

## Calcium-induced calcium release: 回顧と反省

遠 藤 實

埼玉医科大学

(受付 2020年5月15日)

### CALCIUM-INDUCED CALCIUM RELEASE: RECOLLECTIONS AND REFLECTIONS

Makoto ENDO

*Saitama Medical University*

Exactly fifty years ago, CICR (Ca-induced Ca release) was discovered through our analysis of mechanism of propagation of contraction in a skinned fiber evoked by a low concentration of caffeine in a medium containing a low concentration of EGTA. Inquiring into properties of CICR, then, it was found that from SR loaded with Ca up to the physiological level, 300  $\mu$ M or higher  $Ca^{2+}$  releases Ca, while lower concentration of  $Ca^{2+}$  was simply taken up to the SR, although physiological relevance of these experiments is questionable. Caffeine dose-dependently lowered  $Ca^{2+}$  concentration necessary for release of Ca. ATP strongly accelerated CICR. Procaine, known as caffeine inhibitor, inhibited CICR. These properties of CICR were found in early days, but genuine behavior of CICR had to wait our experiments in the absence of Ca pump activity. Thus, true  $Ca^{2+}$  concentration dependence of CICR was found to be bell-shaped so that higher concentrations of  $Ca^{2+}$  inhibit CICR. For the physiological significance of CICR we showed that CICR inhibitor procaine does not inhibit K-contraction, and concluded that CICR does not make any contribution to the activation of muscle contraction at all, too strong statement because of possible additional role of CICR in the activation. Apart from physiological role, we demonstrated that CICR plays an essential role in malignant hyperthermia. We proved that CICR in muscles from patients with malignant hyperthermia showed higher sensitivity and greater maximum response to  $Ca^{2+}$  than in normal muscle, and halothane, an anesthetic, also increased  $Ca^{2+}$  sensitivity and maximum response of CICR. Unlike skeletal muscle, physiological contraction of cardiac muscle is caused directly by CICR. Although at the beginning I myself asserted that, later a few experimental results led me to suspect that until recently. I regret my such poor insight in physiology.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2020;135:59-66)

Key words : CICR, caffeine, malignant hyperthermia, procaine, cardiac contraction

CICR (calcium-induced calcium release) 発見の論文発表<sup>1)</sup>から半世紀が経過した。この現象に出会った頃のことは、鮮明に記憶に残っている。新しい事実に向き合って、試行錯誤を重ねざるを得なかった場面も多く、反省すべきことも多々あるが、実験がとても楽しい日々であった。50年の節目に当たって、CICRについての歩みを回顧

して本稿を執筆する機会を与えて頂いた東京慈恵会医科大学の竹森重教授に感謝いたします<sup>2)</sup>。

#### I. CICR との出会い

我々がCICRを見つけることになったきっかけは、私が薬理学会に演題を出さなければならなく

注) 本稿は、2019年12月21日開催の慈恵医大における「筋生理の集い」で発表した内容に加筆したものである。

なったことであつた。当時東京大学医学部薬理学教室では、薬理学会の年会や関東部会には最低一人の演者を出すよう当番制で発表者を決めていて、1967年秋の関東部会に際して私がその当番に当たつたわけである。

その当時私は、三共製薬から江橋研に留学中の田中實氏（残念ながら先年故人となられた）と一緒にskinned fiberの収縮反応に取り組んでいた。江橋先生が骨格筋の生理的収縮は筋小胞体から放出されるCa<sup>2+</sup>によって惹き起こされることを明らかにされて<sup>2)</sup>、名取先生が油中で作成・実験されたskinned fiberもCa<sup>2+</sup>濃度を制御すれば水溶液中でも作成や実験が可能であることが分かつた頃のことである。生化学的な筋モデルの「収縮反応」ではなく、生筋に近いskinned fiberの張力や短縮速度について溶液環境を種々変えて調べる実験によっていろいろ新しいことが見つかつて来るので、夢中で取り組んでいた。しかし薬理学会での発表なので、収縮系の実験は暫く休んで、直ぐに出来る実験としてskinned fiberに対するcaffeineの作用を調べ、当番の責めを果たそうと考えた。当時すでにA. Weberら<sup>3)</sup>がcaffeineは筋小胞体フラグメントから筋収縮を起こすのに十分な量のCaを放出させ、それがcaffeineによる筋収縮の原因であることを報告していたので、その追試になってしまうかも知れないが、小胞体フラグメントよりも遥かに生筋に近いskinned fiberで確認することには意味があるし、何か新知見が得られるかも知れないと考えていた。

実際にskinned fiberにcaffeineを適用すれば、caffeine濃度に応じた大きさの収縮反応が得られるだろうと考えて、まずその実験を始めたが、結果は予想に反したものであつた。50 μMのEGTAを含む溶液中で低濃度から始めようということでも0.2mMのcaffeineを与えると、Fig. 1に示すように、比較的長い潜時の後に非常に大きな収縮が出現し、さらにその収縮が一過性で、弛緩してしまつたのに驚かされた。しかも数分後に再び同じような一過性収縮が生じ、さらに同様な収縮が図の範囲で終わることなく、同様の間隔を置いて何度も何度も繰り返し起きたのである。因みにcaffeine濃度を上げると、収縮の大きさではなく、頻度が増した。

Fig. 1aで大きな収縮が一過性に終わるのは、skinned fiberが大量のEGTAを含む水溶液に浸されているので、caffeineで小胞体から放出されたCaは周囲に拡散しEGTAに結合してしまつて、skinned fiber中のCa<sup>2+</sup>濃度が下がり弛緩すると解釈できる。また、skinned fiber中の小胞体は強力なCa pumpを有する一方、50 μMのEGTA存在下では試薬などから混入するCaを考えると溶液中には0.5 μM程度のfree Ca<sup>2+</sup>が存在するので、Caは時間と共に小胞体に蓄積されて行くはずである。蓄積が充分に至つた時に再放出が起きて再度の収縮が生じたものと考えられる。

しかしそこで不思議に思へたのは、この一過性収縮の大きさがこのskinned fiberの発生し得る最大張力に近いということであつた。そのことは、fiberのほぼ全体、すなわち全長、全断面積が一斉に収縮していることを示している。一発目の収縮はcaffeineをfiber全体に適用した結果であるからfiberが一斉に反応しても良いとして、何分もの間隔を置いた2度目以降の収縮でも何故fiber全体が毎回1回目と同様に一斉に反応するのかという疑問である。顕微鏡下で観察していると、収縮の立ち上がり相で一部の筋節が強く収縮し、その強く収縮した部分が伝播して遂には全長に及ぶのが見えた。つまり、ある部分の収縮が隣接部の収縮を惹き起こしており、その結果、結局fiber全体が収縮するらしいということが分かつた。そこで、収縮の結果の何が隣接部の収縮を惹き起こすのかを調べることにした。収縮の結果ADPや無機リン酸が生成し、また力が発生する。それらの因子



Fig. 1. Recurrent contractions of a skinned fiber induced by a low concentration (0.2 mM) of caffeine in the presence of 50 μM EGTA<sup>1)</sup>.

が収縮系に作用して収縮を起こすか、もしくは筋小胞体に作用してCa放出を起こすか、を一つずつ試してみたが、結果は全てnegativeであった。結局最後に、収縮している際のCa<sup>2+</sup>濃度の増加が隣接部に及んで、隣接部の小胞体からCaを放出させる事実が見つかったという次第である。

Fig. 2に示すように、total 2mMのEGTA, free Ca<sup>2+</sup> 10nMの存在下では2mMのcaffeineを適用してもskinned fiberは全く反応しないが、そのcaffeine存在のままCa<sup>2+</sup>濃度を1μM（これはこの条件下ではそれ自身で収縮を起こすことは出来ない濃度である）に上げると、Caが放出されて、収縮が起きる。この時実際に小胞体からCaが放出されていることは、Fig. 3の実験で確かめた。

Fig. 2のようにtotal 2mMのEGTA存在下では、50μMの場合と違って、小胞体からCaが放出されるとそのCaは溶液中のEGTAに結合してしまっており、小胞体に戻ることはない。小胞体中に残ったCa量は減るはずである。その残ったCa量を高濃度のcaffeineで全部放出させて調べてみれば、どの位の放出が起こったかが分かる。そこで、skinned fiberの小胞体に一定量のCaを取込ませて、その後Ca<sup>2+</sup> 10nM中でcaffeineを適用した時とCa<sup>2+</sup> 1μM中で適用した時について、それぞれ後に小胞体に残ったCa量を調べる実験を行ったのがFig. 3である。結果はCa<sup>2+</sup> 1μM中でcaffeineを適用した時の方が小胞体に残ったCa量が明らかに少ないので、確かにCa<sup>2+</sup> 1μMの方がCa<sup>2+</sup> 10nMよりも多量のCa放出が起きたことが分かる。従って、Fig. 2でCa<sup>2+</sup> 1μMを加えた時のfiberの収縮は、やはりCaが放出された結果であることが確認される。

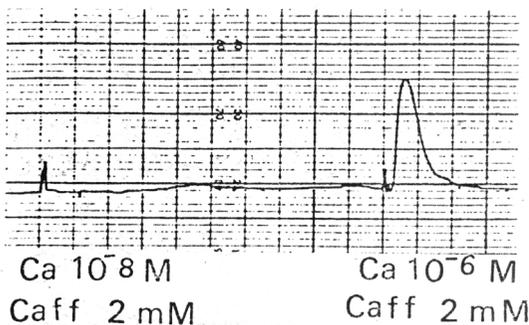


Fig. 2. Contraction induced by Ca<sup>2+</sup> of a skinned fiber. Two mM of caffeine was present throughout<sup>1)</sup>.

こうしてcaffeine存在下では確かにCa<sup>2+</sup>が小胞体からのCa放出を起こすことが分かったが、適当な条件下ではcaffeineが存在しなくても、Fig. 4に示すように1μMのCa<sup>2+</sup>がCa放出を起こすし、繰り返しの一過性収縮も起こる。従って、このCICRという性質は骨格筋小胞体が本質的に有する性質だということが分かった。

以上の実験では、Ca放出は間接的に収縮反応を通じて見ているだけなので、実際にCa<sup>2+</sup>濃度の上昇を確認することが望まれる。その頃江橋研では小川靖男博士がmurexideでCa<sup>2+</sup>の測定をして

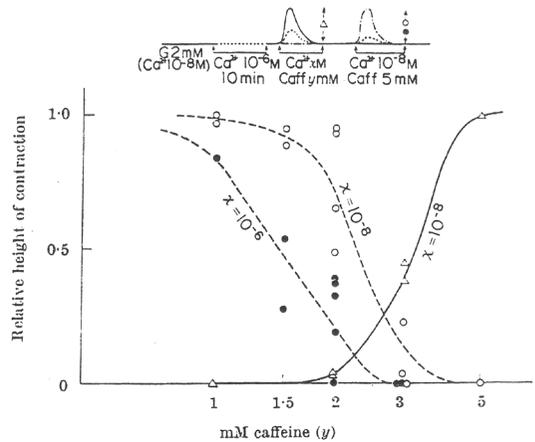
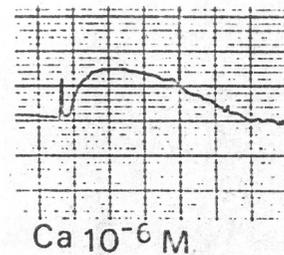


Fig. 3. Caffeine-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned fibers and the effect of Ca<sup>2+</sup><sup>1)</sup>. The experimental procedures and the explanation of symbols are shown at the upper part of the figure.



Ca 10<sup>-6</sup> M



Fig. 4. Contraction induced by Ca<sup>2+</sup> of a skinned fiber in the absence of caffeine (Top) and recurrent contractions similar to Fig. 1A but in the absence of caffeine (Bottom)<sup>1)</sup>.

いたので、小川博士に測定を依頼し、収縮時に確かに $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が上昇していることが示され、確実な証拠が得られた<sup>1)</sup>。

こうして見つけたCICRについて国際的に初めて発表したのは1968年ワシントンで開かれた第24回国際生理学会であった<sup>4)</sup>。その会では私の発表の直前にL.Ford<sup>5)</sup>が全く別の実験事実から同じCICRの発見を発表した。ある発見が別々の著者により全く独立に、ほぼ同時に発表されることは、時々起きることであるが、CICRもその一つの例である。機が熟するということであろうか。上記の学会では、Fordに続いて私が発表を終わった直後にFordのボスで共著者のPodolskyが立ち上がって「太平洋の東西で、同時に同じ事が見つかったのは大変喜ばしい」と発言したのを良く覚えている。

## II. CICR 機構の解析

CICRの追究に当って、筋小胞体はCaを取り込む一方、CICR機構によりCa放出を起こすので、条件によって取り込みと放出の正味の結果がどうなるかをまず調べようと考えた。skinned fiberの小胞体中のCaを全部放出させた後、種々の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の溶液に浸した時の小胞体に取り込まれるCa量の時間経過を調べた結果がFig. 5である<sup>6)</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を高くするほど蓄積Ca量がより速く増えて行くが、 $\text{Ca}^{2+}$ が $100\mu\text{M}$ 以上になると、取り込みの初速度は落ちないが、蓄積量は低いレベルで頭打ちになる。これは、 $\text{Ca}^{2+}$ が $100\mu\text{M}$ 以上になるとCICRが作動するためと解釈できる。実際、

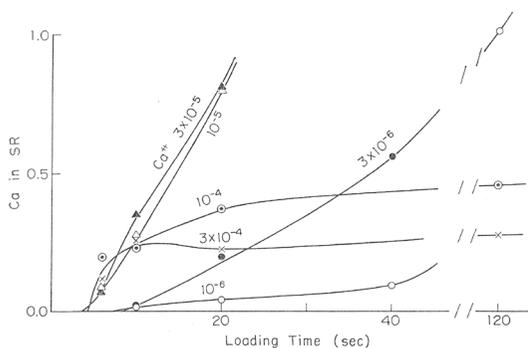


Fig. 5. Time courses of net uptake of calcium by the sarcoplasmic reticulum in a skinned fiber under various concentrations of  $\text{Ca}^{2+}$  <sup>6)</sup>.

低濃度の $\text{Ca}^{2+}$ 溶液中でその頭打ちの量以上のCaを取り込ませた後に $\text{Ca}^{2+}100\mu\text{M}$ を短時間作用させるとCaが放出されて、小胞体のCa量は頭打ちのレベルまで下がる。逆に低 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度での取り込み量が頭打ちのレベル以下で $\text{Ca}^{2+}100\mu\text{M}$ を短時間作用させると小胞体は単にCaを取り込んでCa量は増加する<sup>6)</sup>。

以上、取り込みと放出のどちらが優勢になるかは、 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度と小胞体中のCa量とに依存することが分かったので、小胞体が生理的と考えられる量のCaを保有する時に種々の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を短時間作用させて調べた結果がFig. 6の○である<sup>7)</sup>。低濃度の $\text{Ca}^{2+}$ では取り込みが優勢で処理後の小胞体Ca量は $\text{Ca}^{2+}$ 濃度とともに増えるが、 $30\mu\text{M}$ をピークとして、それ以上の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度では増量は減少し、 $300\mu\text{M}$ 以上では逆に正味の放出が起きた。この結果に基づいて私は当時、生理的条件下でCICRを起こすには $300\mu\text{M}$ 以上の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が必要であると結論した。そして、そんな高濃度の $\text{Ca}^{2+}$ が必要であるのなら、生理的なCa放出はCICRを介して起きるものではない、と考えた。

このCICRを起こすには $300\mu\text{M}$ 以上の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を必要とするという結論は、実は小胞体の全表面に一定濃度の $\text{Ca}^{2+}$ が同時に作用するという実験条件下での話である。生理的にはそのようなことは起きないのに、結論を生理的条件下にまで敷衍してしまっている過ちを、当時は全く認識していなかった。

しかしこの実験の延長で、Fig. 6に示すように

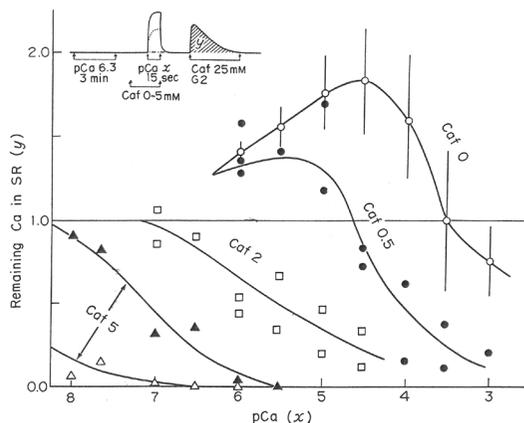


Fig. 6. The effect of caffeine on the CICR. The experimental procedures are shown at the upper part of the figure<sup>7)</sup>.

caffeineは濃度依存的にCICRを起こすのに必要な $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を下げることが明らかにし<sup>7)</sup>, caffeineの筋への作用の機序が解明できた. また, caffeineの作用を抑制することが知られているprocaineはcaffeine不在下でもCICRを抑制すること<sup>8)</sup> (caffeine作用への拮抗はその結果である), CICRはATPで強く促進されること<sup>9)</sup>など, CICRの多くの重要な性質を, この頃続いて明らかにできた.

その後少々時間がかかったが, 小胞体のCa取り込み機構の働きを止めた条件下でCICRだけを調べる方法を確立して, CICRの性質をさらに明らかにすることができた. skinned fiberの小胞体にCaを取り込ませた後, 溶液中のATPを除去してから $\text{Ca}^{2+}$ を適用してCICRを惹起し, その後 $\text{Ca}^{2+}$ を洗い去ってからEGTA存在下にATPを再導入して小胞体中に残ったCa量を調べるのである. その結果, Fig. 7に示すようにCICRの $\text{Ca}^{2+}$ 濃度依存性はベル型で, 高濃度の $\text{Ca}^{2+}$ はCICRを抑制することを初めて示した<sup>10)</sup>.

### III. 骨格筋におけるCICRの生理的意義

CICRの発見当時, 骨格筋の脱分極による収縮は, 閾脱分極付近で収縮惹起機構(活性化因子の生成)に正のフィードバックがかかっている, その結果脱分極-張力関係が非常に急峻な立ち上がりを示すことが分かっていた<sup>11)</sup>. したがって, その活性化因子は $\text{Ca}^{2+}$ であり, 正のフィードバックはまさにCICRによるものと考えられ, 論文1)で我々はそのように論考している.

しかしその後, 前節で述べたように, 「生理的

条件下」でCICRを起こすには $300\mu\text{M}$ 以上の高 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を必要とするので, 生理的収縮はCICRを介して起きるものではないと結論した. それは前述のとおり誤った敷衍によるものであったが, その結論だけは幸い誤りではなく, procaineを用いた実験によって支持された. 生理的収縮がCICRを通じて起きるものであれば, CICRを抑制するprocaineが生理的収縮を抑制するはずである. しかし実際はFig. 8に示すとおり, procaine存在下ではcaffeineによる収縮は強く抑えられCICRは確かに抑制されているのに, その同じfiberで生理的収縮と同等と考えられるK拘縮にはむしろ促進が見られるだけで, 抑制は全く見られないのである<sup>8)</sup>.

骨格筋の興奮収縮連関はCICRを介するものではない, というこの結論は, 当時としては相当な意味があるものであった. というのはその当時, T管から小胞体にどのように情報が伝わるかはまだ全く霧の中であり, SchneiderとChandler<sup>12)</sup>がT管のDHP受容体と小胞体のCa放出チャネルとの物理的相互作用によるといういわゆるplunger modelを正しく提案してはいたが, その裏付けはcharge movementの存在だけでそれ以上の具体的な証拠はまだなく, 信じるにはほど遠いという状況であったからである.

CICRは骨格筋の興奮収縮連関において主役ではないという結論に問題はないが, 副次的な役割を果している可能性は当然考えられる. しかし私は, CICRによるCa放出速度は生理的収縮における放出速度に比べて非常に遅いことなどから, 生理的収縮へのCICRの寄与は無視してもよい程度

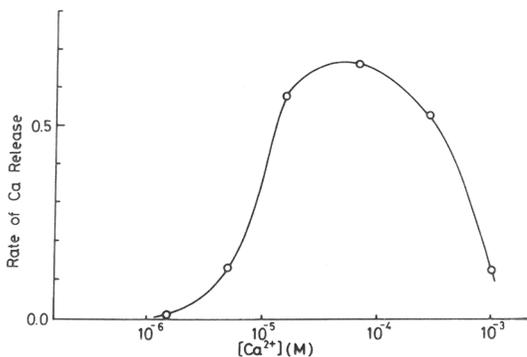


Fig. 7.  $\text{Ca}^{2+}$  concentration dependence of the rate of calcium release from the sarcoplasmic reticulum<sup>10)</sup>.

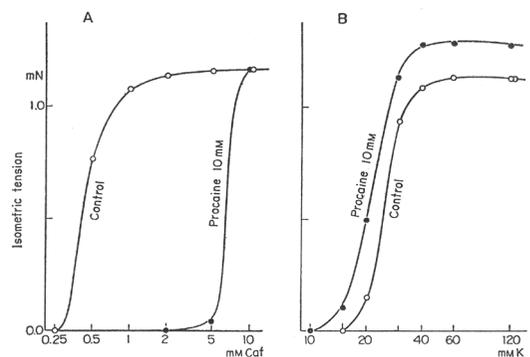


Fig. 8. The effects of procaine on caffeine contracture (A) and on K contracture (B) of an intact single fiber<sup>8)</sup>.

であると主張してきた<sup>13)</sup>。哺乳類の骨格筋においては、生理的収縮にCICRは副次的にも全く寄与していないことは確かであるが、非哺乳類の筋に関しては、その寄与を認める見解が多い<sup>14)</sup>。本節冒頭に記した論考も自ら念頭に置かず、この問題を上記の議論で済ませてしまい、真剣に考えてこなかったことを大いに反省している。

#### IV. CICR の病態生理学的意義

1973年頃と記憶しているが、江橋先生から悪性高熱のことを教わった。悪性高熱は、全身麻酔時に特に考えられる原因無しに高熱を発生し、代謝性アシドーシス、心臓障害などを起こす結果、死に至る可能性の高い遺伝性疾患である<sup>15)</sup>。発熱時には全身の筋肉の収縮を認め、それが発熱の原因と考えられている。Kalowら<sup>16)</sup>は、悪性高熱の罹患者から回復した患者の筋肉が正常の筋肉よりもcaffeine感受性が高く、全身麻酔薬のhalothaneはそのcaffeine感受性をさらに促進することを示した。その後、halothaneは単独でも筋収縮を起こすこと<sup>17)</sup>、そのhalothaneによる筋収縮についても悪性高熱患者筋は感受性が高いこと<sup>18)</sup>、ブタの悪性高熱にprocaineが有効であること<sup>19)</sup>、などが明らかにされている。我々も実際、halothaneがヒト筋の収縮を起こすこと、悪性高熱患者筋はこのhalothaneの収縮作用に対する感受性が高いことを確認した<sup>20)</sup>。以上の事実から、悪性高熱の原因

はCICRの異常であると容易に推察できる。

1982年になって、東北大学の麻酔科と協力して悪性高熱患者筋の性質を実際に調べる機会に恵まれた。その結果Fig. 9に示すように、悪性高熱患者筋では正常筋に比してCICRがより低濃度のCaから生じ放出Ca量も多いこと、halothaneはCICRを促進すること、を明らかにすることができた<sup>21)</sup>。この結果から、もともとCICR感受性の高い患者筋ではhalothane投与によってCICRの活性化が高度になり、筋はcaffeine拘縮と同様の収縮を起こして悪性高熱に至るのであろう、ということが分かった。

その後、悪性高熱を疑われた患者を含む多くのヒト筋バイオプシー標本を調べて、上記の一例の結論をしっかりと裏付けることができた<sup>22)</sup>。合計84名の筋について、それぞれ0, 0.3, 1, 3, 10  $\mu\text{M}$ の5段階の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度でのCICRによるCa放出速度を測定して得たデータを5次元プロットして、クラスター解析すると、きれいに3群に分かれた。そのうち0.3と10  $\mu\text{M}$ の2次元分を図示したものがFig. 10である。○のグループ1(正常群)に対して、▲のグループ2及び■のグループ3は明らかにCICRが亢進している。これらのうち、臨床記録に体温測定の記事がしっかりしているものについて、高度発熱の有無とどのグループに属するかとの関係を見たものがTable 1である。CICRの亢進したグループ2及び3ではほとんどが高度に発熱しているが、逆に正常のグループ1では、ほとんど

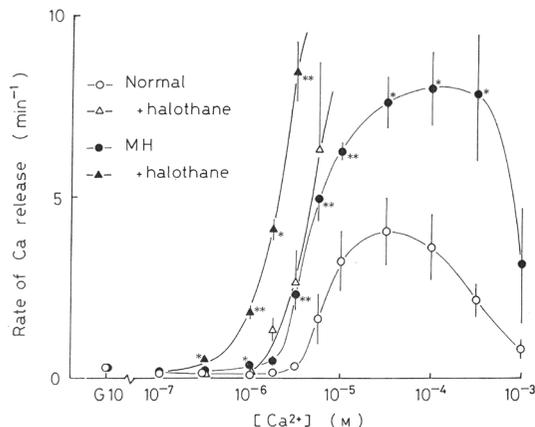


Fig. 9. Dependence of Ca release from the sarcoplasmic reticulum on  $\text{Ca}^{2+}$  concentration in normal (open symbols) and MH (malignant hyperthermia, closed symbols). Circles: without halothane. Triangles: with 0.01%(v/v) halothane<sup>21)</sup>.

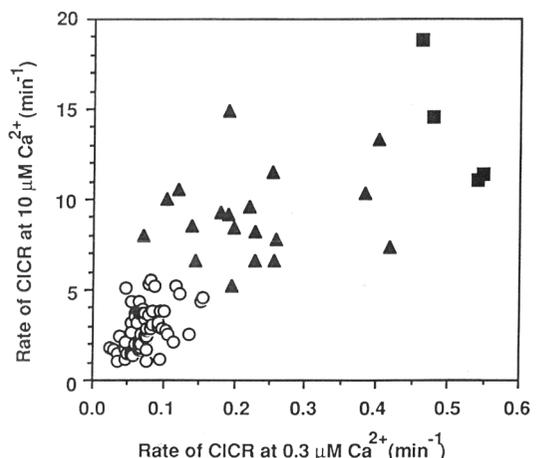


Fig. 10. Scattered plots of the CICR rates of 84 patients with the abscissa and the ordinate being 0.3 and 10  $\mu\text{M}$   $\text{Ca}^{2+}$ , respectively<sup>22)</sup>.

が高熱は出ていない。一致は完全ではないが、発熱というのは極めて非特異的な現象なのでCICRが正常でも高度発熱することはあり得ると思われるし、悪性高熱についての理解が進んで、CICR亢進群でも高度発熱の定義以下の熱発で治療が開始されることもあるので、この結果は、CICR亢進が悪性高熱の高度発熱の原因であることを明らかに示すものと言うことができよう。

## V. 心筋収縮と CICR

心筋の収縮もちろんCa<sup>2+</sup>によって惹き起こされる。心筋では、活動電位に伴ってCaが細胞内に流入してくるが、流入Ca量は収縮を起こすには十分でないので、細胞内のCa貯蔵庫、筋小胞体からのCa放出が起きていることが明らかである。古くから知られている、心筋の収縮力は細胞外液のCa<sup>2+</sup>濃度が高いほど強くなる事実を考えると、外液のCa<sup>2+</sup>濃度が高いほどより多量のCaが流入し、それがより多量のCaを放出して、より強い収縮を起こしていると考えるのが自然である。すなわち、心筋では骨格筋と違ってCa放出がCICR機構を通じて起きていると考えられ、私自身もそのようにレビューに書いていた<sup>23)</sup>。しかしその後、いくつかの実験事実から比較的最近まで、CICRが直接に心筋の生理的収縮起こすと考えするには説明が難しく、CICRが関与しているにしても、その他に膜電位変化とか何らかの因子が必要なのではないかと考えていた。

一つには、心筋小胞体にCICRを起こすCa<sup>2+</sup>濃度は収縮を起こすことができるほどの高濃度が必要だという事実であった。流入Ca量は、先に述べたとおり収縮を起こすのに不十分でない量で

しかないのではないかというわけである。この点については、心筋細胞の微細形態に基づいたCICR局所の濃度を全く考えていなかった浅はかさが反省される。

もう一つは、CICRを抑制するadenineが心筋収縮を全く抑制しない事実であった。adenineはそれ自身ではCICRを促進するが、それはATPの促進作用よりもずっと弱いので、ATPの存在する生きた筋肉では、adenineを適用するとATPの強いCICR促進作用をadenineの弱い作用で置換える結果となり、結果としてCICRが抑制される<sup>24)</sup>。adenineには、その他に収縮促進作用もあるので実験結果の解釈には注意を要するが、心筋にadenineを適用すると、Fig. 11に示すとおり、収縮には最初から促進だけが見られ、抑制は全く見られない。収縮促進作用は緩徐に進行しているので、心筋収縮がCICRだけによって起きるものなら、せめてadenineの適用最初に少しは収縮抑制が見られるべきだと思ったのである。後になって、もう少し解析を進めてみると、adenine適用直後にCa放出は実際に少し抑制されて張力の立ち上がりは遅くなるのであるが、収縮時間が伸びるために最大張力で見たFig. 11では抑制が見えていないだけであることが分かった<sup>25)</sup>。したがって、adenineの実験は心筋の生理的収縮がCICRを介する考えと矛盾しない。その結論に達するのに随分と時間を要してしまった。

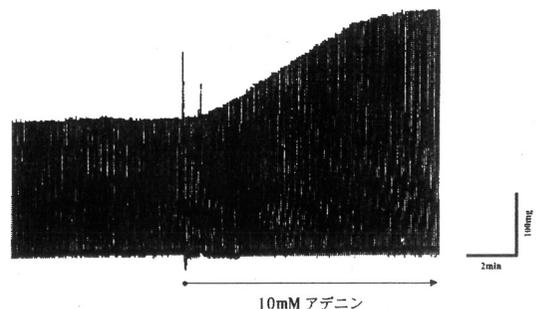


Fig. 11. The effect of adenine on the contraction of cardiac muscle of the rat<sup>25)</sup>.

Table 1 Comparison of CICR Rates and Fever during Anesthesia

	CICR	
	Groups 2 and 3	Group 1
Fever (+)	18 + 1 CNS	2 + 3 CNS
Fever (-)	2	18

Fever (+): Cases with maximum temperature  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  and/or rate of rise in temperature  $\geq 0.5^{\circ}\text{C}/15$  min during anesthesia. CNS: Patient with central nervous system disorders

## VI. おわりに

以上、発見以来のCICRとの取り組みを回顧した。少しは筋研究に貢献することができたとの自負はあるが、顧みれば反省することばかりである。

CICRを担う実体, ryanodine受容体については筆が及ばなかった。1980年代前半には, CICRを担うチャンネル蛋白を誰か早く取り出してくれないかと思っていた。さらなる発展のために必須であれば, 成否は別として, 自ら取り組む努力をするのが真の研究者のあるべき姿ではなかったかと今にして思う。

いろいろな恥ずかしい過ちもすべて書き連ねて来たが, 反面教師として若い方々にいささかの参考にでもなれば望外の幸である。

## 文 献

- 1) Endo M, Tanaka M, Ogawa Y. Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibers. *Nature* 1970; 228: 34-6.
- 2) 遠藤 實. 江橋先生と筋収縮のCa説: その確立まで. *慈恵医大誌*. 2007; 122: 201-13.
- 3) Herz R, Weber A. Caffeine inhibition of Ca uptake by muscle reticulum. *Fed. Proc.* 1965; 24: 208.
- 4) Endo M, Tanaka M, Ebashi S. Release of calcium from sarcoplasmic reticulum in skinned fibers of the frog. *Proc. Intern. Congr. Physiol. Sci.* 24th. 1968; 7: 126.
- 5) Ford LE, Podolsky RD. Regenerative calcium release in muscle cells. *Proc. Intern. Congr. Physiol. Sci.* 24th. 1968; 7: 125.
- 6) Endo M. Conditions required for calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum. *Proc. Japan Acad.* 1975; 51: 467-72.
- 7) Endo M. Mechanism of action of caffeine on the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Proc Japan Acad.* 1975; 51: 479-84.
- 8) Thorens S, Endo M. Calcium-induced calcium release and "depolarization"-induced calcium release: their physiological significance. *Japan Acad.* 1975; 51: 473-8.
- 9) Endo M, Kitazawa T. The effect of ATP on calcium mechanisms in the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle fibers. *Proc. Japan Acad.* 1976; 52: 595-8.
- 10) Endo M. Mechanism of calcium-induced calcium release in the SR membrane. In: Ohnishi ST, Endo M editors. *Mechanism of Gated Calcium Transport across Biological Membranes*. NY: Academic Press; 1981.p.257-64.
- 11) Adrian RH, Chandler WK, Hodgkin AL. The kinetics of mechanical activation of frog muscle. *J. Physiol.* 1969. 204: 207-30.
- 12) Schneider MF, Chandler WK. Voltage dependent charge movement in skeletal muscle: a possible step in excitation-contraction coupling. 1973;
- 13) Endo M. Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. *Physiol. Rev.* 2009; 89: 1153-76.
- 14) Rios E. calcium-induced release of calcium in muscle: 50 years of work and the emerging consensus. *J. Gen. Physiol.* 2018; 150: 521-37.
- 15) Denborough MA, Lovell RRH. Anesthetic deaths in a family. *Lancet* 1960; II : 45.
- 16) Kalow W, Britt BA, Terreau ME, Haist C. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 1970; II : 895-8.
- 17) Ellis FR, Harriman DG, Keaney NP, Kyei-Mensah K, Tyrrell JH. Halothane-induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. *Br. J. Anaesth.* 1971; 43: 721-2.
- 18) Ellis FR, Keaney NP, Harriman DG, Sumner DW, Kyei-Mensah K, Tyrrell JH, Hargreaves JB, Parikh RK, Mulrooney PL. Screening for malignant hyperpyrexia. *Brit. Med. J.* 1972; 3: 559-61.
- 19) Harrison GG. Anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia: A suggested method of treatment. *Brit. Med. J.* 1971; 3: 454-6
- 20) Takagi A, Sugita H, Toyokura Y, Endo M. Malignant hyperpyrexia: effect of halothane on single skinned muscle fibers. *Proc. Japan Acad.* 1976; 52:
- 21) Endo M, Yagi S, Ishizuka T, Horiuti K, Koga Y, Amaha K. Changes in the Ca-induced Ca release mechanism. in the sarcoplasmic reticulum of the muscle from a patient with malignant hyperthermia. *Biomed. Res.* 1983; 4: 83-92.
- 22) Kawana Y, Iino M, Horiuti K, Matsumura N, Ohta T, Matsui K, Endo M. Acceleration in calcium-induced calcium release in the biopsied muscle fibers from patients with malignant hyperthermia. *Biomed. Res.* 1992; 13: 287-97.
- 23) Ebashi S, Endo M, Ohtsuki I. Control of muscle contraction. *Quart. Rev. Biophys.* 1969; 2: 351-84.
- 24) Ishizuka T, Endo M. Effects of adenine on skinned fibers of amphibian fast skeletal muscle. *Proc. Japan Acad.* 1983; 59: 93-6.
- 25) 李月. ラット心筋興奮収縮連関に対するアデニンの作用. *埼玉医大誌*. 2001; 28: T59-67.