

冠循環

岡山大学大学院医歯学総合研究科システム循環生理学

梶谷 文彦

1. 冠循環のパイオニア

冠循環にかかわる歴史は古く、冠動脈“coronary arteries”の名付け親はGalen (130-200) [1]である。古代ギリシャで競技の優勝者に対して、冠として授与されたアポロンの霊木である月桂樹の輪から由来しているといわれる。その後、10数世紀を経て血液循環の確立で有名なHarvey (1578-1657) [1]が冠血管には心筋内の血行路があり、それが心筋を栄養することを的確に指摘している(図1)。

1704年、Ruyschによって導入された腐蝕法により初めて心室壁内の冠動脈の可視化が行われた。1706年、Vieussensはサフランを染料として冠動脈を観察し、心室壁内冠動脈と心室腔を結ぶ血行路が存在することを示した。ほぼ同時期1708年、Thebesiusは空気を冠静脈洞に注入して、冠静脈と心室腔を結ぶThebesian veinを可視化している[2]。

冠循環生理の父と呼ばれているのは、Scaramucciであり、1695年に心筋収縮/弛緩と冠循環動態の関係について次のように正確な仮説をたてている。「The deeper coronary vessels are squeezed by the contraction of the muscle fibers around them, which displaces the intramyocardial blood into coronary veins, and the vessels are refilled from the aorta during diastole」(Porterによる)[3]。Scaramucciの仮説を実証するためには、拍動流を計測する必要があったが、冠動脈の拍動流が正確に計測できるようになったのは、電磁流量計の導入(GreenやGregg, 1950~60年代)以来といえる。特に、Greggは今日

Galen (130-200 A.D.)



Harvey W (1578-1657)



冠循環の名付け親 心筋栄養血管であることを証明

図1. 冠循環とGalenおよびHarveyとの関わり。

Galen (Galenus, Claudius)：古代ギリシャ医学を体系化し中世ガレニズム医学へ導いた。William Harvey：血液循環の概念を確立した。

の冠循環生理の基礎を築き、彼の名著「Coronary Circulation in Health and Disease」(1950) [4]はこの分野に新しい「standard」を作ったといわれている。その後、50才前に惜しくも早世したMarcusが1983年にGreggと同名の著書を発表し[5]、Greggより後の冠循環生理と臨床的知見をまとめ、今日の冠循環の礎を作った。まさに、冠循環の歴史的2大名著といえる。

2. 冠循環ヘモダイナミクスの特徴 — 拡張期優位の流れとその理由—

冠循環の特徴とは、酸素需要が高くかつ、心収縮に伴うメカニカルストレスのため収縮期血流抵抗が高いことである。冠動脈と静脈の実測血流波形は(図2)、まさにScaramucciが予見した通りであり、冠動脈では拡張期優位の波形を、逆に冠

静脈では収縮期優位の流れを示す [6, 7]. 心内膜側は特にメカニカルストレスを強くうけるため、収縮期血流阻止効果が強い。

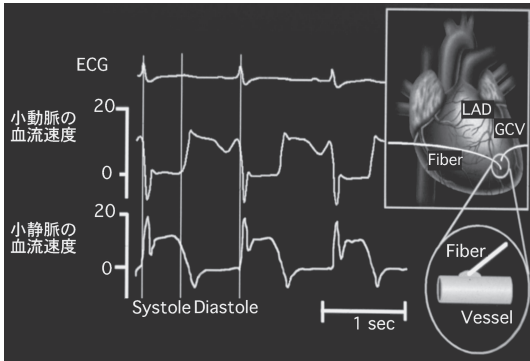


図2. 左心室小動脈および小静脈の血管速度をレーザードプラ光ファイバセンサーで計測した結果. 冠動脈では拡張期優位, 冠静脈は収縮期優位の血流波形を示す.

これを直接可視化して解析するため, 高速度ニードル型 CCD 生体顕微鏡 (200 コマ/秒) を開発して, 心内膜側微小血管内の血流と血管拍動特性を観測した [8, 9]. 図 3a は心内膜側微小血管へのアクセス法の概要を示したものである. 可視化法によって得られた心内膜側心筋の細動脈の流れは (図 3b, c), レーザドプラ法による波形 (図 2) と類似してほとんど拡張期のみに限局しており, 収縮期には逆流が認められた. この波形は心外膜側細動脈で観察される収縮期・拡張期にわたる順流血流波形 (逆流は収縮早期に限られる) とは大きく異なっている. 心内膜側細動脈の心周期における径変化は (図 3b, c), 収縮期には管径が心収縮により 10~20% 程度小さくなり, 拡張末期にこれが元に戻っている. なお, 心筋中央部の細動脈もほぼ同様の径変化を示すが, 心外膜側細動脈の血管径の心周期変動はほとんど認められない [10-12]. 心内膜側での微小血管のヘモ

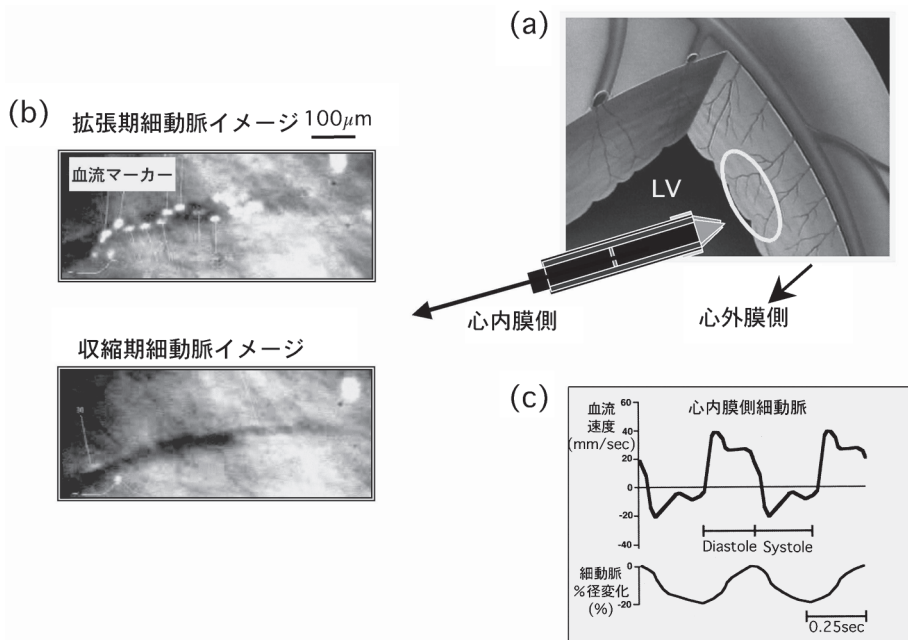


図3. 心内膜側への高速度ニードル型 CCD カメラのアクセス法の模式図 (a), 血流マーカー (Nb 粒子) による細動脈内の流れの可視化イメージ (b) と可視化によって得られた血流速度および径変化 (c). 心内膜側細動脈の径は収縮期に 10~20% 細くなる (b, c). 前方流は拡張期に限られ, 収縮早期には逆流が観察される (c).

ダイナミクスの特徴は、同部心筋のメカニカルストレスが強いためであるが、それは心内膜側心筋の易虚血性の大きな要因でもある。

このようなメカニカルストレスを克服するため、冠循環には個々の心筋細胞近傍まで十分に血流を送ることができる発達した毛細血管構造が構築されている。さらに心筋酸素需要の変化に応じて局所血流を調節する機能を有している。すなわち冠血流調節には、血行路長軸方向に亘って血管size-dependentに血管抵抗を増減させる精巧な階層性血流調節機能が働いている。なお、最も細い細動脈（約10 μm ）が支配する毛細血管床の長軸のサイズは約300~400 μm で、これがユニット血管床である [13]。冠微小血管は局所心筋細胞との間で“mechanoenergetic interaction”を保ちながら、不足なく血流を分布させる調節性に富んだ血管ネットワークである。

3. 動脈側抵抗のsize-dependentな階層性調節

冠動脈から細動脈の血管構築は樹枝状構造であり、最も小さな細動脈（径約10 μm ）から分枝を遡って数えて、第10~11オーダで中枢冠動脈

に至る。拡張期血管内圧は約300~400 μm あたりから減少しはじめ、より小口径の血管に向かって次第に低下する。血圧が下がることは流れに対して抵抗があることを意味するので、約300~400 μm の小動脈より口径10 μm の最も小さな細動脈までが抵抗血管として機能する（図4a）。

Cornelissenらは [14] 抵抗血管を400 μm から20~10 μm に至るサイズの異なる9個のコンパートメント（図4b）に分け、10個目を毛細管コンパートメントとしてモデル化した。彼女らは、図4aの実測抵抗血管圧低下を説明するため3種類の抵抗分布を考えた（図4b）。すなわち、(i) 細い末梢血管に向かって次第に抵抗が高くなる末梢抵抗優位パターン、(ii) 400 μm から10 μm に至るコンパートメントの抵抗が等しいとする抵抗均一パターン、(iii) 太目の血管抵抗の方の寄与が高く、細くなるに従って抵抗が小さくなる中枢優位パターン、である。それぞれの場合の圧低下のシミュレーション結果が●、▲、■として図4aに示してある。末梢優位では100 μm あたりから内圧が大きく変化するのにに対し、中枢優位では400 μm より、ほぼ直線的に内圧低下がみられる。

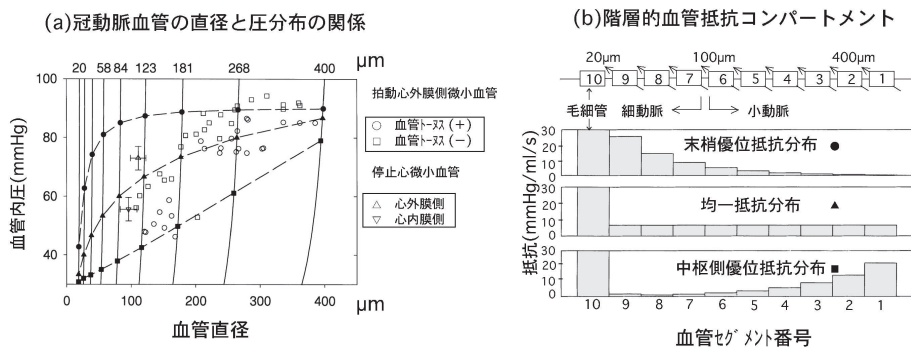


図4. 冠動脈抵抗血管における血管サイズ別内圧低下の実測値 (a) と抵抗血管コンパートメントモデル (b)。

(a) 拍動心、停止心、血管トーンスの有無によらず動脈径が400 μm 以下の血管で内圧が低下している。これは、400 μm 以下の動脈が抵抗血管であることを意味する。

(b) 400 μm から20 μm までの血管をサイズ別に9ヶの抵抗コンパートメントに分けて、抵抗の寄与が末梢の方が大（上段●）、血管サイズによらず寄与が同程度（中段▲）、大きい血管抵抗の寄与が大（下段■）という3つのモデルを想定した。3つのモデルによって血管内圧低下を計算したところ（aの3本の点線）、抵抗の寄与が等しいとしたモデルが実際の圧低下を最も忠実に模擬することができている。（文献14より改変引用）

均一分布では両者の中間的な内圧変化である。3者を比較すると、均一抵抗分布モデルが最も実測値と合致しており、大まかにいって、各抵抗成分はサイズによらず同じような重要性をもっているといえる。今少し詳しくみると、血管トーンスがない場合には300~400 μm の血管抵抗の寄与は少なく、トーンスがある場合には100~300 μm の抵抗寄与が比較的大きい。心内膜側と心外膜側では、外膜側は末梢、内膜側は中枢がそれぞれやや優位な抵抗分布といえる。

図5は、LiaoとKuoによるズリ応力に対する血管抵抗の減少の血管サイズ別の比較である[15]。ズリ応力の変化により150 μm 程度の血管抵抗の減少が一番大きい。

ここでは内皮から遊離されるNOが主たるmediatorであるが、その主たる作用部位は100~200 μm といった小動脈である。ズリ応力のセンサーの候補としてはインテグリン、Gタンパク受容体、ズリ応力感受性 K^+ チャンネル、カベオラ、細胞骨格、ギャップ結合などが挙げられている[16-19]。その詳細は明らかではないが統合性センシング機構であろう。最近、ズリ応力センシング機構としてグリコカリックスの可能性が注目されている[20]。図6は、Vink, Spaanらによって撮像された冠血管毛細管のグリコカリックスの

マイクロイメージングである[21]。

我々は、彼らとの共同研究で筋性動脈のグリコカリックスをヒアルロニダーゼで障害するとズリ応力に反応するNO量が大きく低下することを示している[22]。グリコカリックスの存在は、血流のセンサーのみならず、血管壁の物質透過性、血球成分の接着に影響を及ぼすことが明らかにされつつある。EDHFについては、アラキドン酸のチトクローム P_{450} 代謝物[23]、 K^+ イオン[24]、 H_2O_2 [25]、ギャップ結合を介する電氣的信号ないし生理活性物質の伝送などさまざまな候補が挙げられているが、種差、血管床、刺激の種類によって異なっている可能性が高い。その作用部位は主として100 μm 以下の細動脈であり、冠血流の自動調節にも関与することが示されている。EDHFはNOが阻害されると代償的にその機能が増すといわれ、高血圧や糖尿病などで内皮機能が障害された場合に重要性が高まる[26]。

このほかの因子では、例えばアデノシンは小さな細動脈(<50 μm)に作用する。ATP感受性 K チャンネル K_{ATP} に関しては百日咳毒素感受性G蛋白が媒介しているとされ、Gi蛋白の活性化が K_{ATP} チャンネルの開放をもたらし、細動脈から小動脈の調節に関与すると考えられている[27, 28]。本調節機構は、自己調節で重要な役割を果たすとされるが、代謝性調節と関連が深い低

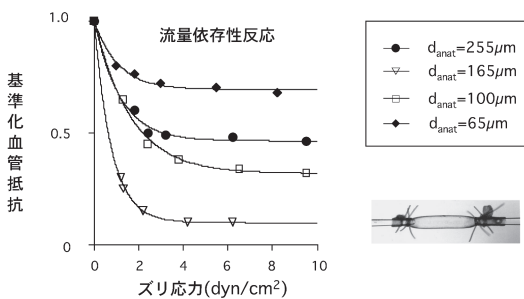


図5. サイズの異なる摘出した冠小動脈および細動脈(図右下)に1 dyn/cm^2 から10 dyn/cm^2 のズリ応力を負荷した時の血管抵抗の減少(血管拡張)の比較。

径165 μm (▽)の抵抗減少が最も大きく、径65 μm (◆)の抵抗変化が小さい。血管抵抗変化はズリ応力0のそれを1.0として基準化。(文献15より改変引用)

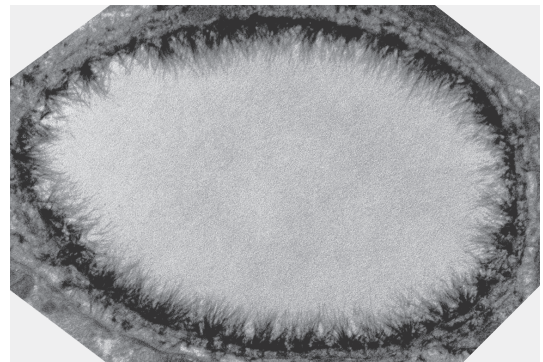


図6. 冠毛細管内腔側で撮影されたグリコカリックスのイメージング。(Vink氏より提供)

酸素，アシドーシスなどの冠血管拡張にとって重要な役割を持っているので病態生理学的に重要である。

血管内圧が高いと血管が収縮し，血管内圧が低いと拡張する筋原反応は約50～100 μm サイズの細動脈でより優位であるとされる．この反応は内皮を剥離しても生じるため，平滑筋によって司られていると考えられている [29]．その明確な理由は明らかでないが，筋原反応が比較的強い部位に電位依存性Caでチャンネル数が多いとの報告がある．その機能は，冠循環の自己調節，圧に対する過剰な血管径変化の防御，代謝性とズリ応力性血流調節の整合性を保つことなどである．

これらNO，筋原性反応，アデノシン，ATP感受性Kチャンネル，EDHFは互いに関連しながら冠微小循環の制御を行っている．たとえば，Kuoらは，ブタの冠小細脈ないし細動脈内皮では，アデノシンにより K_{ATP} チャンネルが開き過分極する結果，細胞内外での電氣的勾配によりCaイオンが流入し，その信号でNO産生量が増すと報告している [30]．多くのグループが各因子による共調性冠血流調節を報告しているが，ここでは

その一例として，冠灌流圧を次第に低下した際の血流自動調節におけるNO，アデノシン，EDHF間の相互作用について我々の結果を紹介する [31]．L-NMMAでNOをブロックすると冠自動調節時の反応は細動脈 (<100 μm) において明らかな拡張反応低下を認めたが，なおかなり血管拡張反応が残存した (図7)．

NOに加えてEDHFを阻害すると，細動脈の血管拡張反応が大きく減少した．8-SPT (アデノシン受容体拮抗薬) を加えると冠灌流圧30mmHg時に残存していた細動脈の血管拡張反応 (特に小さな径の細動脈) もほとんど消失し，図では示していないが横軸にほぼ一致する．この際，アデノシンの量は，冠灌流圧50mmHg以下の虚血域で増加傾向を示すが，NOブロック後はさらに増加した．したがって，アデノシンは虚血域の自動調節能作働時に作働し，特にNOやEDHFのブロック時に増加したと考えられ，それぞれが代償的，相補的に機能する．つまり， K_{ATP} ，NO，EDHF，アデノシン， CO_2 などの血流調節因子は，互いに階層的かつ多重的に血流維持に働いている．

4. 血流調節の貫壁性の比較

冠灌流圧が減少しても，冠血流の自己調節能が働くが，それよりさらに圧が低下するとまず心内膜側血流が減少し，次いで心筋中層部そして心外膜側血流が減少する (図8) [32]．すなわち，自己調節域は心内膜側で狭く，心外膜側で広い．これは，同部位の冠血流予備が少ないことを意味し，心内膜側の易虚血性の主たる理由と考えられている．高血圧肥大心など病態時でも同様であり，血管拡張能，特に内皮依存性の血管拡張が高血圧発症早期から心内膜側で低下する [33]．心内膜側の冠予備ないし自動調節能が心外膜側に比べて少ない理由であるが，一つの可能性として，心内膜側の血管拡張反応の大きさが心外膜側より小さいことが想定される．そこで，反応性充血 (冠動脈を数十秒間閉鎖後，再灌流した際にみられる血流増加) 時の心外膜側および心内膜側細動脈の拡張末期血管径の時間的变化を比較した [34]．その結果，血管拡張率は心外膜に比べて心内膜側でも

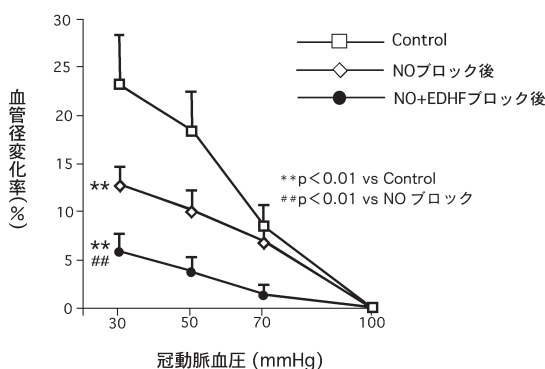


図7. 心外膜側細動脈の冠動脈血圧の低下に対する心外膜側細動脈 ($\leq 100\mu\text{m}$) の血管拡張反応．L-NMMAでNOをブロックすると明らかな血管拡張反応の低下を認めるが，拡張反応はかなり残存する．L-NMMAにEDHFの阻害剤であるtetraethylammoniumないしカタラーゼを加えると，拡張反応がさらに大きく減少する．径変化は圧100mmHg時の血管径に対する%変化表示．(文献31より改変引用)

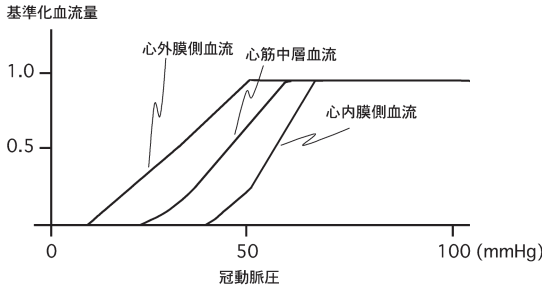


図8. 冠動脈平均圧が低下した際の心筋各層の血流調節自動能の比較。

冠動脈が低下するとまず心内膜側、ついで心筋中層、そして心外膜側血流が低下する。すなわち、血流調節自動能は心外膜側で大きく、心内膜側で小さい。(文献32より改変引用)

しろ大きな反応を示した。つまり、心内膜側が心外膜側に比して冠予備が小さい理由は、心内膜側における血管拡張反応が小さいためではない。実は、図7のシミュレーションは、心筋の各層間で血管反応性に差をつけず、メカニカルストレスが心内膜側で高く心外膜側で低いことのみを想定して計算したものである。その結果は、Guytonらによる内膜側、外膜側の冠自動調節能の実測値とほぼ一致していた [35]。これより、心貫壁性の自動調節能や冠予備の違いには、メカニカルストレスが重要であることが示唆される。もちろん、アデノシン、 K_{ATP} 、NOなどの作用の心筋貫壁性差異やメカニカルストレスにより活性酸素種の産生 [36] も指摘されているので、メカニカルストレスにこれらの因子が加味して心内膜側の易虚血性をもたらしているのであろう。

5. 毛細管の可視化と機能評価

金子やKassabらによると、1つの毛細血管長は約 $50 \mu\text{m}$ 、一番細い細動脈から細静脈までの距離は約 $300 \sim 400 \mu\text{m}$ であるのでその間に約数本の毛細血管が存在する [37, 38]。

図9aは我々が可視化したイヌ毛細管血流イメージングの模式図であるが、毛細管はY, T, Hやヘアーピン状のネットワーク構造を持つとともに同向流, 対向流などの多様な流れを発生させや

すく、これは心筋毛細血管網の隅々に酸素を運搬する点において有利に作用する。金子がヒト剖検心で指摘したように、毛細管には膨隆した囊状の構造物であるCapillary sinusが存在するが [37]、Capillary sinusへの血液は、周囲の毛細管から拡張期にながれ込んで、収縮期に圧迫されて血液が末梢の毛細管に流出していた。また、毛細管網のなかには時相的に異なる流れパターン(拡張期優位と収縮期優位)が存在する(図9a)。このことは、動脈血流の拡張期優位性と静脈血流の収縮期優位性(図2参照)の間に介在すべき分水嶺が毛細管に存在することも示唆している [39]。

心筋貫壁性にみて毛細管の拡張期から収縮期に至る容量変化は(図9b)、心外膜側で19%、中層で34%、心内膜側で37%と、中層と内膜側で大きかった。これは、ラット収縮期および拡張期固定心での結果であるのでin vivo心とは若干異なると思われるがオーダー的には意味のある推定といえる [40]。毛細管の容量自体は、細動脈・細静脈や小動脈・小静脈に比して十分大きいので、Capillary sinusを含めて毛細管が心筋内容量血管として機能していることを意味する。すなわち、動脈から拡張期に流入した血液の大部分は毛細管に貯留し、その血液が次の収縮期に静脈系へ送り出される。

冠毛細管内の赤血球速度は、 $0.9 \sim 4.0 \text{mm/sec}$ と報告されている [39, 41-43]。このように比較的広い血流速度範囲は、収縮期と拡張期による差異、動脈側毛細管、中央部毛細管、静脈側毛細管など毛細管ネットワークのどこで計測が行われたかによるものと考えられる。なぜ、窮屈な心筋内毛細管に赤血球がスムーズに流れるのであろうか。Weinbaumの表現では、毛細管の中の血球の流れは、内皮表面に存在する新雪と形容されるグリコカリックス層の上(図6参照)をスノーボードがすべっていく様子に例えられている [44]。赤血球のスピードがある程度以上速いと、スノーボード(血球)は薄い血漿層に覆われた新雪表面をスムーズに運ばれる。しかし、スノーボードのスピードが遅くなる(赤血球速度 $20 \mu\text{m/sec}$ 以下といわれる)と新雪の中に沈むので、スムーズ

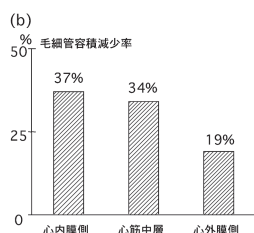
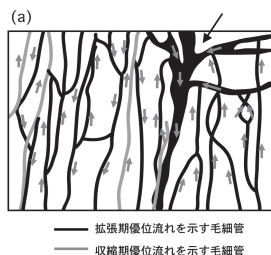


図9. 心外膜側毛細管血流の可視化イメージのスケッチ (a) と心筋各層における拡張期から収縮期への毛細管容積の減少率.

a : 毛細管の主たる流れの方向 (灰色矢印) には拡張期優位のものと同縮期優位のもの混在する. ネットワークの中の1本の毛細管の長さは約 $50\mu\text{m}$, ネットワーク血管床の長さは約 $300\sim 400\mu\text{m}$ である. 毛細管と毛細管の間に介在する capillary sinus (黒矢印) は, 毛細管のキャパシタンス機能を補助する. (イヌ心外膜側毛細管 *in vivo* イメージよりスケッチ)

b : ラット拡張期および収縮期固定心の共焦点レーザー顕微鏡イメージよりボリュームを求めて比較したもの. 心内膜側および心中層毛細管容積の変化が心外膜のそれに比して大きい. (文献40より改変引用)

に進むことはできない. したがって, 毛細管内の赤血球の流れは, 血球とグリコカリックスと血管内皮の巧みな相互作用によると考えられる. 血管内皮とグリコカリックス層の機能不全を生じたり血球成分のスピードが遅くなると毛細管内の血球成分はスムーズに流れにくくなる. このような考えは, なお十分確立されているとはいえないが, 生理学的には興味があるメカニズムといえる.

すなわち, 冠毛細管は, 心筋の隅々まで酸素や栄養素を運ぶ血流のミキシング作用, 拡張期流入血液を貯留するキャパシタンス効果, 血流成分のスムーズな輸送作用などの重要な役割を担っているといえる.

6. おわりに

心筋を栄養する冠血管は, 心筋のメカニカルストレスを強く受けるために, 冠動脈では拡張期優位, 冠静脈では収縮期優位というユニークな流れ特性を示す. 冠動脈の構築は, 動脈から細動脈は樹枝状構造を, 毛細管はネットワーク構造を示す. 冠血流のコントロールは主として小動脈および細動脈で行われるが, 血管調節因子によって作動部位が異なり階層性血流調節が行われるとともに各因子間の相互作用, 代償作用がある. 最も末梢の細動脈が支配する毛細管ネットワークの大きさ (最小血流調節ユニット) は約 $300\sim 400\mu\text{m}$ であるが, 動脈系の樹枝状構造と階層性調節のために各血流ユニット内外で血流分配の不均一性が生じうる. これに対して, ネットワーク構造を持つ毛細管は血流の homogenizer として機能し, 心筋細胞へ酸素や栄養素の運搬に都合のよい構造となっている. 毛細管は動脈から拡張期に流入する血流を貯留する容量血管および血流の潤滑化機能を持つので, 局所心機能維持にとってきわめて重要である.

文 献

1. Gregg DE & Fisher LC : Blood supply to the heart. In : Handbook of physiology. Circulation 2 (II chapt 44) : 1517-1532, 1963
2. 梶谷文彦 : ME教科書シリーズ 冠循環のバイオメカニクス. コロナ社発行, 東京, 2001
3. Porter WT : The influence of the heart-beat on the flow through the walls of the heart. Am J Physiol 1 : 145-163, 1898
4. Gregg DE : Coronary circulation in health and disease. Lea & Febiger, Philadelphia, 1950
5. Marcus ML : The coronary circulation in health and disease. McGraw-Hill, New York, 1983
6. Kajiya F, Tomonaga G, Tsujioka K, Ogasawara Y & Nishihara H : Evaluation of local blood flow velocity in proximal and distal coronary arteries by laser Doppler method. J Biomech Eng 107 (1) : 10-15, 1985
7. Kajiya F, Tsujioka K, Goto M, Wada Y, Tadaoka S, Nakai M, Hiramatsu O, Ogasawara Y, Mito K, Hoki N & Tomonaga G : Evaluation of phasic blood flow velocity in the great cardiac vein by a laser Doppler method. Heart Vessels 1 (1) : 16-23, 1985
8. Kajiya F & Goto M : Integrative physiology of coronary microcirculation : Jpn J Physiol 49 (3) : 229-241,

1999

9. Kajiya F, Yada T, Matsumoto T, Goto M & Ogasawara Y : Intramyocardial influences on blood flow distributions in the myocardial wall. *Ann Biomed Eng* 28 (8) : 897–902, 2000
10. Kajiya F, Yada T, Kimura A, Hiramatsu O, Goto M, Ogasawara Y & Tsujioka K : Endocardial coronary microcirculation of the beating heart. *Adv Exp Med Biol* 346 : 173–180, 1993
11. Yada T, Hiramatsu O, Kimura A, Goto M, Ogasawara Y, Tsujioka K, Yamamori S, Ohno K, Hosaka H & Kajiya F : In vivo observation of subendocardial microvessels of the beating porcine heart using a needle-probe videomicroscope with a CCD camera. *Circ Res* 72 (5) : 939–946, 1993
12. Hiramatsu O, Goto M, Yada T, Kimura A, Chiba Y, Tachibana H, Ogasawara Y, Tsujioka K & Kajiya F : In vivo observations of the intramural arterioles and venules in beating canine hearts. *J Physiol* 509 (Pt 2) : 619–628, 1998
13. Fung YC : *Biomechanics : Circulation*, Springer Verlag, NY, Berlin, Tokyo etc, 1997
14. Cornelissen AJ, Dankelman J, VanBavel E, Stassen HG & Spaan JA : Myogenic reactivity and resistance distribution in the coronary arterial tree : a model study. *Am J Physiol* 278 : H1490–H1499, 2000
15. Liao JC & Kuo L : Interaction between adenosine and flow-induced dilation in coronary microvascular network. *Am J Physiol* 272 (4 Pt 2) : H1571–H1581, 1997
16. Kawakami K, Tatsumi H & Sokabe M : Dynamics of integrin clustering at focal contacts of endothelial cells studied by multimode imaging microscopy. *J Cell Sci* 114 (Pt 17) : 3125–3135, 2001
17. Olesen SP, Clapham DE & Davies PF : Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature* 331 (6152) : 168–170, 1988
18. Davies PF : Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 75 (3) : 519–560, 1995
19. Shyy JY & Chien S : Role of integrins in cellular responses to mechanical stress and adhesion. *Curr Opin Cell Biol* 9 (5) : 707–713, 1997
20. Vink H & Duling BR : Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res* 79 (3) : 581–589, 1996
21. Van den Berg BM, Vink H & Spaan JA : The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 92 (6) : 592–594, 2003
22. Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JA & Kajiya F : Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol* 285 (2) : H722–H726, 2003
23. Campbell WB, Gebremedhin D, Pratt PF & Harder DR : Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Circ Res* 78 (3) : 415–423, 1996
24. Edwards G, Dora KA, Gardener MJ, Garland CJ & Weston AH : K⁺ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature* 396 (6708) : 269–272, 1998
25. Matoba T, Shimokawa H, Nakashima M, Hirakawa Y, Mukai Y, Hirano K, Kanaide H & Takeshita A : Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice. *J Clin Invest* 106 (12) : 1521–1530, 2000
26. Hecker M : Endothelium-derived hyperpolarizing factor—fact or fiction? *News Physiol Sci* 15 : 1–5, 2000
27. Komaru T, Wang Y, Akai K, Sato K, Sekiguchi N, Sugimura A, Kumagai T, Kanatsuka H & Shirato K : Pertussis toxin-sensitive G protein mediates coronary microvascular control during autoregulation and ischemia in canine heart. *Circ Res* 75 (3) : 556–566, 1994
28. Ishizaka H, Gudi SR, Frangos JA & Kuo L : Coronary arteriolar dilation to acidosis : role of ATP-sensitive potassium channels and pertussis toxin-sensitive G proteins. *Circulation* 99 (4) : 558–563, 1999
29. Kuo L, Chilian WM & Davis MJ : Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 66 (3) : 860–866, 1990
30. Kuo L & Chancellor JD : Adenosine potentiates flow-induced dilation of coronary arterioles by activating KATP channels in endothelium. *Am J Physiol* 269 (2 Pt 2) : H541–H549, 1995
31. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Goto M, Ogasawara Y & Kajiya F : Hydrogen peroxide, an endogenous endothelium-derived hyperpolarizing factor, plays an important role in coronary autoregulation in vivo. *Circulation* 107 (7) : 1040–1045, 2003
32. 鍵山光庸, 道西博行, 籠谷裕人, 岡本卓爾, 小笠原康夫, 梶谷文彦 : 自動調節機能を考慮した冠循環血流動態のモデル論的解析. *電子情報通信学会論文誌 J86-D-II* (10) : 1502–1510, 2003
33. Yada T, Goto M, Hiramatsu O, Tachibana H, Toyota E, Nakamoto H, Ogasawara Y, Matsuda H, Arakawa K, Hayashi K, Suzuki H & Kajiya F : In vivo visualization of subendocardial arteriolar response in renovascular hypertensive hearts. *Am J Physiol* 284 (5) : H1785–H1792, 2003
34. Yada T, Hiramatsu O, Kimura A, Tachibana H, Chiba Y, Lu S, Goto M, Ogasawara Y, Tsujioka K & Kajiya F : Direct in vivo observation of subendocardial arteriolar response during reactive hyperemia. *Circ Res*

- 77 (3) : 622–631, 1995
35. Guyton RA, McClenathan JH & Michaelis LL : Evolution of regional ischemia distal to a proximal coronary stenosis : self-propagation of ischemia. *Am J Cardiol* 40 (3) : 381–392, 1977
 36. Sorop O, Spaan JA, Sweeney TE & VanBavel E : Effect of steady versus oscillating flow on porcine coronary arterioles : involvement of NO and superoxide anion. *Circ Res* 92 (12) : 1344–1351, 2003
 37. 金子 昇 : 心筋内微小循環系の基本構造と機能特性に関する形態学的研究. *東京女子医科大学雑誌* 51(11) : 1574–1592, 1981
 38. Kassab GS & Fung YC : Topology and dimensions of pig coronary capillary network. *Am J Physiol* 267 (1 Pt 2) : H319–H325, 1994
 39. Kiyooka T, Hiramatsu O, Shigeto F, Kajita T, Nakamoto H, Yamamoto T, Yada T, Ogasawara Y, Minami H, Iribe G, Shimizu J, Araki J & Kajiya F : Functional role of capillaries in reactive hyperemia by direct observation with a pencil-lens intravital videomicroscope. *Circulation (suppl)* 106 (19) : II-278, 2002
 40. Toyota E, Fujimoto K, Ogasawara Y, Kajita T, Shigeto F, Matsumoto T, Goto M & Kajiya F : Dynamic changes in three-dimensional architecture and vascular volume of transmural coronary microvasculature between diastolic- and systolic-arrested rat hearts. *Circulation* 105 (5) : 621–626, 2002
 41. Ashikawa K, Kanatsuka H, Suzuki T & Takishima T : Phasic blood flow velocity pattern in epimyocardial microvessels in the beating canine left ventricle. *Circ Res* 59 (6) : 704–711, 1986
 42. Steinhäuser M, Tillmanns H & Thederan H : Microcirculation of the epimyocardial layer of the heart. I. A method for in vivo observation of the microcirculation of superficial ventricular myocardium of the heart and capillary flow pattern under normal and hypoxic conditions. *Pflügers Arch* 378 (1) : 9–14, 1978
 43. Tillmanns H, Ikeda S, Hansen H, Sarma JS, Fauvel JM & Bing RJ : Microcirculation in the ventricle of the dog and turtle. *Circ Res* 34 (4) : 561–569, 1974
 44. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H & Cowin SC : Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (13) : 7988–7995, 2003