化を巨視的に組織レベルで捉えると、ここでも一拍毎にCa濃度が交代的に増減するCa alternansを示すことが判りました。おそらくラットやマウスなどT管の乏しい小動物の心房筋のほか、T管リモデリングを起こした不全心筋²²⁾などでは時空間的に不均一なCa動態が起こり易いものと推測されます(図11)。同様のCa動態異常はマウス梗塞心のプルキンエ線維網にも観察されました²³⁾。梗塞境界部に残存するプルキンエ線維では興奮に同期してCa波が発生しました。虚血に加えてプルキンエ線維のT管が乏しいことがこのCa動態異常の発生に関わっ

ているものと考えられます。ただ、この不安定なCa動態が不整脈の発生にどのように関わっているのかについては未だ判っていません。

ギャップ結合の不整脈原性

ギャップ結合機能の異常が不整脈を起こすのかどうかについて考えたいと思います。先にギャップ結合機能を抑制すると撃発活動から持続性の頻拍や細動の発生につながり易くなることを示しました。では、健全な心臓の興奮伝導をCBXで抑制すると不整脈は起こるのでしょうか。ラットの摘出灌流心に高濃度のCBX(100 μ M)を灌流投与したところ、約10分後に房室伝導は途絶し、不整脈は起こることなく約15分後に心室はほぼ静止しました。その伝導様式を等時曲線で示しますと、CBXにより心臓全体ではほぼ均一に伝導が遅延していることが判ります(図12)。さらにCBXによる興奮伝導への影響を培養心筋組織でも調べました。新生仔ラット心から単離した単層心筋組織にCa蛍光指示薬Fluo8を付加し電気刺激すると、刺激点から発生したCaTが周囲に均一に伝わり、刺激頻度を上げるに従って伝導速度が低下しました。しかし、ここでも不整脈は発生しません。ギャップ結合機能を空間的に均一に抑制するだけでは不整脈は起こりにくいものと示唆されます。これに対し、ギャップ結合機能の障害が空間的に不均一

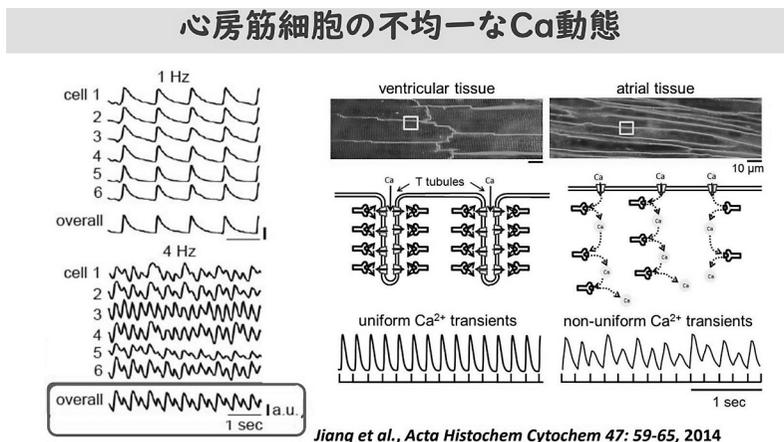


図11

であると不整脈が起こり易くなります²⁴⁾。心室筋のギャップ結合タンパク質であるコネキシン43 (Cx43) をランダムに変異阻害させると、心筋組織ではCx43機能阻害の強い領域を中心にその周囲を巡回する不整脈が起こり、さらに阻害を増強すると多数の興奮波から成る複雑な伝導が生じました (図13)。

線維芽細胞の催不整脈性

次の話題は、線維芽細胞と心筋細胞との電気的結合が不整脈の発生に寄与するかどうかについてです。心室頻拍・細動で亡くなった拡張相性肥大型心筋症の剖検心組織を観察すると、心筋細胞が広汎に脱落し多数の線維芽細胞が心筋

細胞に接していました (図14A)。不整脈の発生に線維芽細胞が関わっていたのでしょうか。 (図14B) また、心筋組織内にある程度の大きさの線維芽細胞集塊が存在すると巡回性の不整脈が起こるかもしれません²⁵⁾。新生仔ラット心筋の均一な単層培養組織では、均一な波面を示しながら興奮波は伝導しますが、心筋細胞と線維芽細胞とをランダムに混合した組織では、刺激頻度を上げると6~7Hzの高頻度駆動で巡回性の伝導が起こります²⁶⁾。さらに線維芽細胞の密度を上げていくと、多数の小さな興奮波が複雑に発生することが確認され、細動様の興奮伝導の異常が生じました (図15A)。線維芽細胞が心筋の興奮伝導を阻害し複雑化させるものと考えられ

ギャップ結合阻害薬carbenoxoloneは心臓の伝導を抑制する

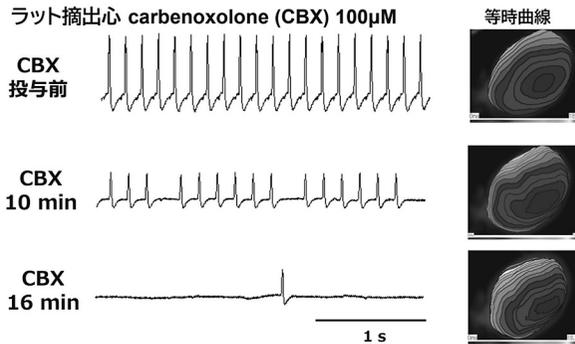
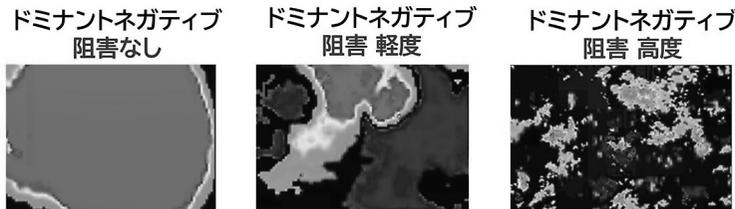


図12

Cx43ドミナントネガティブ阻害は巡回性の不整脈を引き起こす



Nakagami et al., *Cardiovasc Res* 2008

図13

ます。また、線維芽細胞の集塊を真ん中に蒔いてその周囲に心筋細胞を単層培養した組織では、低頻度の電気刺激により線維芽細胞の集塊を挟んでほぼ対称性に興奮伝導しましたが、刺激頻度を上げると集塊を挟む2つの伝導路にわずかな伝導速度の差が生じて集塊の周囲を巡回性に伝導するということが判りました (図15B)。

では、実際の心臓で心筋細胞と線維芽細胞との間にギャップ結合は形成されるのでしょうか、またこの異なる細胞間の結合が不整脈を起こすのでしょうか。ラットを全身麻酔・開胸下に左

室の自由壁に液体窒素で壊死組織を作成すると、5日後には傷害組織に豊富な線維芽細胞を含む肉芽組織が形成されます²⁷⁾。心筋組織・肉芽組織の境界部では、心筋と線維芽細胞との間にCx43が同定されました。この心臓の興奮伝導を心尖部からの電気刺激下に高速で蛍光観察すると、肉芽組織を挟むように両端に興奮が伝導することが判りました。さらに、不整脈の誘発によく用いられるS1-S2刺激という早期刺激法を用いて誘発を試みました。200ミリ秒の間隔での刺激S1に続いて80ミリ秒後の早期刺激S2を加える

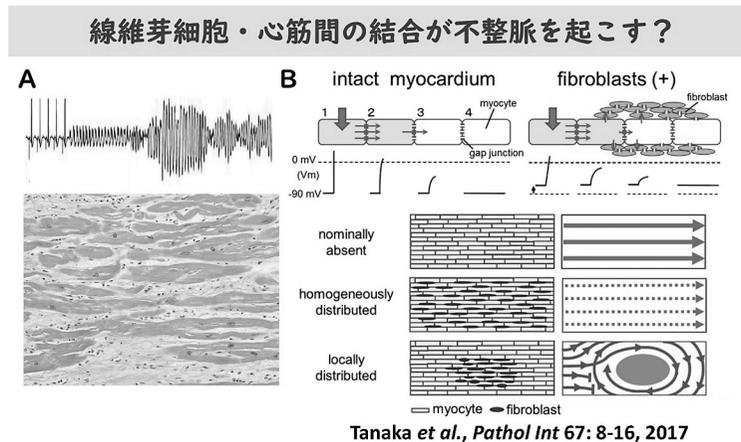


図14

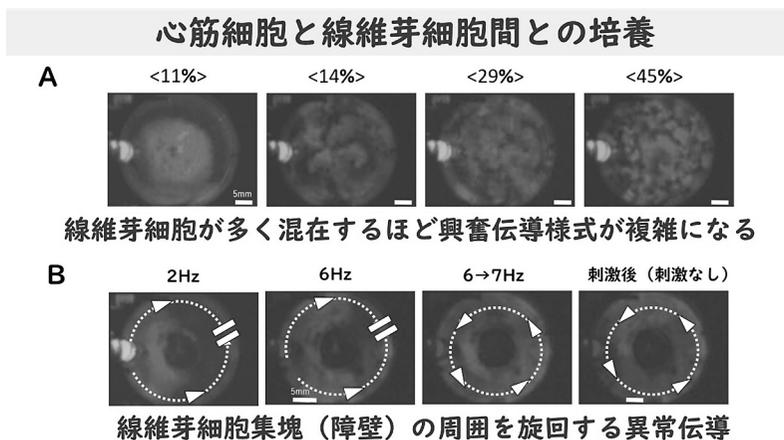


図15

と心室頻拍が起りましたが、頻拍は数拍から数秒という短時間で停止しました。これに対しCBXでギャップ結合機能を低下させると、ここでも心室頻拍や細動が永続することが判りました。

心房細動の内在性基質

心房には細動を引き起こし易い内在性の発生基質があります。近年、肺静脈と左心房との境界組織を焼灼することによって発作性心房細動の発生が抑止できるようになりました²⁸⁾。しかしその機序は未だ十分には判っていませんでした。そこで健常なラットの心肺組織を摘出灌流下に心房細動を誘発し、その発生基質を調べました。膜電位感受性プローブDi-4-ANEPPSを付加し高頻度刺激下に早期刺激S2を与えると、S2刺激の後に左房と左肺静脈の境界部を中心に旋回性の興奮が起こることが判りました。詳細な組織学検索により、リエントリーの中心部では心房筋の密度が低く、心房筋の走行が不揃いであり、さらに旋回伝導の中心の組織では主に心房筋の末端に存在するCx43が側方に多く発現するという異常も見出されました。このように、健常な心臓であっても心房細動の発生につながるような組織学的特性が存在することが明らかになりました(図16)²⁹⁾。

肥大・線維化心の不整脈

肥大心は健常心に比べて不整脈性が発生し易くなります。ラットにミニポンプを留置してisoproterenolを3週間持続投与すると、線維化を伴った肥大心ができます³⁰⁾。その伝導様式を見ると対照に比べて伝導速度が低下していました。また、早期刺激で不整脈を誘発すると、健常心では単発の期外収縮や数発の期外収縮が誘発されるにとどまることが多いのに対し、肥大・線維化した心臓では持続性の心室頻拍や細動が起こり易くなりました。肥大心ではイオンチャネルの発現が変化することも知られていますが、線維化による心筋間結合の低下が持続性の頻脈性不整脈の発生に寄与しているものと示唆されます。

不整脈発生の統合的理解

不整脈の発生について私の考えを述べたいと思います。ここに不整脈の発生基質を7つ挙げました³¹⁾。これらの基質を背景に心臓は単発性・単源性の比較的 안전한期外収縮から多源性の期外収縮や、持続性の頻拍、さらには心室細動など危険なものまで多様な不整脈が起こります。このような多様性は様々な不整脈原性の要因の段階的な蓄積によって形成される、つまり、これらの発生要因が相加相乗的に積み重なるこ

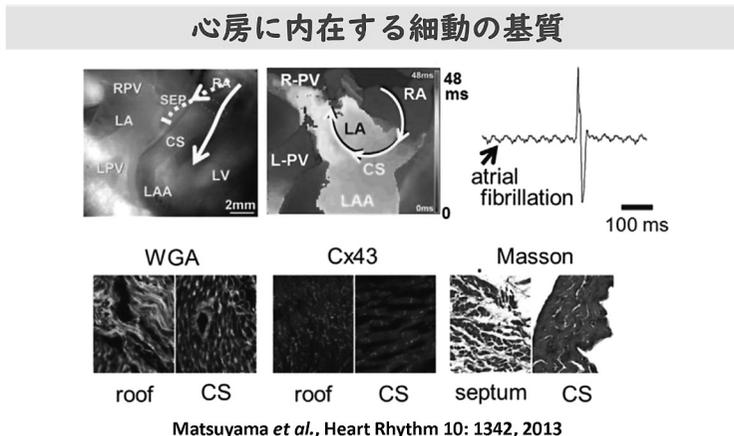


図16

とで心室頻拍や細動などより重篤な不整脈が起り易くなるものと考えられます (図17)。また、心臓の興奮伝導システムは頑健であり、不整脈が発生しにくいようにできていると考えることもできます。本日お話したように、1つはギャップ結合を介する心筋間の電氣的結合が不整脈の重症度を規定する重要な要因であるといえるでしょう。このように、不整脈の発生には多数の要因 (病因) が必要であり、その重症度も様々な病因の積み重ねに依存するものであると解釈すれば、不整脈に対する治療戦略が見えてくるのではないかと考えています。

私が目指した細胞分子機能病理学

私の不整脈研究を振り返ってみます。初めに取り組んだ微小組織や単一細胞の電気現象を観察・計測する研究によって、心筋の電気活動のイオン電流機序の詳細を理解することができました。イメージング手法を用いた研究に転向してからは、本日お示したような病因や発生機序にまで迫れる不整脈の研究ができました (図18)。生きたありのままの臓器・組織の細胞機能分子の動態や形態の変化を可視化し、さらに光を使って細胞・組織の機能を制御する、つまり形態に機能 (時間軸) を加えて疾患の成り立ち・病態を捉える統合的な実験病理学研究がで

不整脈発生の階層的な考え方

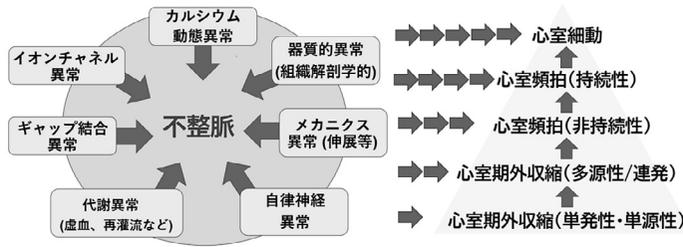


図17

私の不整脈研究

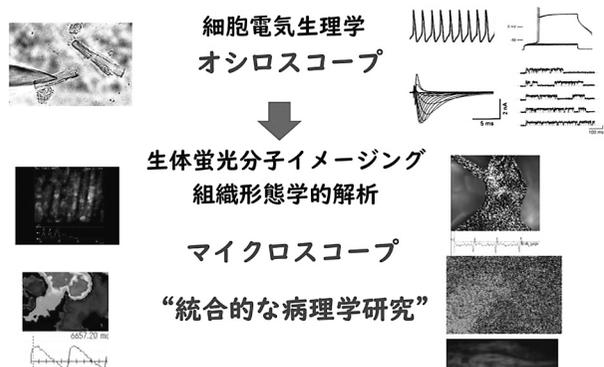


図18

きたと思っています。これからさらに不整脈の研究を進めていくには、心筋内のエネルギー代謝を考えることも必要であると考えています。これについては、原田准教授らが虚血心筋のミトコンドリア機能についてのラマン分光解析に取り組んでくれています³²⁾³³⁾。今後の発展を期待しています。

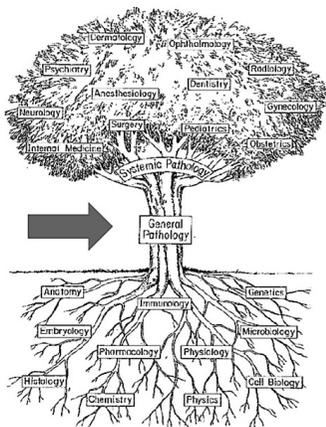
“If I have seen a little further, it is by standing on the shoulders of Giants.” (もし私が遠くを見渡すことができたなら、それは巨人の肩の上に乗っているからだ)。振り返ってみますと、私の研究も心電図法、微小電極法、パッチクランプ法などの電気生理的手法、さらに高速共焦点顕微鏡や蛍光イメージング技術、組織化学的手法など、多くの先人が開発・確立し積み上げてきた技術や知恵が無ければ成し遂げられなかったのは言うまでもありません。また恩師の指導をはじめ教室員、同僚、共同研究者、大学院生など多くの人々の協力のおかげでここまで来られたのだと感謝しています。

学生の皆さんへ

スライドは私が病理学総論の最初の講義で皆さんに示した『医学の樹』です (図19)³⁴⁾。2年生の皆さんはこれまで教養、基礎医学、そして病理学を学んできました。これらの学修の積み

重ねの上にこれから臨床科目を学んでいくわけですが、病気の理 (ことわり) を追求する病理学は、基礎医学と臨床医学との架け橋となる学問の1つであり、『医学の樹の幹』ともいえる重要な役割を担っています。学生さんには是非、病理学の立ち位置や大切さを認識しておいて欲しいと思います。

2018年12月に病理学教室の同窓会を開催しました。そこで元病理学教室教授で元学長の藤田哲也先生に講演していただきました。その際、大変印象に残るお話を紹介して下さいました。明治5年に本学の初代お雇い外人教師としてライプツィヒ大学から来日したヨンケルに引き続いて、明治9年に同大学から東京大学のお雇い教師として来たベルツが、在職25年の記念講演で語った「お雇い外人教師」についての話です。ここにベルツの言葉を紹介したいと思います。『諸君！諸君もまたここ30年の間にこの精神の所有者を多数、その仲間を持たれたのであります。西洋各国は諸君に教師を送ったのであります。これらの教師は熱心にこの精神を日本に植えつけ、これを日本国民自身のものたらしめようとしたのであります。しかし、かれらの使命はしばしば誤解されました。もともと彼らは科学の樹を育てる人たるべきであり、またそうなるうと思っていたのに、かれらは科学の果実



“病気の理”を追求する
 基礎医学の“根”を拡げる
 医学の“幹”をなす
 臨床医学への“架け橋”となる
 病理学

Majno G, Joris I, Cells, Tissues, and Diseaseより引用し、一部改変

図19

を切り売りする人として取扱われたのでした。彼らは種をまき、その種から日本で科学の樹がひとりでに生えて大きくなれるようにしようとしたのであって、その樹たるや、正しく育てられた場合、絶えず新しい、しかもますます美しい実を結ぶものであるにもかかわらず、日本では今の科学の「成果」のみをかれらから受取ろうとしたのであります。この最新の成果をかれ

らから引き継ぐだけで満足し、この成果をもたらした精神を学ぼうとはしないのです。』³⁵⁾

どうか学生の皆さんには、これからしっかりと根を掘げ、太く丈夫な幹をもった医学・科学の樹を育て、美しい実を結ばせてほしいと思います。長い間、どうも有難うございました。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Noma A, Irisawa H. Membrane currents in the rabbit sinoatrial node cell as studied by the double microelectrode method. *Pflügers Arch*, 364: 45-52, 1976.
- 2) Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch*, 391: 85-100, 1981.
- 3) Tanaka H, Clark RB, Giles WR. Positive chronotropic responses of rabbit sino-atrial node cells to flash photolysis of caged isoproterenol and cyclic AMP. *Proc Roy Soc Lond B*, 263: 241-248, 1996.
- 4) Spitzer KW, Sato N, Tanaka H, Firek L, Zaniboni M, Giles WR. Electrotonic modulation of electrical activity in rabbit atrioventricular node myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 273: H767-776, 1997.
- 5) Dhein S. Gap junction channels in the cardiovascular system: Pharmacological and physiological modulation. *Trends Pharmacol Sci*, 19: 229-241, 1998.
- 6) Hama T, Takahashi A, Ichihara A, Takamatsu T. Real time in situ confocal imaging of calcium wave in the perfused whole heart of the rat. *Cell Signal*, 10: 331-337, 1998.
- 7) Tanaka H, Matsuyama TA, Takamatsu T. Towards and integrated understanding of cardiac arrhythmogenesis. - Growing roles of experimental pathology. *Pathol Int*, 67: 8-16, 2017.
- 8) Tanaka H, Takamatsu T. Spatiotemporal visualization of intracellular Ca²⁺ in living heart muscle cells viewed by confocal laser scanning microscopy. *Acta Histochem Cytochem*, 36: 193-204, 2003.
- 9) Kaneko T, Tanaka H, Oyamada M, Kawata S, Takamatsu T. Three distinct types of Ca²⁺ waves in Langendorff-perfused rat heart revealed by real-time confocal microscopy. *Circ Res*, 86: 1093-1099, 2000.
- 10) Tanaka H, Oyamada M, Tsujii E, Nakajo T, Takamatsu T. Excitation- dependent intracellular Ca²⁺ waves at the border zone of the cryo-injured rat heart revealed by real-time confocal microscopy. *J Mol Cell Cardiol*, 34: 1501-1512, 2002.
- 11) Mani H, Tanaka H, Adachi T, Ikegawa M, Dai P, Fujita N, Takamatsu T. How does the Ca²⁺-paradox injury induce contracture in the heart? *Acta Histochem Cytochem*, 48: 1-8, 2015.
- 12) Morishita Y, Tamura S, Mochizuki K, Harada Y, Takamatsu T, Hosoi H, Tanaka H. Generation of myocyte agonist Ca²⁺ waves and contraction bands in perfused rat hearts following irreversible membrane permeabilization. *Sci Rep*, 13: 803, 2023.
- 13) Fujiwara K, Tanaka H, Mani H, Nakagami T, Takamatsu T. Burst emergence of intracellular Ca²⁺ waves evoke arrhythmogenic oscillatory depolarization via the Na⁺-Ca²⁺ exchanger: simultaneous confocal recording of membrane potential and intracellular Ca²⁺ in the heart. *Circ Res*, 103: 509-518, 2008.
- 14) Singer DH, Lazzara R, Hoffman BF. Interrelationship between automaticity and conduction in Purkinje fibers. *Circ Res*, 21: 537-558, 1967.
- 15) Hamamoto T, Tanaka H, Mani H, Tanabe T, Fujiwara K, Nakagami T, Horie M, Oyamada M, Takamatsu T. In situ Ca²⁺ dynamics of Purkinje fibers and its interconnection with subjacent ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 38: 561-569, 2005.
- 16) Damiano RJ Jr, Smith PPK, Tripp HF, Asano T, Small KW, Lowe JE, Ideker RE, Cox JL. The effect of chemical ablation of the endocardium on ventricular fibrillation threshold. *Circulation*, 74: 645-652, 1986.
- 17) de Groot JR, Veenstra T, Verkerk AO, Wilders R, Smits JPP, Wilms-Schopman FJG, Wiegierinck RF, Bourier J, Belterman CNW, Coronel R, Verheijck EE. Conduction slowing by the gap junctional uncoupler

- carbenoxolone. *Cardiovasc Res*, 60: 288-297, 2003.
- 18) Mochizuki K, Morishita Y, Tamura S, Tanaka H. Local flash photolysis of caged Ca^{2+} provokes alterations of impulse generation and propagation of cardiac tissue. *Proc of the SPIE*, 12216, id. 122160C 5, 2022.
 - 19) Tanaka H, Tsujii E, Oyamada M, Takamatsu T. Novel stimulation-induced Ca^{2+} waves in Langendorff-perfused rat heart under ischemia/reperfusion injury. *Circulation*, 106: II-304, 2002.
 - 20) Weiss JN, Karma A, Shiferaw Y, Chen P-S, Garfinkel A, Qu Z. From pulsus to pulseless: The saga of cardiac alternans. *Circ Res*, 98: 1244-1253, 2006.
 - 21) Jiang Y, Tanaka H, Matsuyama TA, Yamaoka Y, Takamatsu T. Pacing-induced non-uniform Ca^{2+} dynamics in rat atria revealed by rapid-scanning confocal microscopy. *Acta Histochem Cytochem*, 47: 59-65, 2014.
 - 22) Louch WE, Bito V, Heinzel FR et al. Reduced synchrony of Ca^{2+} release with loss of T-tubules. - A comparison of Ca^{2+} release in human failing cardiomyocytes. *Cardiovasc Res*, 62: 63-73, 2004.
 - 23) Matsuyama TA, Tanaka H, Ishibashi-Ueda H, Takamatsu T. Spatiotemporally non-uniform Ca^{2+} dynamics of cardiac Purkinje fibers in mouse myocardial infarct. *J Histochem Cytochem*, 65: 655-667, 2017.
 - 24) Nakagami T, Tanaka H, Dai P, Lin S-F, Tanabe T, Mani H, Fujiwara K, Matsubara H, Takamatsu T. Generation of reentrant arrhythmias by dominant-negative inhibition of connexin43 in rat cultured myocyte monolayers. *Cardiovasc Res*, 79: 70-79, 2008.
 - 25) Rohr S. Arrhythmogenic implications of fibroblast-myocyte interactions. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5: 442-452, 2012.
 - 26) Zlochiver S, Muñoz V, Vikstrom KL, Taffet SM, Berenfeld O, Jalife J. Electrotonic myofibroblast-to-myocyte coupling increases propensity to reentrant arrhythmias in two-dimensional cardiac monolayers. *Biophys J*, 95: 4469-4480, 2008.
 - 27) Mahoney VM, Mezzano V, Mirams GR, Maass K, Li Z, Cerrone M, Vasquez C, Bapat A, Delmar M, Morley GE. Connexin43 contributes to electrotonic conduction across scar tissue in the intact heart. *Sci Rep*, 6: 26744, 2016.
 - 28) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Garrigue S, Mouroux AL, Métayer PL, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339: 659-666, 1998.
 - 29) Matsuyama TA, Tanaka H, Adachi T, Jiang Y, Ishibashi-Ueda H, Takamatsu T. Intrinsic left atrial histology as the basis for reentrant excitation causing atrial fibrillation/flutter in rats. *Heart Rhythm*, 10: 1342-1348, 2013.
 - 30) Desrois M, Kober F, Lan C, Dalmasso C, Cole M, Clarke K, Cozzone PJ, Bernard M. Effect of isoproterenol on myocardial perfusion, function, energy metabolism and nitric oxide pathway in the rat heart - longitudinal MR study. *NMR Biomed*, 27: 529-536, 2014.
 - 31) Members of the Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy, Part I: emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. *Circulation*, 104: 2865-2873, 2001.
 - 32) Ohira S, Tanaka H, Harada Y, Minamikawa T, Kumamoto Y, Matoba S, Yaku H, Takamatsu T. *Sci Rep*, 7: 42401, 2017.
 - 33) Ikemoto K, Hashimoto K, Harada Y, Kumamoto Y, Hayakawa M, Mochizuki K, Matsuo K, Yashiro K, Yaku H, Takamatsu T, Tanaka H. Raman spectroscopic assessment of myocardial viability in Langendorff-perfused ischemic rat hearts. *Acta Histochem Cytochem*, 54: 65-72, 2021.
 - 34) Majno G, Joris I. *Cells, Tissues, and Disease. Principles of General Pathology*. New York, Oxford University Press, 2004.
 - 35) トク・ベルツ 編 菅沼竜太郎 訳 ベルツの日記 (上) p. 239, 岩波文庫, 1979.

著者プロフィール



田中 秀央 Hideo Tanaka

- 現 職 京都先端科学大学健康医療学部 教授
京都府立医科大学 特任教授
- 略 歴 昭和59年3月 京都府立医科大学医学部 卒業
昭和59年5月 京都府立医科大学附属病院 研修医 (第三内科)
昭和60年7月 公立湖北総合病院 研修医 (内科)
昭和61年4月 公立湖北総合病院 医師 (内科)
昭和62年4月 藤田保健衛生大学総合医科学研究所研究員 (心血管部門)
平成2年4月 京都府立医科大学附属病院 修練医 (臨床検査医学)
平成3年9月 京都府立医科大学 助手 (臨床検査医学 平成7年9月迄)
平成5年8月 The University of Calgary 出張
(Department of Physiology 平成7年7月迄)
平成7年10月 京都府立医科大学 講師 (学内) (臨床検査医学)
平成14年6月 京都府立医科大学 講師 (学内) (第二病理学)
平成15年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 講師 (学内)
(細胞分子機能病理学)
平成17年8月 京都府立医科大学大学院医学研究科 講師
平成22年11月 京都府立医科大学大学院医学研究科 准教授
平成27年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 教授
令和5年3月 京都府立医科大学 定年退職
令和5年4月 京都先端科学大学 教授
現在に至る