

<特集「循環器疾患：最近の話題」>

なぜ心房細動は起こるのか

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*

Pathogenesis of Atrial Fibrillation

Hideo Tanaka

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

抄 録

心房細動 (AF) は、臨床的に最も頻度の高い頻脈性不整脈である。近年、AF の発生基盤として心房の機能と構造の再構築 (リモデリング) が注目され、その機序が明らかになってきた。AF の多くは、左心房と肺静脈の境界を起源とした異所性の高頻度の興奮に始まる。これがリエントリーを引き起こして AF となり、その持続とともに電気的リモデリングが生じ、数時間~数日単位で発生・持続が容易になる。さらに数週間 AF が持続すると、心房には拡張と線維化を主とした構造的リモデリングが生じ、AF は永続化し除細動が困難になる。心房の伸展に伴ってアンジオテンシン II (AT1) 受容体の刺激により ERK カスケードが活性化され、線維化が起こる。電気的・構造的リモデリングは、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や AT1 受容体拮抗薬により抑制され、AF の発生・永続化を軽減する。また炎症や酸化ストレスが AF の発生に関わっていることも明らかになりつつある。こうした AF の上流にある発生機構を抑止しリモデリングを回避することが、今後進めるべき AF の治療戦略である。

キーワード：心房細動，不整脈基質，リモデリング。

Abstract

Atrial fibrillation (AF), the most common tachyarrhythmia in clinical practice, has a self-perpetuating progressive property, which is descriptively termed "AF begets AF." Extensive evidence indicates that atrial remodeling, consisting of electrical and structural remodeling, plays an essential role in the pathophysiology of AF. Initial emergence of ectopic beats originating mainly from pulmonary veins and subsequent generation of reentrant circuits for several hours or days lead to electrical remodeling in the atrial tissue. Further successive AF over a period of weeks leads to structural remodeling, where interstitial fibrosis is an important contributor to perpetuation of AF. Investigation of various signaling systems indicates that angiotensin II plays a pivotal role in these two kinds of remodeling processes. In addition, inflammation and oxidative stress are also regarded as important contributors to generation of AF. Inhibition of the altered intracellular signaling and the pathological events holds promise for development of a new treatment approach for AF.

Key Words: Atrial fibrillation, Arrhythmogenic substrate, Remodeling.

はじめに

心房細動 atrial fibrillation (以下, AF) は, 臨床的に最も頻度の高い頻脈性不整脈である. その有病率は本邦では全人口の 0.86% であるが, 加齢とともに高くなり, 80 歳以上で 3.2% (男性では 4.4%) に達する¹⁾. 高齢化社会の到来とともに AF の有病率は年々高まり, 2050 年には全人口の 1.1% に増加すると予測されている¹⁾. 本不整脈は, 動悸や心機能低下に伴う QOL の低下のほか, 心原性脳塞栓症を合併するリスクから, 治療の必要性は極めて高い. しかしながら, 慢性化した細胞を完全に抑止できる抗不整脈薬はない. また非薬物療法として有効なカテーテルアブレーション法は, 適応や手技に伴う合併症の問題があり一般的な治療法とは言えない. このように AF の有効な治療法は未だ確立しておらず, 現状打破が求められている. 2006 年の本誌特集「循環器研究の最前線」でも筆者が述べたように, 従来の不整脈の研究は電気現象そのもの (不整脈の下流 downstream) を対象としており, その治療法も心電図異常を直接抑止する対症療法にとどまっている²⁾. 近年, AF の原因 (上流 upstream) となる発生基質の探索が盛んに行われ, その発生機序が次第に明らかにされ, 新たな薬剤治療法も模索されている. 本稿では, AF の発生機序につき最近の研究知見を併せ概説する.

心房細動の発生に必要な
電気生理学的条件

他の頻脈性不整脈と同様, AF は基本的には刺激生成の異常と興奮伝導の異常により発生する (図 1A)^{2,3)}. 前者には, 静止膜電位の減少や内在性の自動能の亢進によって生じる異常自動能と, 細胞内 Ca^{2+} 過負荷に起因する拡張期電位の振動と活動電位の延長に伴う再分極相電位の振動のいずれかがトリガーとなって生じる撃発活動 triggered activity がある. 後者には, 心筋組織の局所の伝導遅延や不応期の短縮によって形成されるリエントリー (興奮の旋回) がある. AF では, これらの電気生理学的機序が複合的

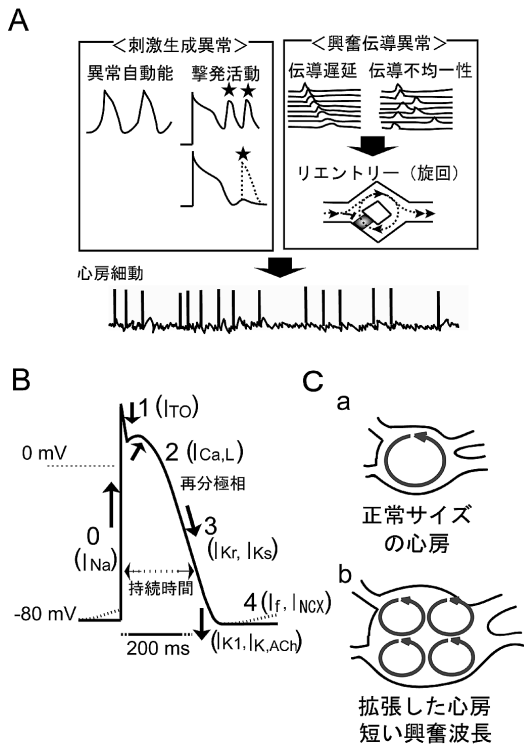


図1 心房不整脈の電気生理学的機序 A:不整脈の発生機序の模式図. B:心房の活動電位とイオン電流. C:リエントリーの模式図.

に働き, 細かく不規則で非同期性の興奮伝導が心房内に多数生じ, 全体として毎分 300~500 という高頻度の興奮を示す. 心房は Na^+ チャネル (I_{Na}) の活性化 (0 相) により興奮・伝導する. これに続くプラトー相 (第 2 相) は主に Ca^{2+} チャネル ($I_{\text{Ca,L}}$) の活性化により形成され, K^+ チャネルの活性化により再分極 (第 3 相を形成) する (図 1B). 活動電位の持続時間は, $I_{\text{Ca,L}}$ と種々の K^+ チャネル電流 (IK) のバランスにより決まり, 不応期を規定する. 心房の興奮は, 心筋細胞の介在板に存在するギャップ結合 (心房では主にコネキシン 40 (Cx40) で構成される) を介して隣接する細胞に長軸方向に伝導する. 心房の局所で高頻度の興奮が生じ, 心房内の伝導が不均一化すると, リエントリー性興奮に移行する. 一回のリエントリーで伝導する

距離を興奮波長（不応期と伝導速度の積）というが、これが心房組織内に収まれば、リエントリーは発生しうる（図1C）。したがって不応期が短縮するか、伝導速度が低下するか、心房が拡張するかのいずれかが起これば、リエントリーは発生し易くなる。伝導速度の低下は、 Na^+ チャンネルの不活性化やCx40の減少・不均一分布、間質の線維化が関与する。心房が拡大すると多数のリエントリー回路を許容できる。

心房細動の開始機構

心房に上記のような条件が備わっていてもAFは起こらない。心房内の局所の高頻度の興奮（心房期外収縮）が、トリガーとなつてはじめてリエントリーが形成され、AFが発生する。1997年Jaissらは、患者の電気生理学的検査からAFのトリガーとなる心房期外収縮の起源が肺静脈入口部に最も多いことを見出した⁴⁾。肺静脈が自動能を有することは古くより知られていたが⁵⁾、なぜ肺静脈がトリガーの起源となるのかは十分には解明されていない。Findleyのグループは、肺静脈を含むラット左心房の摘出標本の活動電位記録から、肺静脈では心房組織に比べ静止膜電位が減少し、norepinephrineの投与により群発性興奮を示すことを見出した。周囲の心房組織との電氣的結合により抑制され

ている肺静脈固有の自動能が、交感神経刺激により顕在化する可能性を示唆するものである⁶⁾。また肺静脈圧の上昇に伴う伸展刺激が、伸展誘発チャンネルを介して自動能を亢進させる可能性も示唆されている⁷⁾。さらに、肺静脈と左房の接合部では、心筋の走行が複雑なために伝導遅延やリエントリーが生じ易いとも考えられている⁸⁾。

心房細動の維持機構 — 電氣的リモデリング —

電気刺激で健全な心臓にAFを誘発しても持続することはなく、通常1分以内に停止する。しかし一旦持続が長引くと、AFは次第に自然停止しにくくなり、正常の洞調律に回復しても再発し易くなる。Allessieらのグループは、ヤギの心房に高頻度刺激でAFを誘発し、停止後直ちに刺激し細動の誘発を続けることにより、細動の持続時間が次第に延長し、ついには永続化することを明らかにした（図2・3）⁹⁾。この現象から‘AF begets AF（AFはAFを生む）’との概念が生まれた。これは心房に高頻度の興奮が持続する結果生じる電氣的生理学的変化（電氣的リモデリング）によって説明される¹⁰⁾¹¹⁾。図4に示すように、心房に高頻度の興奮が持続すると、30分以内に心房の不応期が短縮する。これ

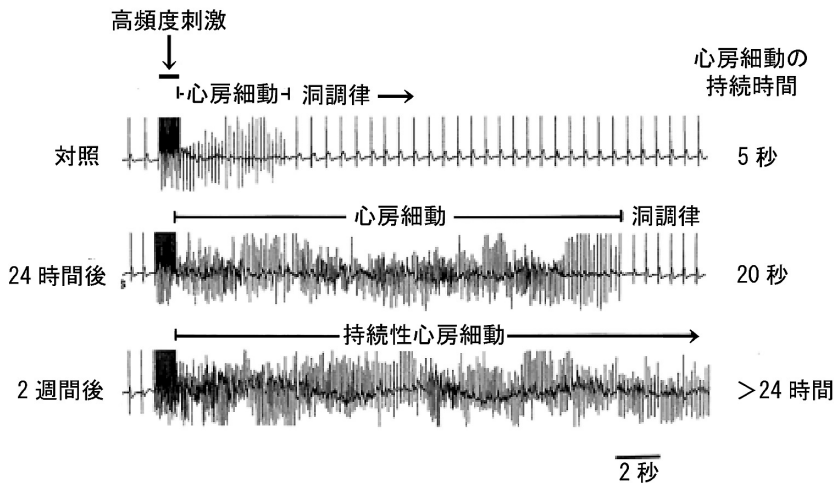


図2 心房細動の易誘発性の経時的変化。文献9より引用改変。

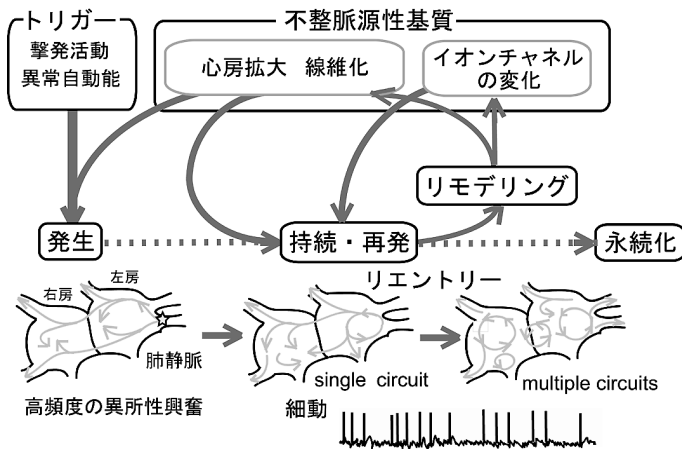


図3 心房細動の発生、持続・再発、永続化と不整脈源性基質

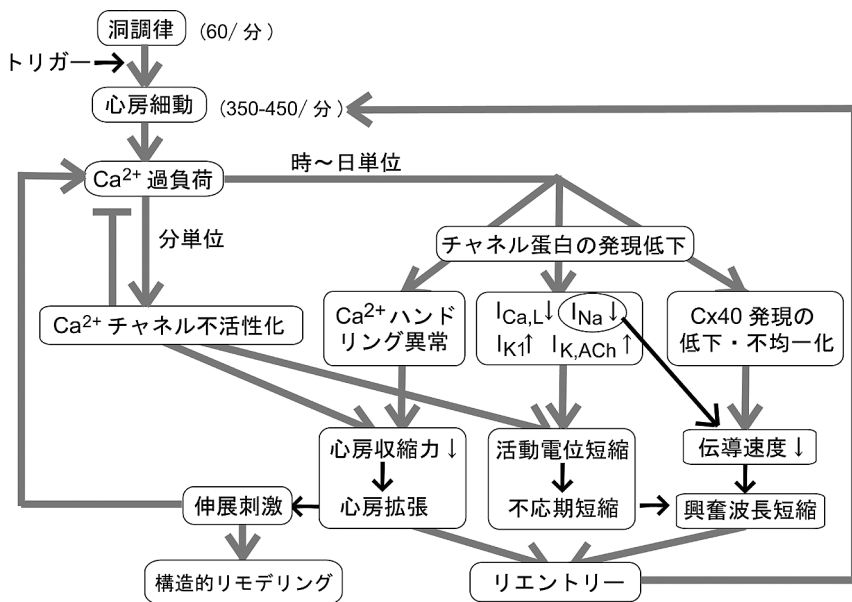


図4 心房細動における電気的リモデリングのフローチャート

は高頻度の心房の興奮の結果生じる細胞内Ca²⁺過負荷と頻脈に依存した同電流の不活性化に由来する電流の減少で説明される。また高頻度の興奮が続くと、不応期の短縮に空間的不均一化を伴い、伝導速度も低下する。さらに数時間から数日間AFが持続すると、核内転写レベル

でチャネルの産生量の減少によりI_{Ca,L}が減少し、同様にNa⁺チャネルの密度も減少する。一方K⁺チャネルについてはI_{K1}(内向き整流K⁺電流)、I_{K,ACh}(アセチルコリン感受性K⁺電流)が増加し、これらも活動電位持続時間を短縮させる。また高頻度の興奮の持続により、Cx40の

発現が不均一化すると報告もある。以上のようなイオンチャネルのリモデリングの結果、心房伝導の遅延と不応期の短縮が生じ、機能的なリエントリーが形成されやすくなる。さらに $I_{Ca,L}$ 減少による心房筋の収縮力低下のため、心房は内圧上昇により拡張し、伸展活性化チャネルを介する Ca 過負荷から、撃発活動や異常自動能をもたらす可能性もある。

心房細動の維持機構

一 構造的リモデリング

AF の持続により、心房には、心筋の肥大、細胞死、心房の拡大、線維化といった週単位で生じる構造的変化が見られる。これらの変化を構造的リモデリングと呼んでいる (図 5)¹²。このうち線維化は、AF の維持に最も重要な病理組織学的変化であり、伝導速度の減少と不均一化によるリエントリーの素地を形成する¹³。AF が持続すると、心房は伸展・拡張し、この機械的刺激がアンジオテンシン II の増加をもたらす。アンジオテンシン II は AT1 受容体に結合し、細胞外シグナルキナーゼ (ERK1/2) を活性化し、心房に線維化をひきおこす¹⁴。さらに AT1 受容体はそれ自身が機械的伸展のセンサーでもあるため、伸展刺激が細胞内情報伝達を活

性化する¹⁵。心筋特異的なアンジオテンシン II 変換酵素 (ACE) の過剰発現マウスでは、心房に著明な拡大と線維化をもたらし、AF が生じやすいことが示されている¹⁶。Kumagai らは、イヌの心房に高頻度刺激で AF を誘発し、AT1 受容体拮抗薬 (ARB) または ACE 阻害薬 (ACEI) が不応期の短縮を抑制することを明らかにした¹⁷。さらに心房を 5 週間高頻度ペースングすると有意な線維化が見られたのに対して、ARB の投与群では線維化に有意な抑制が見られた¹⁸。このようにレニンアンジオテンシン系の抑制は、電気的リモデリングと構造的リモデリングを抑制し、AF の発生を軽減する可能性が示唆される。実際に心不全患者を対象とした大規模臨床試験で、ACEI や ARB が AF の新規発症を有意に減少させるとの結果も出ている¹⁹。TGF $\beta 1$ についても組織の線維化をもたらすことが知られ²⁰、AF リモデリングとの関連が示唆されている。Hanna ら²¹ は、イヌの高頻度刺激心不全モデルで心房の TGF $\beta 1$ 活性が心室に比べ高く、かつより著明な線維化が心房に生じることを報告した。Verheule らは²² の TGF $\beta 1$ の過剰発現マウスにおいて心房の線維化が AF 発生率を上昇させることを明らかにした。さらに Lee ら²³ は、イヌの心不全モデルにおいて TGF $\beta 1$ 抑制薬の pirfenidone が心房の線維化を有意に抑制し、AF の発生を抑制したという。このように TGF $\beta 1$ が心房の線維化と AF の発生に関わっていることが示唆される。

炎症・酸化ストレスと心房細動

心房の炎症反応が AF の発症に関わっている可能性が示唆されている。臨床的に孤立性 AF 患者の血清 CRP 値が対照群と比べて有意に高いとの報告がある²⁴。実験的には高頻度の心室ペースングで誘発したイヌの不全心で、心室に比して心房により強い心筋細胞の壊死・アポトーシス、炎症細胞浸潤がみられる²¹。また AF 患者の心房組織において酸化ストレスが増大しているとの報告がある。Dudley らは、AF では左心房からスーパーオキシドが産生されることをブタを用いて示した²⁵。Adam ら²⁶ は、NADPH-

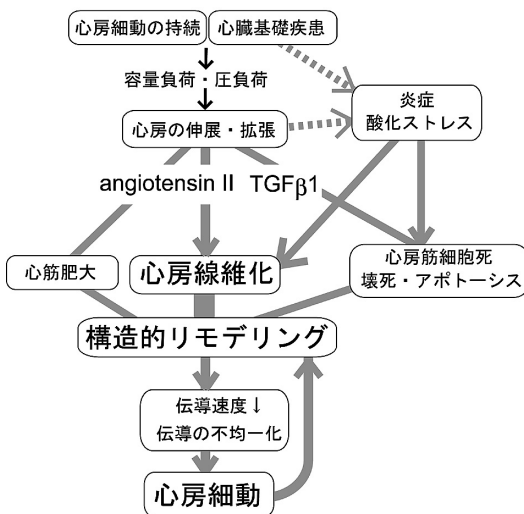


図5 心房細動における構造的リモデリングのフローチャート

oxidase の機能を調節する small G 蛋白 (Rac1-GTPase) が, AF で増強していることをマウスで明らかにした. この Rac1-GTPase は HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) により抑制されることから, AF の制御にスタチンの効果が期待される. 事実, 心房細動の発生を防止している可能性が, イヌの心房リモデリングモデルを用いた研究で明らかにされた²⁷⁾. このモデルは, 不応期の短縮により AF が発生し易いが, スタチンの投与により不応期短縮が抑制され, AF の発生も抑制された. このように, 心房リモデリングのアップストリーム治療としてスタチンの効果が注目されているが, 動物実験では高用量投与されており, 臨床効果に結びつくか否か

はまだ明らかではない.

今後の展望

AF はそれ自体が持続することによって形成される心房の電氣的, 構造的リモデリングが難治化をもたらす. したがって AF が発生しても, 持続させないことが重要であり, この点でリモデリングに関わる因子をターゲットとした予防的治療に期待がもたれる. なかでも ACEI や ARB は心房のリモデリングを抑制する作用があり, AF のアップストリーム治療として有望である. また AF の炎症との関わりについては, まだその詳細は殆ど解明されていない. 今後のさらなる研究が期待される.

文 献

- 1) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, Aizawa Y, Yamashita T, Atarashi H, Horie M, Ohe T, Doi Y, Shimizu A, Chishaki A, Saikawa T, Yano K, Kitabatake A, Mitamura H, Kodama I, Kamakura S. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: An analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009; 137: 102-107.
- 2) 田中秀央, 高松哲郎. 不整脈の発生基質を求めて—心筋カルシウムシグナリング異常と不整脈—. *京府医大誌* 2006; 115: 573-582.
- 3) Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-226
- 4) Jaiss P, Haissaguerre M, Dipen S, Salah C, Laurent G, Meleze H, Jacques C. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997; 95: 572-576.
- 5) Cheung DW. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature* 1981; 294: 582-584.
- 6) Doisne N, Maupoil V, Cosnay P, Findlay I. Catecholaminergic automatic activity in the rat pulmonary vein: electrophysiological differences between cardiac muscle in the left atrium and pulmonary vein. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H102-H108.
- 7) Bode F, Katchman A, Woosley RL, Franz MR. Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 2200-2205.
- 8) Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah Dipen, Jais P, Janse MJ, Haissaguerre M, de Bakker JMT. Electrical conduction in canine pulmonary veins. Electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation* 2002; 105: 2442-2448.
- 9) Wjffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-1968.
- 10) Nattel S, Li D. Ionic remodeling in the heart: pathophysiological significance and new therapeutic opportunities for atrial fibrillation. *Circ Res* 2000; 87: 440-447.
- 11) Nattel S, Maguy A, Le Bouter S, Yeh T-H. Arrhythmogenic ion-channel remodeling in the heart: heart failure, myocardial infarction, and atrial fibrillation. *Physiol Rev* 2007; 87: 425-456.
- 12) Corradi D, Callgari S, Maestri R, Benussi S, Alfieri O. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5: 782-796.
- 13) Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: Mechanism and clinical relevance for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 802-809.
- 14) Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol Endocrinol*

- 2006; 20: 953-970.
- 15) Zou Y, Akazawa H, Qin Y, Sano M, Takano H, Minamino T, Makita N, Iwanaga K, Zhu W, Kudoh S, Toko H, Tamura K, Kihara M, Nagai T, Fukamizu A, Umemura S, Iiri T, Fujita T, Komuro I. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 499-506.
 - 16) Xiao HD, Fuchs S, Campbell DJ, Lewis W, Dudley, Jr SC, S. Kasi WS, Hoit BD, Keshelava G, Zhao H, Capecchi MR, Bernstein KE. Mice with cardiac-restricted angiotensin-converting enzyme (ACE) have atrial enlargement, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Am J Pathol* 2004; 165: 1019-1032.
 - 17) Nakashima H. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-2617.
 - 18) Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197-2204.
 - 19) Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JVJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86-92
 - 20) Rosenkranz S. TGF- β 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 423-432.
 - 21) Hanna N, Cardin S, Leung T-K, Nattel S. Differences in atrial versus ventricular remodeling in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 236-244.
 - 22) Verheule S, Sato T, Everett T IV, Engle SK, Otten D, Rubart-von der Lohe M, Nakajima HO, Nakajima H, Field LJ, Olgin JE. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1. *Circ Res* 2004; 94: 1458-1465.
 - 23) Lee KW, Everett TH 4th, Rahmattulla D, Guerra JM, Wilson E, Ding, C, Olgin JE. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. *Circulation* 2006; 114: 1703-1712.
 - 24) Chung MK, Marin DO, Sprecher D, Wanzi O, Kanderian A, Carnes CA, Bauer JA, Tchou PJ, Niebauer MJ, Natale A, van Wagoner DR. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. *Circulation* 2001; 104: 2886-2891.
 - 25) Dudley SC Jr, Hoch NE, McCann LA, Honeycutt C, Diamandopoulos L, Fukui T, Harrison DG, Dikolov SI, Langberg J. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: role of the NADPH ad xanthine oxidases. *Circulation* 2005; 112: 1266-1273.
 - 26) Adam O, Frost G, Custodis F, Sussma MA, Schafers H-J, Bolm M, Laufs U. Role of Rac1 GTPase activation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 359-367.
 - 27) Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Lavoie J, Nattel S. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004; 110: 2313-2319.

著者プロフィール



田中 秀央 Hideo Tanaka

所属・職：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 講師

- 略 歴：1984年3月 京都府立医科大学医学部医学科卒業
 1984年5月 京都府立医科大学医学部附属病院研修医（第三内科）
 1986年4月 公立湖北総合病院医員（内科）
 1987年4月 藤田保健衛生大学総合医科学研究所心血管学研究部門 研究員
 1990年4月 京都府立医科大学附属病院修練医（臨床検査医学）
 1992年9月 京都府立医科大学助手（臨床検査医学）
 1993年8月 University of Calgary, research fellow (Medical physiology)
 1995年10月 京都府立医科大学学内講師（臨床検査医学）
 2002年6月 京都府立医科大学学内講師（第二病理学）
 2003年4月 大学院再編 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
 2005年8月より現職

専門分野：循環器の病理，不整脈

研究テーマ：不整脈の発生機構，心筋のカルシウムハンドリング

- 主な論文：1. Tanaka H, Habuchi Y, Nishimura M, Sato N, Watanabe Y. Blockade of Na⁺ current by promethazine in guinea-pig ventricular myocytes. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 900-905.
2. Tanaka H, Habuchi Y, Lu LL, Furukawa T, Morikawa J, Yoshimura M. Modulation of sodium current by lactate in guinea pig ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1507-1512.
3. Tanaka H, Habuchi Y, Yamamoto T, Nishio M, Morikawa J, Yoshimura M. Negative chronotropic actions of endothelin-1 on rabbit sinoatrial node pacemaker cells. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 321-329.
4. Yamamoto T, Habuchi Y, Nishio M, Morikawa J, Tanaka H. P2 purinoceptors contribute to ATP-induced inhibition of L-type Ca²⁺ current in rabbit atrial myocytes. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 166-174.
5. Kaneko T*, Tanaka H* (* equal contribution), 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* 2000; 86: 1093-1099.
6. Tanaka H, Takamatsu T. Calcium spots: elementary signals in response to mechanical stress in vascular endothelial cells. *Circ Res* 2001; 88: 852-854.
7. 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* 2002; 34: 1501-1512.
8. 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* 2005; 38: 561-569.
9. Nakagami T, Tanaka H, Dai P, Lin SF, 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* 2008; 79: 70-79.
10. Fujiwara K,* Tanaka H* (* equal contribution), Mani H, Nakagami T, Takamatsu T. Burst emergence of intracellular Ca²⁺ waves evokes arrhythmogenic oscillatory depolarization via the Na⁺-Ca²⁺ exchanger: simultaneous confocal recording of membrane potential and intracellular Ca²⁺ in the heart. *Circ Res* 2008; 103: 509-518.