肺静脈の電気生理（基礎）

Electrophysiological Properties of Palmonary Vein Myocardial Sleeves

本荘晴朗

《Abstract》

心房細動(AF)の発生や維持には、心房におけるリエントリーとともに、肺静脈起源の巣状興奮が重要な役割を果たしている。肺静脈壁内には左心房から連続する心筋組織(myocardial sleeve)が存在しており、その線維走行は複雑で、局所の伝導遅延や途絶をもたらしてリエントリー発生の基質を形成する。また、肺静脈心筋は早期後脱分極(EAD)や遅延後脱分極(DAD)によるトリガードアクティビティも発生しやすい。迷走神経緊張に伴う活動電位の短縮に交感神経緊張に伴う細胞内 Ca^{2+} 過負荷が加わると、late phase 3 EADタイプのトリガードアクティビティが発生する。DADをもたらす筋小胞体からの Ca^{2+} 放出には、CaMK IIによる筋小胞体 Ca^{2+} 放出チャネル(リアノジン受容体)の過リン酸化が関与している可能性が示唆されている。また、近年の遺伝子工学の技術を用いた発生学的研究により、左右非対称性シグナルを作り出す Pitx2 転写因子が肺静脈心筋の形成に重要な役割を果たすことが明らかにされた。Pitx2はGWASによる心房細動関連遺伝子の探索結果からも注目されている。

I. はじめに

心房細動(AF)の発生機序としては、古くから、異所性興奮生成と、単一あるいは複数回路リエントリーの2つの説が提唱されている¹⁾。Moeらは1964年、多数の小さな興奮波が移動、分裂、消滅を繰り返すコンピュータモデルにより、細動が再現できることを示した²⁾。このmultiple wavelet説は、AFの発生機序を説明するモデルとして、その後広く支持されてきた。しかし1990年代後半、Haïssaguerreらにより、AF発生の引き金となる異常興奮の大部分が肺静脈から発生することが示され³⁾、肺静脈を起源とする異所性興奮生成が注目を集める

ようになった。今日では肺静脈起源の異所性興奮は、カテーテルアブレーションによるAF治療の重要な標的となっている。本稿では、肺静脈の基礎的な電気生理学的特性と異常興奮の発生機序について概説する。

II. 肺静脈壁内へ進入する心筋組織

左心房から連続する心筋線維は、心房と肺静脈との接合部を越えて肺静脈壁内を肺門に向かって伸びている(図1)。この心筋組織は中膜平滑筋層よりも外側に位置し、肺静脈を入口部から袖状に覆っていることからmyocardial sleeveと呼ばれている。同様の構造は、上大静脈や下大静脈、Marshall靱帯(胎

名古屋大学環境医学研究所 心・血管分野 (〒464-8601 愛知県名古屋市千種区不老町)

Haruo Honjo

● **Key words** : 心房細動, 肺静脈, 筋小胞体, 発生

図1 肺静脈壁内の心筋組織

A: ウサギ心房の組織標本(背面から観察).

B: 右上肺静脈(RS-PV)と心房との接合部付近の組織像. 左心房(LA)から連続した心筋線維が静脈壁内に袖状に入りこんでいる(myocardial sleeve).

RA: 右心房, LA: 左心房, RS-PV: 右上肺静脈, RI-PV: 右下肺静脈, LS-PV: 左上肺静脈, LI-PV: 左下肺静脈, R-SVC: 右上大静脈, L-SVC: 左上大静脈, IVC: 下大静脈.

[文献 13), 23) より引用一部改変]

生期左上大静脈の遺残)にも認められる. 静脈壁内心筋の線維走行は, 静脈末梢側では比較的均一であるが, 心房との接合部付近では筋束の分裂, 融合が著しく, 錯綜配列を示すことが多い⁴⁾. このような不均一な異方性(non-uniform anisotropy)は局所の興奮伝導遅延やブロックをもたらし, リエントリー発生の構造的基質を形成する.

Ⅲ. 肺静脈心筋の電気的特性

肺静脈や大静脈が心臓とは独立して自発的な拍動を示すことは, 古く 19 世紀から知られていた. Arita, Mashiba らのグループは, ガラス微小電極法による膜電位記録を行い, 肺静脈や大静脈から心房筋と類似した活動電位が記録されることを報告した⁵⁾. 彼らは, これら一連の研究から, 心臓の興奮が大静脈や肺静脈の末梢に向かって伝播する「心臓血管興奮伝導」という概念を提唱するとともに, 静脈内を起源とする興奮が心臓に逆行性に伝播して不整脈を発生させる可能性についても言及している.

近年, パッチクランプ法を用いた膜電流計測や光

学マッピングによる興奮伝播解析などの電気生理学的研究とともに, イオンチャネル発現の分子生物学解析や遺伝子工学を駆使した発生生物学的研究の進展により, 肺静脈心筋の電気的特性や不整脈発生メカニズムが次第に解明されつつある.

Ⅳ. 肺静脈心筋の自発興奮とトリガードアクティビティ

肺静脈心筋から記録される活動電位は心房筋と類似した波形を示すが, 心房筋と比べて静止電位が浅く, 活動電位持続時間が短い傾向が認められる(図 2)^{6), 7)}. これは, 深い静止電位の維持に必要な内向き整流 K^+ 電流(I_{K1})の電流密度が小さいこと, 活動電位再分極に関与する遅延整流 K^+ 電流(I_{Kr} , I_{Ks})が比較的大きく, プラトー相の維持に必要な L 型 Ca^{2+} 電流が比較的小さいことによる.

肺静脈心筋からは, 心房筋タイプの活動電位に加えて, 拡張期緩徐脱分極(ペースメーカー電位)を伴う洞房結節様の自発興奮活動電位も記録されることがある(図 2)⁸⁾. ペースメーカー電位の形成には, I_{K1} が

図 2
肺静脈心筋の活動電位波形(イヌ肺静脈心筋組織の標本から記録した活動電位波形)

A : 心房筋タイプの活動電位.
B : ペースメーカー電位を伴う洞房結節様の自発活動電位.
C : 早期後脱分極(EAD)タイプのトリガードアクティビティ.

[文献 6)より引用一部改変]

図 3
肺静脈心筋の遅延後脱分極(DAD)タイプのトリガードアクティビティ

A : モルモットの肺と心房を含む摘出標本に ouabain 2.5μM を添加し, 右心房(RA)と肺静脈(PV)の活動電位波形変化を観察した.

B : Ouabain 添加後, PV に遅延後脱分極(DAD, 白矢印)が出現し, そこから反復性のトリガードアクティビティが発生した. トリガードアクティビティの興奮は PV から RA に伝播している.

[文献 9), 10)より引用一部改変]

小さく静止電位安定化作用が弱いことが本質的な役割を果たしていると考えられる.

肺静脈心筋では, 早期後脱分極(early afterdepolarization : EAD)や遅延後脱分極(delayed afterdepolarization : DAD)によるトリガードアクティビティも発生しやすい^{6), 8)}. 肺静脈心筋では, 通常の心筋細胞と比べて, ジギタリスやカテコラミンなどによる細胞内 Ca^{2+} 過負荷が DAD タイプのトリガードアクティビティを誘発させやすいことが実

験的に確かめられている(図 3)^{9), 10)}.

肺静脈心筋から記録される EAD タイプのトリガードアクティビティは, 活動電位持続時間が著しく短いスパイク状の活動電位が持続する特異な形状を示す(図 2)⁶⁾. このような EAD は, 心室筋や Purkinje 線維で観察されるような活動電位持続時間の延長に伴う通常の EAD とは発生機序が異なり, 活動電位持続時間の極端な短縮と, 細胞内 Ca^{2+} 過負荷が組み合わせられることによって発生する可能

性が示唆されている (late phase 3 EAD, 図 4)¹¹⁾. 短縮した活動電位の再分極相終末部に, 増大した Ca^{2+} transient のピークが一致すると, 深い膜電位レベルでは $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換電流の driving force が增大するため, 大きな内向き電流が生じる. このため, 再分極終末部付近から再び脱分極が生じると説明されている. 迷走神経緊張による活動電位短縮 (アセチルコリン感受性 K^+ チャンネル活性化) と, 交感神経緊張による細胞内 Ca^{2+} 過負荷の組み合わせは, late phase 3 EAD の発生を促すことが動物実験で示されている (図 5)¹²⁾.

V. 筋小胞体機能障害に伴う自発興奮の発生

われわれはウサギ右心房筋 (摘出灌流標本) に筋小胞体の Ca^{2+} 調節機能を障害する低濃度リアノジン ($0.5 \sim 2 \mu\text{M}$) を添加すると, 洞房結節から肺静脈起始部への間歇的なペースメーカー移動が生じることを観察した¹³⁾. また, 肺静脈起始部のみを切り出した微小標本にリアノジン作用下で高頻度ペーシングを加えると, 静止電位が 1 拍ごとに減少するとともに, 拡張期脱分極 (ペースメーカー電位) が出現して, そこからバースト状の自発興奮活動電位の発生がみられた (図 6). この自発興奮は, 筋小胞体の Ca^{2+} 枯渇や, 細胞膜 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の障害により抑制され, 交感神経 β 受容体刺激により増強されることなどから, リアノジンによる筋小胞体からの持続的な

図 4 Late phase 3 EAD の発生機序

心房筋の活動電位 (AP) と収縮張力 (tension) の同時記録. Control (上段) では, 高頻度ペーシング停止後の第 1 拍 (実線) の増強した収縮張力 (細胞内 Ca^{2+} 濃度を反映) ピークは, 活動電位プラトー相に一致する. この電位レベル (-5 mV) では, 細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に伴い活性化される $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換は比較的小さな内向き電流を生じるため, 活動電位波形の変化は少ない. アセチルコリン (ACh) 作用下 (下段) では, 活動電位が短縮するため, ペーシング後第 1 拍の増大した収縮張力ピークは活動電位の再分極終末部分 (late phase 3) に一致する. この深い電位レベル (-70 mV) では $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換の driving force が増大し, 大きな内向き電流が発生するため, 活動電位の再分極途中から膜電位が再び脱分極し, トリガードアクティビティが発生する.

[文献 11) より引用]

図 5 自律神経刺激により誘発される EAD タイプのトリガードアクティビティ

イヌ心房・肺静脈標本の自律神経終末 (交感神経と副交感神経を含む) に電気刺激を加えると, 肺静脈心筋の活動電位が著明に短縮し, EAD タイプのトリガードアクティビティが誘発された.

LA: 左心房, LSPV: 左上肺静脈

[文献 12) より引用一部改変]

図6 筋小胞体機能障害下の肺静脈心筋におけるペーシング誘発自発興奮

ウサギ肺静脈標本にリアノジン 0.5 μ Mを添加し、ペーシング頻度を変化させて膜電位変化を観察した。2 Hz定常刺激では、リアノジン添加により拡張期電位が浅くなった。2 Hz刺激を停止すると、膜電位が次第に深くなり、ここで3.3 Hzのトレイン刺激を加えると、発生する活動電位の持続時間が1拍ごとに延長するとともに、拡張期電位が次第に減少した。トレイン刺激停止後には、拡張期緩徐脱分極から緩やかに立ち上がる自発活動電位が発生した。このペーシング誘発自発興奮は約30秒続いた後、自然停止した。

〔文献13〕より引用一部改変〕

図7 筋小胞体機能異常による自発興奮の発生

心不全などの病態では、筋小胞体(sarcoplasmic reticulum: SR)の Ca^{2+} 放出チャネル(リアノジン受容体: RyR2)がCaMK II (Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II)やPKA (プロテインキナーゼ A)により過リン酸化され、拡張期にSRから Ca^{2+} が漏出する。これに伴う細胞膜直下 Ca^{2+} 濃度の上昇が、細胞膜 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交換の内向き電流($I_{\text{Na,Ca}}$)を増加させ、自発興奮を生じる。

SERCA2a: sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2a,

PLB: phospholamban, $I_{\text{Ca,L}}$: L型 Ca^{2+} 電流, I_{K1} : 内向き整流 K^{+} 電流

図8 心房細動患者における心房筋リアノジン受容体の過リン酸化と筋小胞体からの Ca^{2+} 漏出

- A, B: 心房細動患者の心房筋では洞調律の患者と比べて、 Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII (CaMK II) によるリアノジン受容体(RyR2)のリン酸化が有意に亢進していた。
 C: 心房細動患者と洞調律の患者から単離した心房筋細胞の共焦点顕微鏡 line scan による Ca^{2+} sparkの観察。CaMK II 阻害剤(KN-93)あるいは不活性化物(KN-92)作用下の記録。
 D, E: 心房細動患者では洞調律の患者と比べて、心房筋細胞の Ca^{2+} sparkの頻度および筋小胞体からの Ca^{2+} 漏出が有意に増加していた。CaMK II 阻害剤はこれらを有意に抑止した。

[文献 16) より引用一部改変]

Ca^{2+} 漏出が、拡張期に $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交換の内向き電流を活性化し、自発興奮をもたらすと考えられる。単離細胞の Ca^{2+} transient計測では、高頻度ペースング後の細胞内 Ca^{2+} の減衰は、肺静脈心筋では心房筋に比べて遅いことが明らかになった¹⁴⁾。

心不全に陥った状態の心筋細胞では、筋小胞体の Ca^{2+} 放出チャネル(リアノジン受容体)の過リン酸化や構造変化が生じて、筋小胞体から異常な Ca^{2+} 漏出を引き起こすことが示され、不全心筋における収縮・拡張機能の障害や異常興奮の発生機序として注目されている(図7)¹⁵⁾。われわれのリアノジン実験は、このような病態に類似した状態と考えられる。筋小胞体機能異常と交感神経活動亢進が肺静脈心筋からのバースト状の自発興奮の発生をもたらすことで、AFの発生に至る可能性が示唆される。AF患

者の心房筋では、リアノジン受容体のCaMK II (Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII)によるリン酸化が亢進し、筋小胞体からの Ca^{2+} 漏出が増加していることが報告されている(図8)¹⁶⁾。

VI. 肺静脈心筋組織で発生するリエントリー

肺静脈心筋では、前述したように、心筋線維束の錯綜配列や不連続性があるため、局所的な興奮伝導の遅延や途絶が生じやすい(図9)¹⁷⁾。また、肺静脈心筋細胞の電気生理学特性もリエントリーの形成に関与する。すなわち、静止電位の減少に伴う Na^{+} チャネルの電位依存性不活性化は興奮伝導を妨げ、比較的短い活動電位持続時間は不応期の短縮をもたらす。これらは解剖学的な特性とあいまって、リエントリーの成立を促す。

図 9

肺静脈心筋組織における局所伝導遅延
イス摘出灌流心の肺静脈における興奮伝播を
高密度電位マッピングを用いて解析した。

A：刺激間隔 500 msec の定常刺激における
興奮伝播等時線図。

B：早期刺激(連結期 135 msec)を加えると
局所的な伝導遅延が生じた。

C：局所伝導遅延部位は、心筋線維走行の錯
綜部位とよく一致していた。

〔文献 17)より引用〕

膜電位光学マッピングや高密度電極マッピングを用いた動物実験では、肺静脈心筋組織に早期興奮を加えると、局所の不規則な伝導や機能的リエントリーが誘発されることが確かめられている^{18), 19)}。臨床例でも、バスケット型のカテーテルを用いた電位マッピングで、肺静脈と左心房の境界部でリエントリー回路が作られることが観察されている²⁰⁾。

Ⅶ. 肺静脈心筋の発生学的起源

肺静脈心筋組織には、細胞形態が洞房結節細胞に類似した細胞が存在することや、刺激伝導系組織のマーカー(HNK-1やCCS-lacZ)の発現が認められることなどから、肺静脈心筋は発生学的に静脈洞に由来するのではないかと考えられてきた。しかし、近年の遺伝子工学技術を用いた発生学的研究により、肺静脈心筋細胞は、肺間葉系細胞が心筋細胞に形質転換して形成されることが明らかになった(図 10)²¹⁾。

肺間葉系細胞から心筋細胞への形質転換には、転写因子Nkx2.5(心臓ホメオボックス転写因子)とPitx2(左右非対称を生じる転写因子)が重要な役割を果たしている^{21), 22)}。Nkx2.5は、心房や心室筋細胞とともに、肺間葉系細胞や肺静脈心筋細胞にも強

く発現しており、作業心筋への分化を促すのみならず、転写因子Tbx3を阻害して洞房結節プログラムの発現を抑制する(図 10)。したがって、正常な肺静脈心筋は、心房筋と類似した表現形を示す。ウサギ肺静脈心筋のイオンチャネル遺伝子発現を定量的PCRで計測したわれわれの研究においても、洞房結節に豊富に発現しているHCN1/4(過分極活性化チャネルサブユニット)およびCav1.3(L型Ca²⁺チャネルα_{1D}サブユニット)の肺静脈心筋における発現量は、心房筋と同程度であった²³⁾。しかし、肺静脈心筋細胞は、心房筋や心室筋と比べて転写因子の量的変化の影響を受けやすく、わずかなNkx2.5発現低下によっても表現形が洞房結節化することが知られている²¹⁾。

Pitx2は心臓の左右非対称性の形成に関与する転写因子で、左心房および肺静脈に発現している(図 11)^{21), 22)}。Pitx2ホモ欠損マウスでは、左心房の右心房化(左右対称の心房形成)が認められるとともに、肺静脈心筋が完全に消失していた²⁰⁾。

近年、AF関連遺伝子のゲノム全長にわたる探索(genome-wide association study : GWAS)が行われ、4q25遺伝子領域のSNPsがAF発症と最も強く

図 10 肺静脈心筋の発生学的起源

A, B: *Nppa-Cre3/R26R* 遺伝子改変マウス胎児心臓の Xgal 染色画像(心臓の発生過程で心房性ナトリウム利尿ペプチド遺伝子 *Nppa* を発現する細胞が青色に染色される)。心房には *Nppa* の発現を認めるが、肺静脈領域(PV)の心筋には *Nppa* が発現していない。

C, D: *Nkx2-5^{IRSCre}/R26R* マウス胎児心臓の Xgal と cTnI (cardiac troponin I: 心筋細胞マーカー) 二重染色画像(発生過程で *Nkx2-5* を発現する細胞が青色に染色され、心筋細胞が赤く染色される)。心房および心室の心筋細胞に加えて、肺静脈領域(PV)の心筋細胞およびその前駆細胞にも *Nkx2-5* の発現を認める。左右の静脈洞(LSH, RSH)領域の心筋細胞には *Nkx2-5* が発現していない(右静脈洞からは洞房結節が形成され、左静脈洞は左上大静脈の一部となる)。これらの結果は、肺静脈心筋が静脈洞起源ではなく、肺間葉系細胞が心筋細胞に形質転換したものであることを示す。

〔文献 21) より引用〕

図 11
Pitx2 左右非対称性シグナルと肺静脈心筋の形成

A: *Pitx2^{LacZ}* 遺伝子改変マウス新生児心臓の Xgal 染色画像。左心房(LA)と肺静脈(PV)に *Pitx2* の発現を強く認める。

〔文献 26) より引用改変〕

B: *Pitx2c* ホモ欠損マウス(*Pitx2c^{-/-}*)と対照マウス(WT)胎児心臓(心房および静脈)の *in situ* hybridization 3次元再構成画像。灰色は *Nkx2-5* を発現する心筋、緑色は *Nkx2-5* を発現していない心筋、赤色の部分は肺静脈の内腔、オレンジ色は上下大静脈の内腔を示す。*Pitx2c* ホモ欠損マウスでは、左右対称性の心房形成(左心房の右心房化)と、肺静脈心筋の消失が認められる。

〔文献 21) より引用〕

図 12 肺静脈心筋における異常興奮発生の機序

〔文献 27) より引用一部改変〕

関連することが示された²⁴⁾。興味深いことに、*Pitx2*の遺伝子座も 4q25 領域に存在し、*Pitx2*が AF 関連 SNPs から最も近い位置に存在する遺伝子であることが判明した(ただし、AF 関連 SNPs と *Pitx2* 遺伝子座のハプロブロックは同一ではない)。この転写因子が AF 発症にかかわっているのか、またその機序はどのようなものであるかについては、いまだ十分に明らかにされていない²⁵⁾。最近、*Pitx2*ヘテロ欠損マウスでは、AF 誘発性が亢進していることが報告された²⁶⁾。

VIII. おわりに

肺静脈心筋は、トリガードアクティビティ、異常自動能、リエントリーのいずれもが生じやすい構造的および電気生理学的基質を有している²⁷⁾。これに、カテコラミンやアンジオテンシン II などの神経体液性因子や炎症性サイトカイン、酸化ストレス、伸展刺激、加齢などが影響すると、間質の線維化や組織構築の変化、イオンチャネルの発現変化、細胞内 Ca^{2+} 調節機能の障害などが生じ、それを基盤と

して異常電気興奮が発生して AF の発症につながるものと考えられる(図 12)。しかし、その詳細についてはいまだ解明されていない部分も多く、今後の研究の進展が望まれる。

〔文 献〕

- 1) Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Rivard L : Mechanisms of atrial fibrillation : lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005 ; 48 : 9 ~ 28
- 2) Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA : A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J*, 1964 ; 67 : 200 ~ 220
- 3) Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J : Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 659 ~ 666
- 4) Nathan H, Eliakim M : The junction between the left atrium and the pulmonary veins. An anatomic study of human hearts. *Circulation*, 1966 ; 34 : 412 ~ 422
- 5) Arita M, Saeki K, Tanoue M, Ito M, Yanaga T, Mashiba H : Studies on transmembrane action potentials and mechanical responses of the venae

- cavae and atria of the rabbit. *Jpn J Physiol*, 1966 ; 16 : 462 ~ 480
- 6) Chen YJ, Chen SA, Chang MS, Lin CI : Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog : implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2000 ; 48 : 265 ~ 273
  - 7) Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Villeneuve L, Hébert TE, Nattel S : Characterization of a hyperpolarization-activated time-dependent potassium current in canine cardiomyocytes from pulmonary vein myocardial sleeves and left atrium. *J Physiol*, 2004 ; 557 : 583 ~ 597
  - 8) Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, Lin CI : Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins : implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2849 ~ 2854
  - 9) Cheung DW : Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature*, 1981 ; 294 : 582 ~ 584
  - 10) Cheung DW : Electrical activity of the pulmonary vein and its interaction with the right atrium in the guinea-pig. *J Physiol*, 1981 ; 314 : 445 ~ 456
  - 11) Burashnikov A, Antzelevitch C : Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation*, 2003 ; 107 : 2355 ~ 2360
  - 12) Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R : Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 624 ~ 631
  - 13) Honjo H, Boyett MR, Niwa R, Inada S, Yamamoto M, Mitsui K, Horiuchi T, Shibata N, Kamiya K, Kodama I : Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine. *Circulation*, 2003 ; 107 : 1937 ~ 1943
  - 14) Jones SA, Yamamoto M, Tellez JO, Billeter R, Boyett MR, Honjo H, Lancaster MK : Distinguishing properties of cells from the myocardial sleeves of the pulmonary veins : a comparison of normal and abnormal pacemakers. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2008 ; 1 : 39 ~ 48
  - 15) Wehrens XH, Lehnart SE, Marks AR : Intracellular calcium release and cardiac disease. *Annu Rev Physiol*, 2005 ; 67 : 69 ~ 98
  - 16) Neef S, Dybkova N, Sossalla S, Ort KR, Fluschnik N, Neumann K, Seipelt R, Schöndube FA, Hasenfuss G, Maier LS : CaMKII-dependent diastolic SR Ca^{2+} leak and elevated diastolic Ca^{2+} levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res*, 2010 ; 106 : 1134 ~ 1144
  - 17) Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jaïs P, Janse MJ, Haïssaguerre M, De Bakker JM : Electrical conduction in canine pulmonary veins : electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*, 2002 ; 105 : 2442 ~ 2448
  - 18) Arora R, Verheule S, Scott L, Navarrete A, Katari V, Wilson E, Vaz D, Olgin JE : Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*, 2003 ; 107 : 1816 ~ 1821
  - 19) Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S : Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*, 2003 ; 108 : 668 ~ 671
  - 20) Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K : Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 2281 ~ 2289
  - 21) Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW, de Gier-de Vries C, Harvey RP, Moorman AF, Christoffels VM : Pitx2c and Nkx2-5 are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ Res*, 2007 ; 101 : 902 ~ 909
  - 22) Christoffels VM, Smits GJ, Kispert A, Moorman AF : Development of the pacemaker tissues of the heart. *Circ Res*, 2010 ; 106 : 240 ~ 254
  - 23) Yamamoto M, Dobrzynski H, Tellez J, Niwa R, Billeter R, Honjo H, Kodama I, Boyett MR : Extended atrial conduction system characterised by the expression of the HCN4 channel and connexin45. *Cardiovasc Res*, 2006 ; 72 : 271 ~ 281
  - 24) Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdóttir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjansson K, Palsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Palsdóttir E, Helgason A, Sigurjonsdóttir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MC, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JC, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RC, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K : Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature*, 2007 ; 448 : 353 ~ 357
  - 25) Mommersteeg MT, Christoffels VM, Anderson RH, Moorman AF : Atrial fibrillation : a developmental point of view. *Heart Rhythm*, 2009 ; 6 : 1818 ~ 1824

- 26) Wang J, Klysik E, Sood S, Johnson RL, Wehrens XH, Martin JF : Pitx2 prevents susceptibility to atrial arrhythmias by inhibiting left-sided pacemaker specification. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010 ; 107 : 9753 ~ 9758
- 27) Nattel S : Basic electrophysiology of the pulmonary veins and their role in atrial fibrillation : precipitators, perpetuators, and perplexers. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003 ; 14 : 1372 ~ 1375