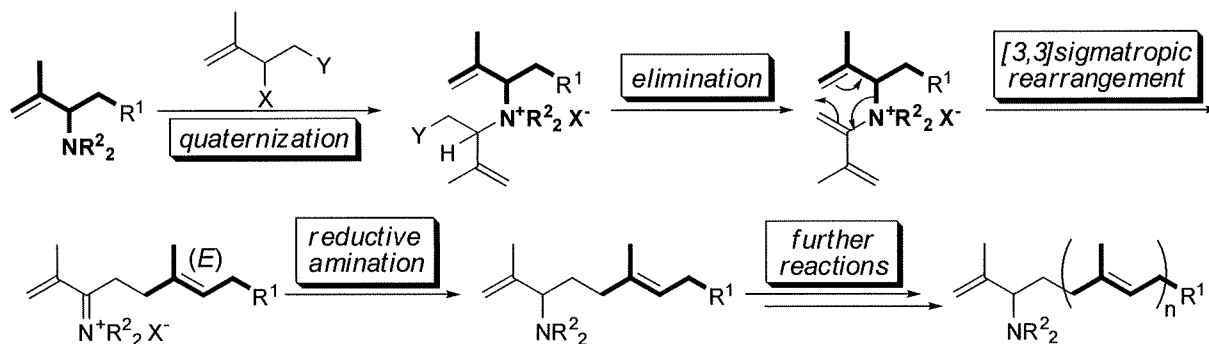


タンデム型[3, 3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応

当研究室では、エンアンモニウム塩の[3, 3]シグマトロピー転位反応を用いて立体選択的に官能基化されたイソプレン部位を構築する反応の検討を行っている。この反応は転位後に生成する二重結合が*E*選択的であり、テルペン骨格を立体選択的に構築できる¹⁾。本研究ではこの反応を用いて、テル

ペン化合物のイソプレン単位を連続的に構築することを目的とする。すなわち、四級アリルアンモニウム塩からエンアンモニウム塩を発生させ、[3, 3]シグマトロピー転位反応を進行させ、生じたイミニウム塩の1, 2-還元によりイソプレン単位の伸長したアミンを合成し、更にこの操作を繰り返せば望むイソプレン化合物を合成できると考えられる (Scheme 1)。

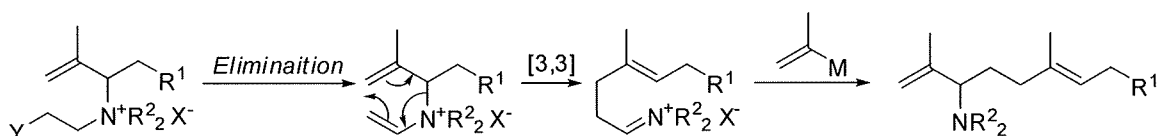


Scheme 1

そこで、このような連続反応を達成するため、Scheme 1に示した5炭素を一挙に伸長する一段階法、またもう1つの方法として転位

により2炭素伸長した後、3炭素を付加反応により導入する二段階法 (Scheme 2) の2通りの方法を考えた。それぞれ転位反応に続

く1, 2-還元及びイミニウム塩のアルキル化 に関して基礎的な検討を行った。



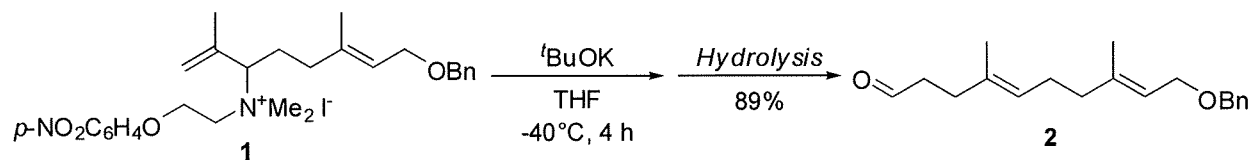
Scheme 2

【結果及び考察】

1. 転位後に連続する還元または付加反応の検討

すでに、*p*-ニトロフェノキシ基を脱離基として用いた系に塩基を作用させることで

[3, 3]転位反応が進行し、アルデヒド2が高収率で高Δ選択的に得られることを見出している (Scheme 3)。



Scheme 3

更に、系中に還元剤を共存させると、中間体のイミニウム塩に対しヒドリドが付加し良好な収率でアミン3が得られたが、アルコール4も副生した。そこで、転位反応と還元反応を低温で行ったところアルコール4

の量が減ることがわかり、-5°C以下ではアミン3のみを得ることができた。イミニウム塩の有用な還元剤として知られるシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いると、低収率であった (Table 1)。

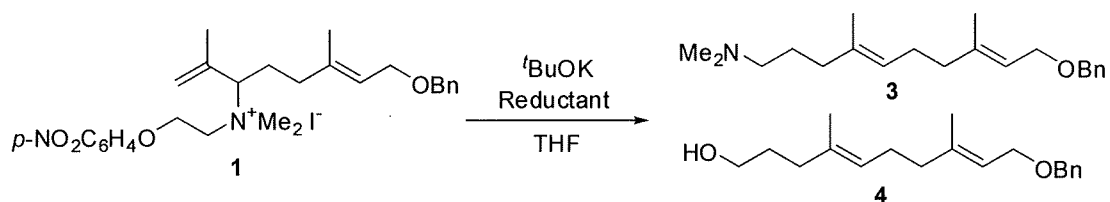


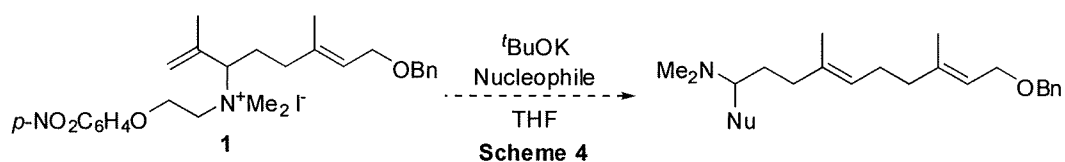
Table 1

Entry	Reductant (eq)	Conditions	Yield (%)	
			3	4
1	NaBH_4 (5.0)	$-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 24 h	67	5
2	NaBH_4 (5.0)	$-40^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 24 h	48	trace
3	NaBH_4 (5.0)	$-40^\circ\text{C} \rightarrow -5^\circ\text{C}$, 24 h	51	—
4	NaBH_4 (5.0)	$-40^\circ\text{C} \rightarrow -20^\circ\text{C}$, 24 h	47	—
5	NaCNBH_4 (2.0)	$-40^\circ\text{C} \rightarrow -5^\circ\text{C}$, 24 h	19	7

また、脱離基にアセチルオキシ基を導入して転位反応を行った。この場合も高い収率で反応が進行した。

用いて反応を行ったが、望むべき付加反応が進行せず、アルデヒド**2**が得られた (Scheme 4)。

2段階法による炭素鎖伸長反応を行うため、転位後に種々の求核付加反応を行った。様々なシリル系求核試薬、Grignard試薬を



系中にアルコキシドが存在しているため、イミニウム塩にアルコキシドが付加して

o-アセタールになっていることが原因であると考えられ、最終的に酸で処理すること

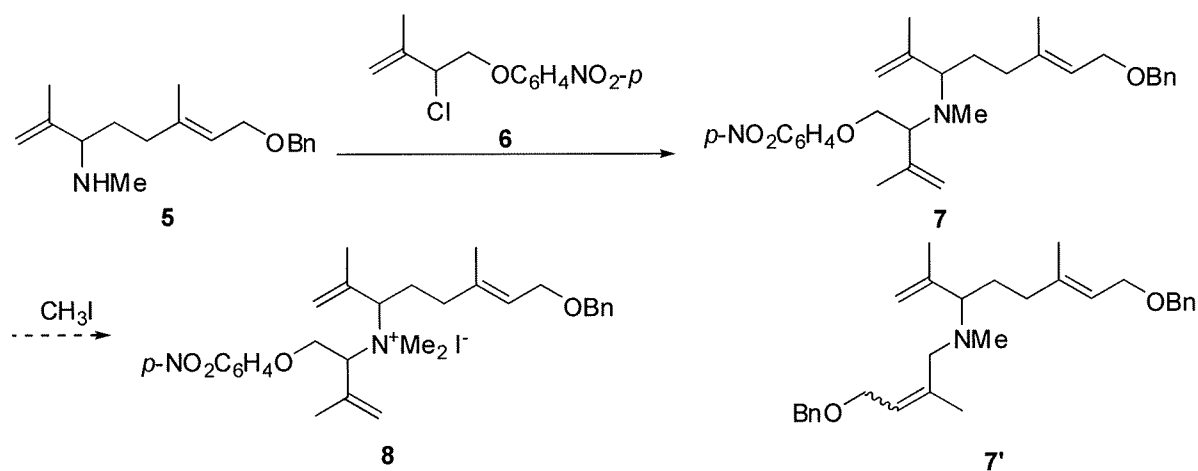
で分解しアルデヒドになったと考えられる。また塩基性でのイミニウム塩に対する付加反応はあまり知られていないため、今後詳

細に反応条件をつめ、求核反応性について検討を行う予定である。

2. イソプレレン骨格の1段階伸長法の検討

転位反応の検討を行うため対応する四級アンモニウム塩8の合成を行った。四級化反応に直接三級アミンと5炭素ハロゲン化合物6との反応を試みたが複雑な混合物が得られた。生成物には目的の化合物8を含んでいるもののS_N2'で反応が進行した化合物

も多く得られた。この反応性を検討するため次の反応を行った。すなわち二級アミン5と6の反応を行い三級アミン7の合成検討を行った。主生成物は7'となり、現在S_N2反応を主反応とする反応条件を検討中である。その後メチル化によりアンモニウム塩とし、転位反応性を検討する (Scheme 7)。

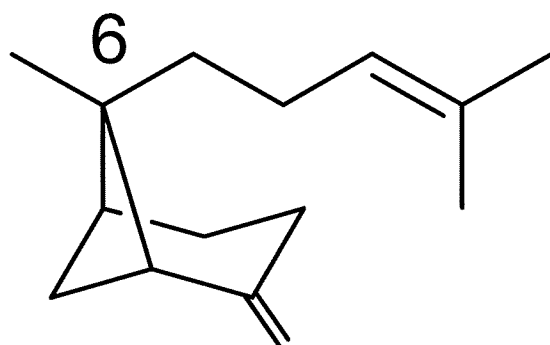


Scheme 6

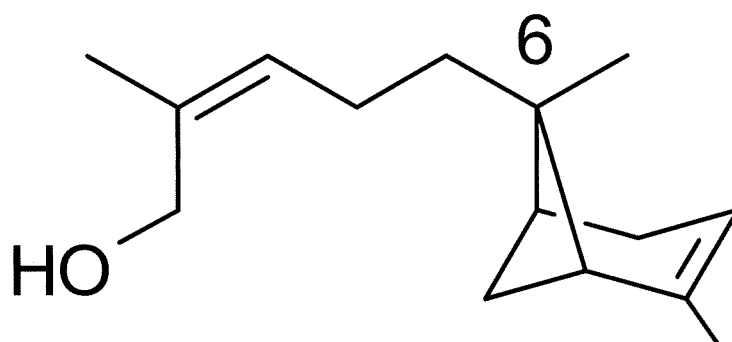
1) K. Honda, H. Yasui, S. Inoue, *Syn/lett*, 2003, 2380.

【参考文献】

分子内光環化付加反応によるベルガモテン誘導体の高立体選択的合成



β -*cis*-bergamotene (1)



(*Z*)- α -*trans*-bergamotol (2)

【緒言】 ベルガモテン1およびその誘導体2は、化粧品香料等として重要な化合物である。これらの化合物の特徴は、基本骨格に

ビスクロ[3.1.1]ヘプタン環を有し、6位において*cis*と*trans*配置の立体異性体が存在することから、これらの化合物を効率的か

つ立体選択的に構築することは非常に重要である。そこで、この骨格構築に短段階かつ効率的である分子内[2+2]光環化付加反応について検討した。

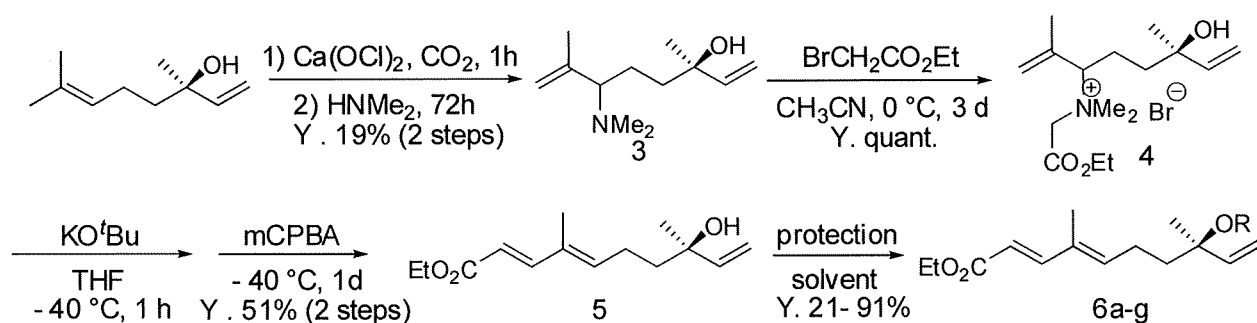
当研究室では、ジエンの末端に電子求引基を持つトリエンエステル化合物の光照射によって、位置選択的に二重結合がクロス配向で反応が進行し、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン環を構築できることを見出した。またエステルを還元することによって得られるアルコール体からはパラレル配向で反応が進行しビシクロ[3.2.0]ヘプタン環を有する環化物が得られることをすでに報告した。

1)

本研究では、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン環

構築に際し、過去に検討したエステル基を有するトリエン基質において、三級アルコール部位に保護基を導入した化合物に光照射を行い、光反応性および立体選択性に与える影響について検討を行った。

【結果及び考察】光反応の前駆体であるトリエンエステル5は入手容易なリナロールを出発物質とし、エン型クロル化、アミン化、四級化を経て塩4へと導き、塩基による窒素イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応による炭素鎖伸長を経由して合成した。その後、三級アルコール部位にアセタールおよびエステル保護基を有するトリエン化合物6a-gへと誘導した (Scheme 1)



Scheme 1

得られたトリエン化合物6a-gに対して光源として高圧水銀灯(366nm)を用い光環化付

加反応の検討を行った (Scheme 2)。

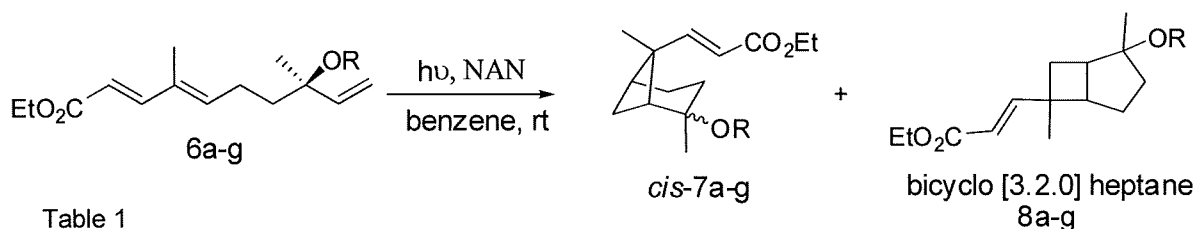


Table 1

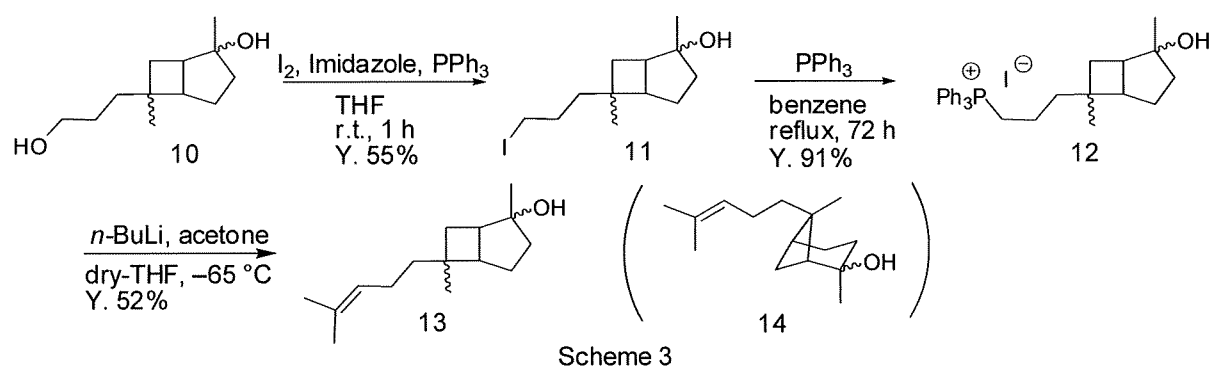
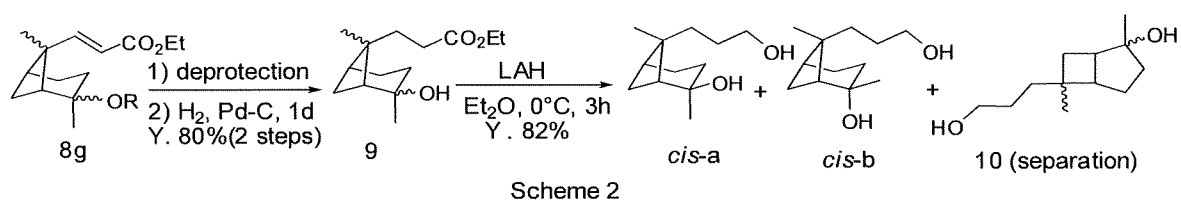
entry	R	time (h)	bicyclo [3.1.1] heptane product	yield	7a-g / 8a-g ^{a)}
1	THP	2	7a	70	65 : 35
2	H	2	7b	61	68 : 32 ^{b)}
3	Ac	3	7c	79	80 : 20
4	Bz	2	7d	80	83 : 17
5	4-MeOC ₆ H ₄ CO	8	7e	40	78 : 22
6	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO	6	7f	37	91 : 9
7	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ CO	3	7g	74	92 : 8 ^{b)}

a) The ratio of 7a-g / 8a-g was determined by ¹H-NMR analysis. b) Isolated ratio.

その結果、3,5-ジニトロベンゾエートで保護した場合に最も選択性が向上した。さらに、本光反応では *trans* 7a-g は全く生成せず、minor 成分はビスクロ [3.2.0] ヘプタン化合物であった。そこで、本光反応で得られたビスクロ [3.1.1] ヘプタン環を有する化合物は *cis* 体しか生成していないこと

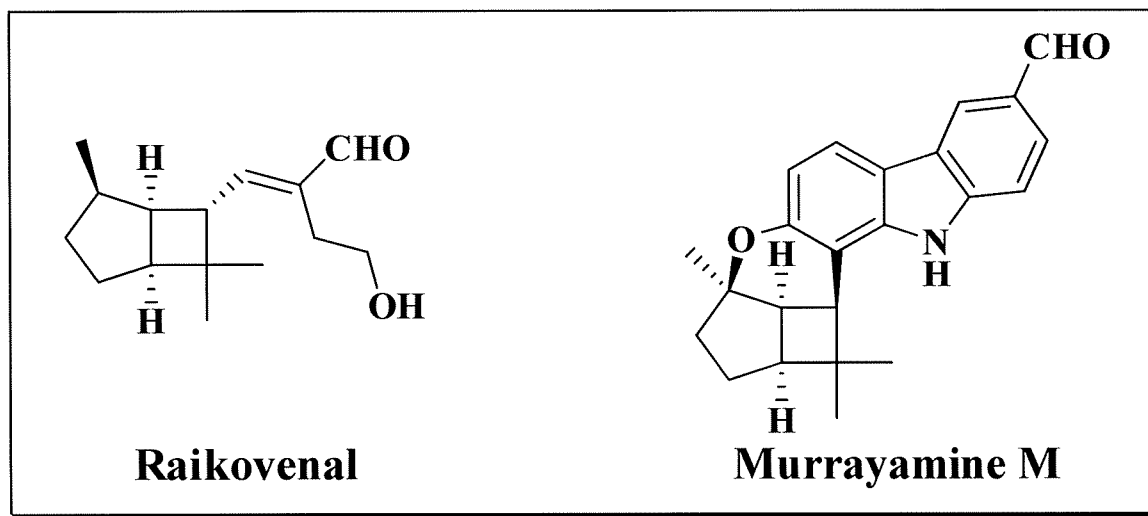
を以下の方法で確認した。得られた環化物を接触水素化、LAH還元によりそれぞれを単離し (Scheme 2)、続いて *trans* 体とされていた成分のアルコール部位のヨウ素化を経て Wittig 反応を行ったところ (Scheme 3)、ビスクロ [3.1.1] ヘプタン誘導体 14 ではなく、ビスクロ [3.2.0] ヘプタン誘導体 13 であ

ることがNMR等で確認出来た。



【謝辞】本研究を行うにあたり、トランス型ビシクロ[3.1.1]ヘプタン誘導体14のスペクトルデータを提供して頂いた塩野香料(株)遠藤普克様にお礼申し上げます。

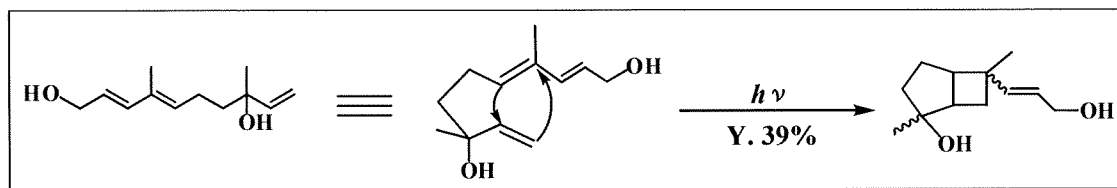
【参考文献】1) 本田 清、河合 学、佐藤 健一郎、井上誠一 第43回有機合成化学協会関東支部(山梨シンポジウム)講演要旨集p. 81 (2002)

**Figure 1**

【緒言】天然には、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン環骨格を有する天然物が多く存在する(Figure 1)。Raikovenalは海洋繊毛虫類である*Euplotes raikovi*から単離されたセスキテルペン化合物であり、*Litonotus lamell*細胞に対して強い毒性を示すことで知られている。またMurrayamine Mはゲッキツ類の植物である*Murraya euchrestifolia*から

単離された天然アルカロイド化合物であり、血小板凝集阻害作用を有することで知られている。これら天然物中のビシクロ[3.2.0]ヘプタン環は歪みの大きい4員環を有しているため、一般的な有機合成反応で構築することが困難である。そこで当研究室では電子供与基を有するトリエン化合物に照射を行った場合、パラレル配向での環化反

応が進行し、位置選択的にビシクロ[3.2.0]ヘプタン環を構築することを見出している¹⁾ (Scheme 1)。しかしながら、収率と立体選択性に問題を残す。

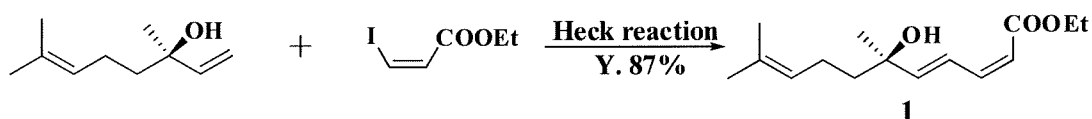


Scheme 1

そこで、本研究は光反応中間体を安定化させる構造の基質を合成し、収率及び立体選択性を向上させることを目的とした。

本研究で使用する光反応の基質は、出発物質に(*R*)-Linaloolを用いて、アルケニルハライドとのHeck反応により合成した。高収率でトリエン化合物 1 が得られた (Scheme 2)。

【結果及び考察】



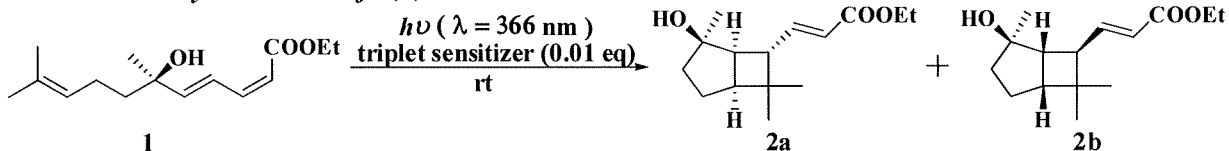
Scheme 2

得られたトリエン化合物 1 に対して、高圧水銀灯を用い、光反応の検討を行った (Table 1)。

結果として、ベンゼン溶媒を用いた場合、最大収率 81%で目的物のビシクロ[3.2.0]

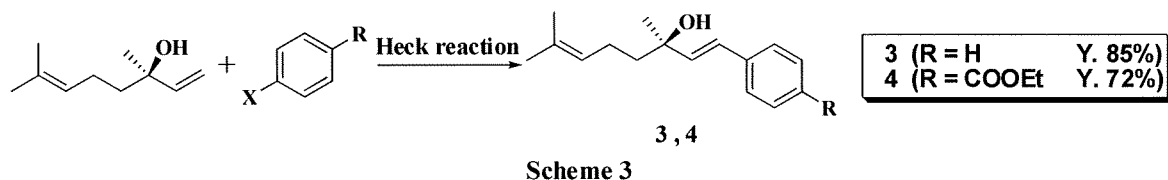
ヘプタン環を有する化合物を得た。また無極性溶媒を用いた場合、環化物 2aを優先的に得た。

Table 1. Photocycloaddition of 2,4,9-triene



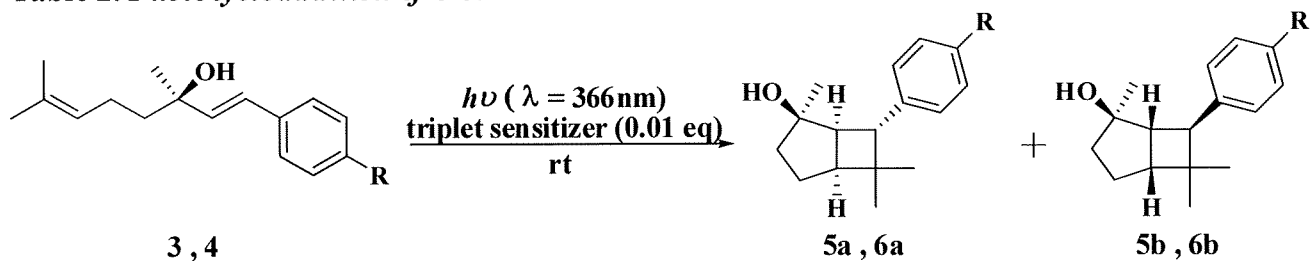
entry	triplet sensitizer	solvent	time [h]	yield [%]	2a : 2b
1	benzophenone	hexane	3	73	2.5 : 1
2	benzophenone	benzene	4	81	1.8 : 1
3	NAN	benzene	1.5	72	1.8 : 1
4	benzophenone	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	4	57	1 : 1

次に(*R*)-Linaloolとヨードベンゼンもしくは
 は*p*-ブromo安息香酸エチルをHeck反応によ
 り、アリール基によって修飾された光反応
 の基質3と4をいずれの場合も高収率で合成
 した (Scheme 3)。



得られた化合物 3および4に対して、高圧水
 銀灯を用い、光反応の検討を行った (Table

Table 2. Photocycloaddition of 3 or 4



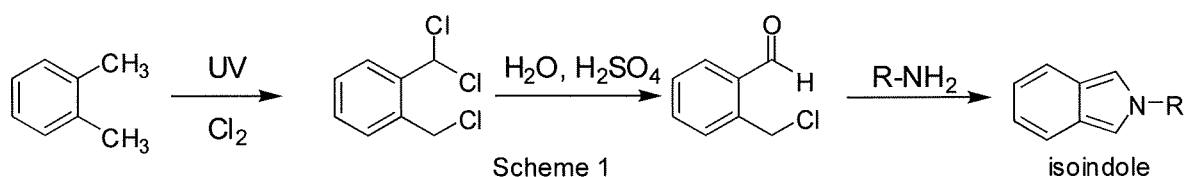
entry	R	triplet sensitizer	solvent	time [h]	yield [%]	5a : 5b	6a : 6b
1	H	benzophenone	CH ₃ CN	3	18	1 : 1	—
2	H	benzophenone	hexane	6	38	1 : 1.1	—
3	COOEt	benzophenone	CH ₃ CN	5	89	—	1 : 1.1
4	COOEt	NAN	CH ₃ CN	8	64	—	1 : 1.5
5	COOEt	NAN	hexane	4	54	—	1 : 1.7

いずれの基質1-3においても *exo*型の目的生成物のみが得られた。今後はこの反応を利用して天然物への合成を行っていく予定である。

1) 本田 清、須田直樹、星野雄
 二郎、井上誠一 日本化学会第 88
 春季年会 1J3-50 (2008)

【参考文献】

イソインドール誘導体の環化付加化合物の合成とその反応性



【緒言】インドールの異性体イソインドールは、2005年に伊藤、小野川らによって、入手容易かつ安価な*o*-キシレンを出発原料として合成する方法が見出された¹⁾ (Scheme 1)。

イソインドールの反応として、ジエノフィルとのDiels-Alder反応が知られている。しかし、その反応性やイソインドールの窒素上置換基による影響はあまり検討されていない。

【結果及び考察】 Scheme 1の方法で2-クロロメチルベンズアルデヒドに6種類のアミンを反応させ、イソインドール(1a-1f)

そこで、本研究では、窒素上置換基を変えたイソインドールと様々なジエノフィルのDiels-Alder反応性について調べるとともに、Diels-Alder型付加体から多置換ナフタレンへ誘導する反応について検討した。

を得た。イソインドール1は不安定のため単離せず、ジエノフィルとの反応でDiels-Alder環化付加体2, 3を生成した。(Table 1)。

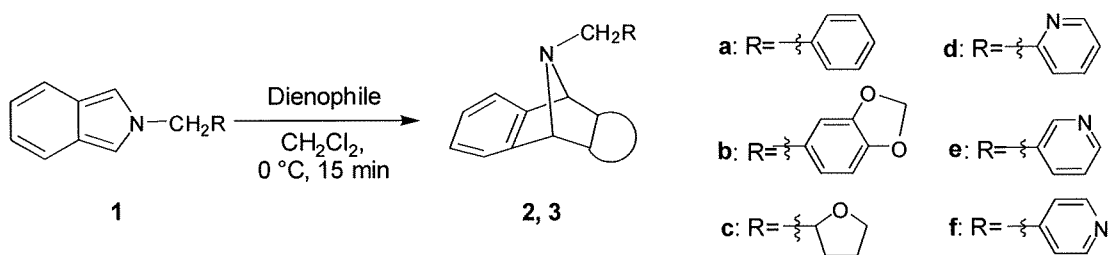


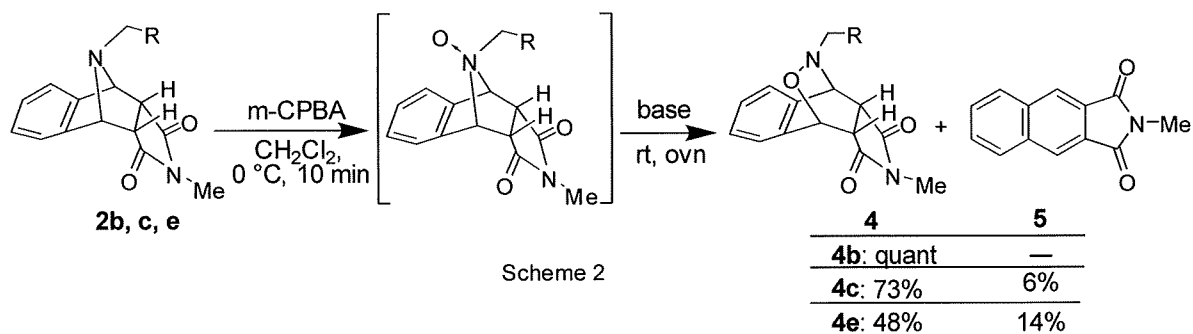
Table 1. Synthesis of Diels-Alder adducts

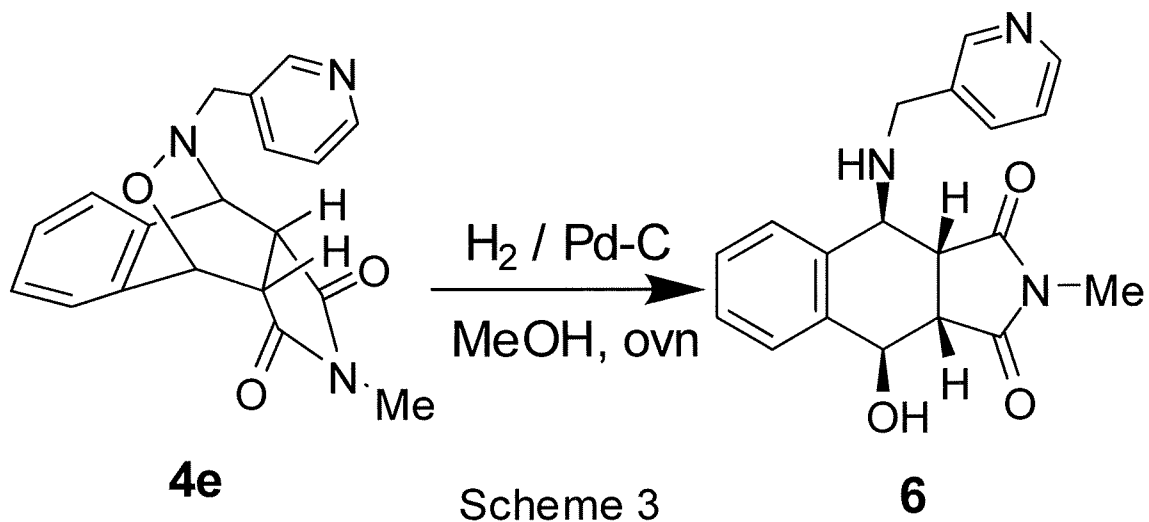
entry	dienophile	adduct	yield(%)	entry	dienophile	adduct	yield(%)	exo/endo
1		2a	86	7		3a	36	53:47
2		2b	77	8		3c	59	60:40
3		2c	61	9		3d	73	65:35
4		2d	22	10		3e	45	57:43
5		2e	44	11		3f	47	53:47
6		2f	39					

N-メチルマレイミドとの付加体 (**2a-2f**) は選択的に *endo* 型、一方でマレイン酸ジメチルでは *exo* 型と *endo* 型の混合物となった。

以上のようにして得られた Diels-Alder 型付加体 **2b** に酸化剤を作用させ、*N*-オキシドにし、塩基で処理したところ、

Meisenheimer 転位²⁾ で化合物 **4b** を得た。しかし、**2c**、**2e** では、**4c**、**4e** とともに二置換ナフタレン **5** がそれぞれ 6%、14% で得られた (Scheme 2)。



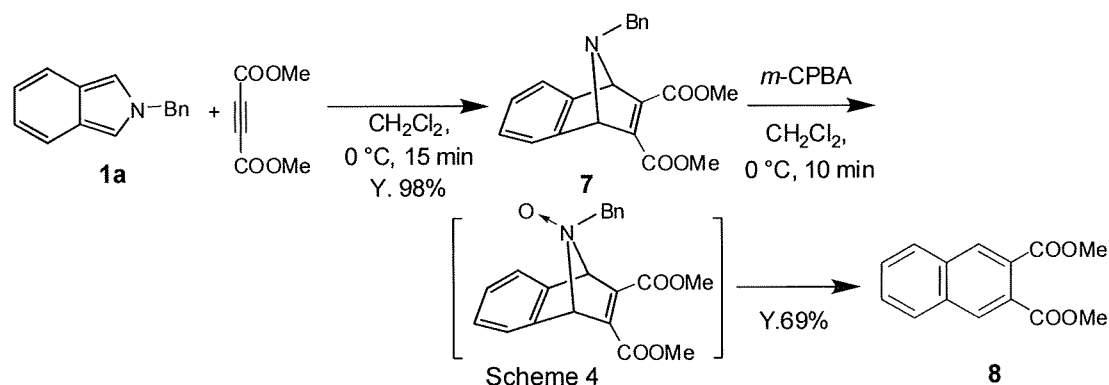


次に、Meisenheimer転位化合物**4e**の還元反応を試みたところ、テトラリン誘導体**6**を定量的に得た (Scheme 3)。

また、イソインドール**1a**とアルキンのDiels-Alder反応でも高収率で環化付加体**7**

を得ることが出来た。

そこで、環化付加体に酸化剤を作用させたところ、*N*-オキシド中間体は単離されず、直ちに二置換ナフタレン**8**を得た (Scheme 4)。



以上のように、イソインドールの窒素上の置換基Rまたはジェノフィルの種類を変えることで、イソインドールから効率良く、2,3-二置換ナフタレンまたは1,2,3,4-四置換テトラリン化合物を得ることが出来た。

タンデム型[3,3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応

イソプレン骨格で構成されるテルペン化合物は香料や医薬品などの多くの有用な化合物中に存在することが知られている。本研究は、これらの有用な連続するイソプレン骨格を効率的に構築することを目的としている。当研究室では、四級アリルアンモニウム塩からのエンアンモニウム塩の生成、続く[3,

【参考文献】

- 1) 伊藤和明、小野川善郎 JP 2006-335737
- 2) G. W. Gribble, R. W. Allen, *Tetrahedron Letters*, **41**, 3673 (1976)

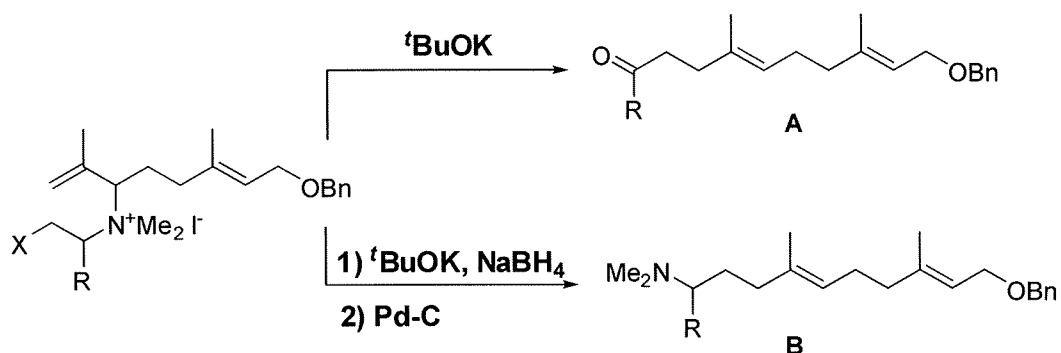
3]シグマトロピー転位反応の研究を行っている。この反応で新しく構築される二重結合は δ 選択的であることを特長とする。

今回、脱離基を有する種々の四級アンモニウム塩に塩基を作用させ、脱離を行わせ、続く[3,3]シグマトロピー転位反応により、生成するイミニウム塩の加水分解物であるアルデヒドAを δ 選択的に得た、また、水素化ホウ素ナトリウム存在下で塩基を作用させたところ、アミンボランが得られ、Pd-Cを作用

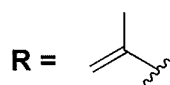
させることでアミンBを得た。更に、他のアミンBを報告する。

ンモニウム塩基質 (R = isopropenyl) について

でも同様に反応検討を行ったので併せて報



Entry	R	X	Yield (%)	
			A	B
1 a)	H	PhO	58	29
2 a)	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ O	89	39
3	H	AcO	81	20
4	H	F	81	36



a) 本田 清・高須典明・吉田真典・星野雄二郎・井上誠一, 2009, 日本化学会第89回春季大会.

南沢享（研究分担者）

A. 研究目的

ベータアドレナリン受容体のサブタイプは少ないが、効果酵素であるアデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、5型あるいは心臓型とよばれるものは心臓に特異的に発現する。石川らの研究から、遺伝子的な心臓型の欠損は心機能低下を定常状態において引き起こさないが、各種のストレスに対する抵抗性を高め心筋保護作用があることが報告されている。このことから、心臓型サブタイプの選択阻害剤は、心不全治療薬として臨床応用が可能となると思われる。

ヒトにむけた臨床試験を開始するに当たり、動物をもちいた前臨床試験においてPOCを確立する必要がある。とりわけマウスモデルにおいては、様々な心不全モデルが作製可能であり、さらに心エコーや心臓カテテル検査による心機能測定など、ヒトにおいて行われている検査のほとんどが再現可能である。そこで、様々なマウスモデルの作製と共に、どのような心不全モデルにおいて心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の効果がもっとも顕著となるかの検討が必要である。我々はとりわけカルシウム調節を中心とした心機能制御メカニズムの検討を進めている。心筋の中でカルシウムの調節を行う最も中心的な働きをしているのが、細胞内Ca²⁺貯蔵庫として発達した細胞内小器官である心筋筋小胞体である。心筋の収縮弛緩時における細胞内Ca²⁺濃度の変化は、主に筋小胞体でのCa²⁺の出入りによって制御されている。その制御に主役を演じる分子は、筋小胞体からCa²⁺を放出する心筋ライアノジン (ryanodine) 受容体と、筋小胞体へCa²⁺を取り入れる心筋筋小胞体膜Ca²⁺ポンプ（筋小胞体Ca²⁺ATPase）である。さらに

筋小胞体には、ライアノジン受容体や筋小胞体Ca²⁺ATPaseに相互作用する分子が多く存在し、それぞれの機能を巧みに調節している。心筋筋小胞体の機能低下や異常は、心不全の発症・進行に極めて深刻な影響を及ぼす。また、心筋筋小胞体分子の遺伝子変異は、心筋症や致死性不整脈の原因となることが分かってきている。心不全や不整脈に対する本質的な治療法の開発を考えると、心筋筋小胞体蛋白は新たな標的として非常に重要である。我々はその中でも特に交感神経活性ならびにアデニル酸シクラーゼ活性、加齢や強度の運動負荷などの生理現象が筋小胞体Ca²⁺ATPaseを制御する分子機構について検討を進めている。

B. 研究方法

これまでに研究開発した様々なマウス心不全モデルにおいて、心機能変化の特性を比較検討し、心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の効果をみるのに適切なモデルを考案した。

いわゆるTACモデルは、胸部大動脈レベルで動脈を結索し、そのため動脈圧が上昇する。そのため心臓に対する後負荷が上昇することによって、圧負荷モデルとしての利用が可能である。これはヒトモデルにおいては重度の高血圧症患者と類似する。

また慢性カテコラミン負荷モデルは、イソプロテレノールを植え込み式の浸透圧ポンプを利用して、マウス皮下に植え込み、1-3週間程度のカテコラミン負荷を行うモデルである。イソプロテレノール負荷により、慢性的な交感神経活動の上昇をきたしたモデルとして利用できる。このため交感神経活動の上昇により、慢性的に心拍数が上昇し、心新機能活動を活性化することとなる。この異常な交感神経活動の亢進による心機能低下が、1-3週間後に心不全とし

て完成される。これは慢性交感神経亢進モデルであり、ヒト心不全患者に類似する。

心臓がポンプとしての役割を十分に果たせなくなると、生体が恒常性を保てなくなり、全身の器官・組織の機能に異常が生じる。これが慢性化すると、それぞれの器官の機能異常が相互に作用し、さらなる機能異常や器質的変化をもたらす。それは心臓自体にも悪影響を及ぼし、心機能はさらに低下する。その結果、全身の器官が機能異常をおこす悪循環は一層加速し、全身に様々な症状が現れる。この状態を心不全と呼ぶ。従って、「心不全」は単一の病名ではなく、心臓がポンプとしての役割を果たせなくなったために生じた症候群としてとらえられる。これまでの研究では、心不全をきたす原因の違いにかかわらず、心不全時には心筋筋小胞体の機能低下がほぼ共通に認められることから、心不全の発症機転及び進行に極めて重要であることがわかってきている。そこで本研究では遺伝子操作技術によって、心筋筋小胞体膜Ca²⁺ポンプ（筋小胞体Ca²⁺ATPase）の活性を調節するサルカルメニン(sarcalumenin)と呼ばれるカルシウム結合蛋白を欠損させたサルカルメニンノックアウトマウスを作成した。このマウスでは筋小胞体機能が低下しており、負荷をかけることで心機能がさらに悪化することから、ヒト心不全患者に類似する。

C. 研究結果

これまでの研究論文によれば、TACIによる圧負荷モデルおよびイソプロテレノール慢性投与モデルの両者において、心臓型アデニル酸シクラーゼの遺伝子欠損は心筋保護作用を示している。そこでどちらのモデルが、心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の効果判定を行うのに適当であるかを検討したところ、3週間のカテコラミン負荷によって、コントロール群では心筋肥大とともに心機能の顕著な低下がみられ

たが、同阻害剤群では心機能の低下はみられなかった。さらに心機能に加えて心筋細胞の形態的変化および細胞死の程度を検討したところ、同阻害剤投与群において顕著な心筋細胞死の減少と、心筋繊維化の抑制が見られた。

サルカルメニンノックアウトマウスでは、加齢や強度の運動負荷をかけると筋小胞体機能低下が進行し、心機能が顕著に悪化することが判明した。さらにTACIによる圧負荷をかけると一層、心機能は低下し、死亡率が上昇した。これらのマウスでは交感神経活性が亢進していた。今後、心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤が心機能低下を抑制できるかどうかを検討する予定にしている。

E. 結論

イソプロテレノール持続注入モデルは、心臓型サブタイプの阻害剤の心不全予防効果を判定するのに適切なモデルであることがわかった。心機能を維持することが出来るのみならず、心筋の繊維化を抑制することが出来たことから、いわゆる過剰な交感神経刺激によって引き起こされる心筋細胞死をブロックする機能を持つことが考えられた。

アデニル酸シクラーゼ欠損動物からの治験では、心筋細胞内のMEKシステムのシグナル変化を起すという予想がある。本例においても同様の防御メカニズムが働いている可能性がある。更に異なったマウスモデルに対する予防効果を今後検討していきたい。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

Sato M, Jiao Q, Honda T, Kurotani R, Toyota E, Okumura S, Takeya T, Minamisawa S, Lanier SM,

Ishikawa Y. Activator of G protein signaling 8 (AGS8) is required for hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes: Role of gbetagamma and connexin43 (CX43). *J Biol Chem.* 284(45):31431-40, 2009.

Akaike T, Jin MH, Yokoyama U, Izumi-Nakaseko H, Jiao Q, Iwasaki S, Iwamoto M, Nishimaki S, Sato M, Yokota S, Kamiya Y, Adachi-Akahane S, Ishikawa Y and **Minamisawa S**: T-type Ca²⁺ channels promote oxygenation-induced closure of the rat ductus arteriosus not only by vasoconstriction but also by neointima formation. *J. Biol. Chem.* 284: 24025-34 2009

Sato M, Yokota S, Kamiya Y, Adachi-Akahane S, Ishikawa Y, **Minamisawa S**. T-type Ca²⁺ Channels Promote Oxygenation-induced Closure of the Rat Ductus Arteriosus Not Only by Vasoconstriction but Also by Neointima Formation. *J Biol Chem.* 284(36):24025-34, 2009.
Jiao Q, Bai Y, Akaike T, Takeshima H, Ishikawa Y, **Minamisawa S**. Sarcalumenin is essential for maintaining cardiac function during endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 297(2):H576-82, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

検討中

2. 実用新案登録

なし

3. その他

さらに関連事項としてカルシウムによる心機能制御に関する報告をまとめる。

心臓の中のカルシウム

心筋筋小胞体は、細胞内Ca²⁺貯蔵庫として発達した細胞内小器官である。心筋の収縮弛緩時における細胞内Ca²⁺濃度の変化は、主に筋小胞体でのCa²⁺の出入りによって制御されている。その制御に主役を演じる分子は、筋小胞体からCa²⁺を放出する心筋ライアノジン (ryanodine) 受容体と、筋小胞体へCa²⁺を取り入れる心筋筋小胞体膜Ca²⁺ポンプ (筋小胞体Ca²⁺ATPase) である。さらに筋小胞体には、ライアノジン受容体や筋小胞体Ca²⁺ATPaseに相互作用する分子が多く存在し、それぞれの機能を巧みに調節している。心筋筋小胞体の機能低下や異常は、心不全の発症・進行に極めて深刻な影響を及ぼす。また、心筋筋小胞体分子の遺伝子変異は、心筋症や致死性不整脈の原因となることが分かってきている。心不全や不整脈に対する本質的な治療法の開発を考えると、心筋筋小胞体蛋白は新たな標的として非常に重要である。

心臓の第1義的な役割は、全身の血液循環を維持するため、ポンプとして働くことである。心筋細胞内外に存在する数種類のイオンによって、このポンプの働きが制御されていることは、まさに生命の妙とあって過言ではない。特にカルシウムイオン

(Ca²⁺) は、心筋収縮弛緩を制御する最も重要なイオンである。現在では当たり前のこの事実に最初に気付いたのは、今からわずか百数十年前の19世紀後半、リンゲル液の名前の由来となった Sydney Ringer 博士であった¹。彼の実験助手が生理食塩水の代わりに、水道水を使ったために、Ca²⁺が筋の収縮に欠かせないことを発見したエピソードはあまりにも有名である²。しかしこの発見の後、筋収縮を司っているのがCa²⁺であることは認知されず、