

総 説

細胞接着構造と細胞骨格が担う心臓形態形成の制御機構

西井清雅

防医大誌 (2026) 51 (1) : 1 - 7

要旨：心臓の原型は側板中胚葉の頭側領域に由来する未分化な心筋細胞集団から構成され、血管内皮細胞を取り囲みながら、左右対称に形成される。この細胞群はほどなく自発的かつ不規則なカルシウムトランジェントを示すようになり、やがて細胞間の興奮が協調されることで、チューブ状にねじれた構造を静脈側から動脈側へと蠕動性に収縮させる。一方向性の血流は、発生初期の短期間のうちに確立される。同時期に、血管内皮細胞は活発に分裂しながら間葉系細胞へと形質転換し、将来4つの心腔への逆流を防ぐ心臓弁の原基となる結合組織の隆起、すなわち心内膜床（または心内膜隆起）を形成する。この一連の過程には、イオンチャネル、細胞間接着構造、細胞内小器官、および細胞骨格の発生と機能が、相互に密接に関連している。近年、心臓の初期発生プログラムに関与する遺伝子の変異が、ヒトの家族性心疾患の原因として数多く報告されている。本総説では、筆者がこれまでに研究してきたギャップ結合遺伝子、および細いフィラメントを構成するトロポニン遺伝子の変異に着目し、心臓発生との関連、およびヒト疾患とのつながりについて概説する。

索引用語： 心臓 / 心筋 / 発生 / ギャップ結合 / コ
ネキシン / 細いフィラメント / アクチンフィラメント / トロポニン
/ ヒト疾患

緒 言

かつて心筋の興奮は神経刺激により伝達されるという神経説が有力であった。1875年、ドイツの生理学者Engelmannは、カエルの心臓を細かく切って、それぞれの断片のあいだに細い線維を残した状態にすると、刺激を加えた心筋片から他の断片へ順次収縮が伝わること、顕微鏡観察においては付近に神経線維が観察されず、仮に存在したとしても核を持つ神経細胞がないことなどから、心筋の興奮は細胞から細胞へ直接伝わるものであるとした。一方で、物理的に一部の心筋片を破壊しても、損傷部位は限定されて隣接細胞には波及しないことから、「細胞はともに生きるが、個別に死ぬ (Die Zellen leben zusammen, aber sterben einzeln)」と記述した¹⁾。田原淳は1906年、心内膜にある特殊心筋の走行を詳細に記述し、心筋の他の部分から電氣的に

隔離された心内膜直下の特殊心筋を介して心臓全体の適切な刺激伝播が可能となる、刺激伝導系の存在を明らかにした²⁾。Engelmannが仮説として想定した、隣接細胞を相互作用が可能な程度に近接させ、物理的連続性を仲介する分子とは、現在ではコネキシン分子（以下、Cxと略し、20種類あるアイソフォームのそれぞれをCx45のように、分子の質量をキロダルトン単位で付加する）の12量体で構成される細胞間のギャップ結合チャネルであることが知られている³⁾。細胞間チャネルによって協調されたカルシウムトランジェントはサルコメアを構成する細いフィラメント上のトロポニン複合体に感知されて、アクチンとミオシンの相互作用が展開される⁴⁾。心筋興奮の伝導は細胞間チャネルを介した電氣的連絡と、その後のカルシウム依存的な収縮応答によって制御されており、コネキ

シンやトロポニン複合体といった分子群は、心臓全体の協調的な収縮を実現するための不可欠な構成要素である。本稿では、遺伝子改変マウスを用いた研究を中心に、発生初期の心筋におけるコネキシンおよびトロポニン複合体の分子機能を概説し、心臓形成に果たす役割を明らかにする。さらに、それらの分子異常がどのようにヒト心疾患の原因となり得るのかについて、筆者自身の研究成果を交えながら述べ、発生生物学と疾患病態との接点を考察する。なお、本稿で紹介する研究成果はいずれも、該当する倫理委員会の審査を経て実験計画が承認されたものである。詳細については各引用文献を参照されたい。

心拍動の開始

「発生のどの時点で心臓は拍動を始めるのか？」—この問いは、心臓の形ができ始める初期発生に関わる本質的な問題であり、発生生物学の分野で長年にわたって多くの研究者の興味を引きつけてきた。哺乳類の心拍開始時期については、Gossらによる古典的な観察をはじめ、これまでに多くの記述がなされてきた^{5, 6)}。こうした記述の多くは観察的報告にとどまっていたが、廣田らはラット胚において、心拍が3体節期に開始することを初めて実験的に示した⁷⁾。その後、マウスにおいても、同様に3体節期に心拍が始まることが報告されている⁸⁾。マウスでは、心筋細胞が収縮を開始する数時間前から、自発的かつ不規則なカルシウムトランジェントが観察され始める⁹⁾。成熟心筋では筋小胞体がカルシウム動態の中心的役割を担うのに対

し、初期心筋ではおもに形質膜のL型カルシウムチャネルを介して細胞外からカルシウムが流入する⁶⁾。このような背景から、3体節期における初期の心拍動は、散発的かつ不規則で、個々の細胞間での同調性も認められないため、その観察には注意を要する。しかし、心拍開始からわずか1～2時間後の4体節期には、心基部から流出路へと規則的に伝播する蠕動性の収縮が観察されるようになる⁸⁾。この変化には、ギャップ結合による細胞間コミュニケーションの急速な確立が関与していると考えられる。

初期心筋細胞内の筋原線維は、成熟心筋と比べて細く疎であり、同一細胞内に様々な配向の筋原線維が混在している(図1)。この筋原線維は、細いフィラメント(アクチンフィラメント)と太いフィラメント(ミオシンフィラメント)から構成され、細いフィラメント上にはトロポニン複合体が存在する。心筋トロポニンT(cTnT)を欠失したマウスでは、筋原線維の形成が阻害され、向きの定まらない太いフィラメントと細いフィラメントが細胞質内に散在する状態が観察された(図1)。トロポニン複合体は、細いフィラメント上にあって、細胞内のカルシウムトランジェントを感知して構造変化を起こすことで、太いフィラメントのミオシン頭部がアクチンフィラメントに結合可能な状態となり、フィラメント間のすべり運動を引き起こす。しかし、cTnTが欠失している場合、このカルシウム依存的な制御機構が失われる。その結果、太いフィラメントは制御されることなく細いフィラメント上をすべり続け、筋原線維構造が維持されず、最終的にはフィラメントの解

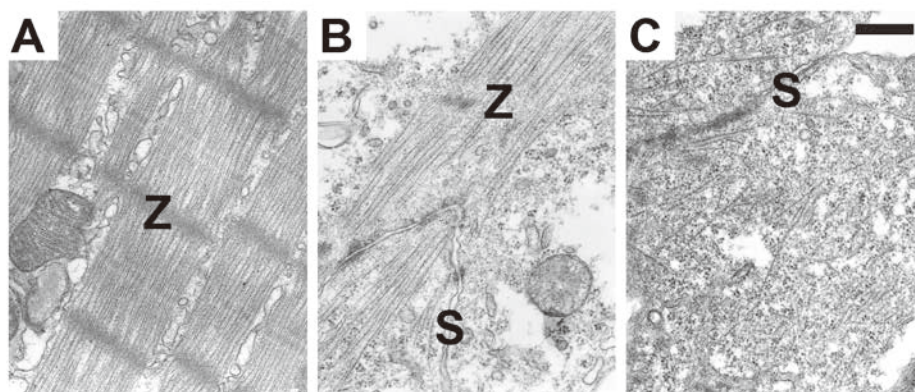


図1. マウス心室筋の透過型電子顕微鏡像。A. 成熟心筋, B. 9日胚, C. cTnT欠損9日胚。S: 筋形質膜, Z: Z-disk, スケールバー: 0.5 μm

離が生じると考えられる。このため、cTnT欠損マウスの心臓はカルシウムの周期変動を示すにもかかわらず拍動がみられず、胎生10日目までに死亡する¹⁰⁾。

心筋細胞間のギャップ結合たんぱく質

哺乳類の心臓において、洞房結節からプルキンエ線維に至る刺激伝導系に広く発現しているのはCx45であり、ヒス束以降プルキンエ線維に至るまではCx40が強く発現する。単一チャネルコンダクタンスに着目すると、刺激伝導系の上流では20-30 pSのCx45が、下流では160-195 pSのCx40がおもに発現することになり、刺激伝導系の下流ほど伝導速度が上がることとよく符合する。これに対して、作業心筋間のギャップ結合チャンネルは、大部分がCx43で構成される¹¹⁾。

発生初期の心筋におけるCxの発現様式は、成熟心筋とは異なる。心拍が開始する時期には、ギャップ結合たんぱく質としてCx45のみの発現が免疫蛍光染色像において認められる¹²⁾。その1日後にあたる9日胚では、Cx40およびCx43の発現が新たに観察され、それぞれおもに原始心房と原始心室に認められる。線維性組織によって原始心房と原始心室が分離される以前の段階では、房室管 (atrioventricular canal) を介して両者は心筋としての連続性を保っている。この部位では、一貫してCx45のみの発現が認められる¹³⁾。

Cx45欠損マウス

Cx45が心拍動開始時に唯一発現するCxであることが報告された翌年、Cx45欠損マウスは胎生10日目までに死亡することが2つの研究グループから報告された^{14, 15)}。両グループとも、Cx45遺伝子の代わりに導入されたLacZ遺伝子が血管内皮細胞に広く発現することを報告している。しかし、熊井らのグループは胎生致死の原因を初期心拍動の異常によるものと解釈したのに対し、Krügerらのグループは血管内皮細胞におけるTGF- β 産生の異常によるものと考えた。その後、西井らは心筋特異的および血管内皮特異的Cx45欠損マウスを作製し、それぞれの表現型を解析した。その結果、心筋特異的

Cx45欠損マウスでは、全身性Cx45欠損マウスと同様の表現型が再現された。一方、血管内皮特異的欠損マウスでは明らかな異常は認められなかった。全身性Cx45欠損マウスでは、心内膜内皮細胞から間葉系への形質転換が阻害されることで、心内膜隆起の形成に障害が起こる¹⁵⁾。この表現型は、血管内皮特異的欠損マウスではなく、心筋特異的Cx45欠損マウスにおいて再現された。これにより、Cx45は血管内皮ではなく心筋において初期発生に必須の役割を果たすことが示された¹⁶⁾。

では、Cx45は発生初期の心筋においてどのような役割を果たしているのだろうか。Cx45欠損マウスでは、8体節期までは心拍動に明らかな異常を認めないものの、移行期間を経て、胎生9.5日に相当する21体節期以降では、すべての胎児において心房-心室間の伝導ブロックが認められる。さらに、Cx45を欠損した心臓では伝導速度が通常の2倍以上に低下している。一方、心筋特異的Cx45欠損マウスでは、すべての心筋細胞においてCx45が完全に欠損しているわけではなく、Cx45が残存していると考えられる心筋細胞の小集団が多数存在する。これにより、逆行性伝導などの非定型な伝導様式が高頻度に発生する¹⁶⁾。以上の結果から、Cx45は8体節期以降の発生段階において、心筋内の刺激伝導の制御に重要な役割を果たしていることが示唆される。興味深いことに、初期心拍動に異常を示すcTnT欠損マウスなどの一連の遺伝子変異マウスは、いずれも胎生10日頃に死亡する点が共通している。これらの遺伝子変異マウスを詳細に比較した結果、初期心拍や刺激伝導の異常が、心内膜隆起の障害など共通した発生異常を引き起こすことが明らかとなった¹⁶⁾。Cx45欠損マウスで報告されている他の多くの異常も、刺激伝導の異常に直接的または間接的に起因している可能性が高いと考えられる¹⁷⁾。

Cx45欠損マウスの表現型が問いかける新たな疑問

Cx45欠損マウスでは、心拍動の異常は8体節期以降に現れ、それ以前は正常な拍動がみられる。実際、4体節期にはギャップ結合を介す

ると考えられる規則的な蠕動様収縮が観察されており、この時期にはCx45以外のCxは発現していないとされるにもかかわらず、欠損マウスでも正常な心拍動が生じている。この一見矛盾する現象を説明するため、いくつかの仮説が提唱されている。

1. 母親由来のCx45 mRNAまたはたんぱく質が発生初期に残存している可能性

胎生致死を起こす遺伝子欠損マウスは、ヘテロ接合体の両親の交配によって得られる。細胞周期関連遺伝子など、細胞の生存そのものに必須の遺伝子を欠失させても、母親の遺伝子に由来するmRNAやたんぱく質が卵子に引き継がれるので、それが存続する間は初期発生が正常におこなわれ、サイクリンA2やDad1 (defender against apoptotic cell death 1) の欠損マウスのように、胚盤胞が透明帯からふ化して着床するまでは発生が進行することが多い^{18,19)}。ギャップ結合たんぱく質は合成と分解が非常に動的であり、Cx45の半減期は約3時間であるため、心拍開始時に卵子由来のCx45たんぱく質が残っている可能性はない²⁰⁾。母親由来のCx45 mRNAが初期心筋ではたらく可能性は否定できないが、その発現量や翻訳効率が十分であるかどうかは不明であり、心拍動の維持にどの程度寄与しているかは明らかでない。

2. 他のギャップ結合たんぱく質が発現する可能性

心拍開始期の心筋細胞間結合は未熟であり、電子顕微鏡による観察においてもギャップ結合の明確な構造を確認することは困難である²¹⁾。したがって、Cx45を欠損した心筋細胞間にギャップ結合が存在するか否かについても、現時点では明確に判断できない。Cx45の欠損を補う可能性が高いCxとしては、胎生期にCx45と並んで広く発現するCx43が挙げられる。しかし、Cx45およびCx43の両方を欠損したマウスにおいても、心拍動を含む初期表現型に顕著な差異が認められないことから、初期発生にギャップ結合が必須であるかどうかについては、根本的な疑問が提起されている^{16,22)}。

3. ギャップ結合を介さない刺激伝導様式の存在の可能性

ギャップ結合が細胞間コミュニケーションを

制御する主要な機構であることが明らかになる以前は、Engelmannの仮説に基づき、隣接細胞が物理的に近接することで相互作用が可能となる仕組みとして、ephaptic conduction (エファプティック伝導, エファプス性伝導など、訳語は一定していない。以下、ECと略す) が盛んに研究されていた。Cxの発見以降、ECに関する研究は一時的に下火となったが、Cx45欠損マウスのようにギャップ結合遺伝子が欠損していても刺激伝導が保たれる例は、Cx43欠損マウスにおける作業心筋でも報告されている²³⁾。さらに、森らがECの成立条件を数学的に示したことを契機として、生理学的現象の説明にECの枠組みを用いる研究が再び注目を集めている²⁴⁾。その原理を図2に示す。静止状態にある2つの細胞が十分に近接している場合、細胞間隙には限られた量の電解質しか存在しない。このとき、一方の細胞で脱分極が生じると、細

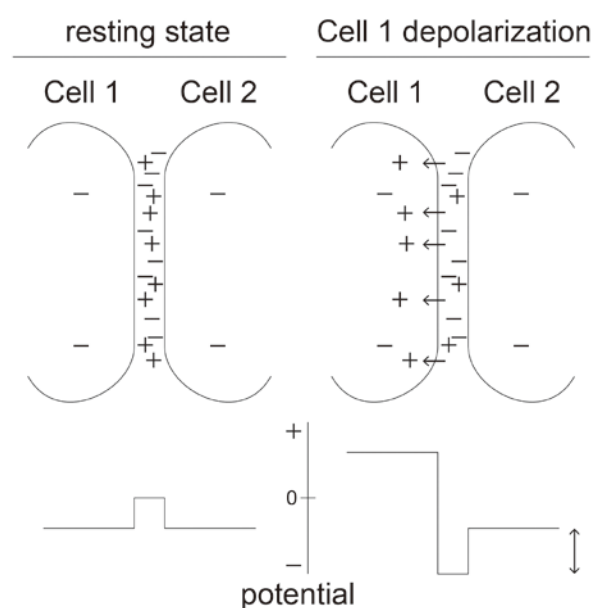


図2. Ephaptic conduction の模式図。2つの細胞 (Cell 1 および Cell 2) が近接して配置されており、そのうち的一方 (Cell 1) で脱分極が生じた様子を示す。陽イオンと陰イオンは、それぞれ「+」および「-」の記号で示す。また、図の下部に、このときの電位分布を模式的に示す。静止状態では、細胞外電位を0と定義し、細胞内電位はそれに対して負の値をとる。細胞が近接している状態で、一方の細胞 (Cell 1) が陽イオンを取り込むと、その周囲の細胞外電位は相対的に負に偏位する。これにより、隣接する細胞 (Cell 2) の膜電位は相対的に増加する (両方向矢印で示す)。

胞間隙の陽イオンが局所的に消費され、対向する細胞の膜電位が相対的に上昇する（図2中の両方向矢印で示す）。この電位変化が閾値を超えると、隣接細胞に活動電位が誘発される。森らが提示したECの成立条件は、（1）対向する細胞膜に高密度の電位依存性Naチャネルが存在すること、（2）細胞間隙が30 nm未満であることである²⁴⁾。

ECが成立するための条件は、心拍開始期の心筋においては満たされていない可能性が高い。初期の心筋細胞では、イオンチャネルたんぱく質の発現が未熟であるうえ、細胞間接着構造も十分に発達しておらず、細胞間に広い隙間が存在するためである。したがって、未熟な心筋における伝導様式として、ECを直ちに想定することは困難である。しかし、ギャップ結合を介さない伝導機構として、ECは注目すべき仕組みである。実際、森らの研究は、Cx43を欠損した作業心筋においても電氣的協調が維持されているという観察結果を出発点として展開されている。

Cxとヒト疾患との関連

20種類あるCx遺伝子のうち、半数以上がヒト遺伝性疾患との関連を有する²⁵⁾。關らは、東京女子医科大学において長年診療を行ってきた患者家系において、Cx45の点突然変異を発見した。この変異をもつ患者は、成人までに洞不全症候群を発症し、ペースメーカーの植え込みが必要となる。また、すべての患者で骨格系の異常も認められる。同一の変異が、フランスで報告されたde novo症例においても確認されており、遺伝的背景を超えて共通の発症機序が存在する可能性が示唆されている。さらに、出生後のマウス心筋においてCx45を欠損させたモデルでは、患者と同様の心電図異常が認められる²⁶⁾。

cTnTとヒト疾患との関連

肥大型心筋症（HCM）および拡張型心筋症（DCM）の多くの症例は、サルコメア構成タンパク質をコードする遺伝子の変異に起因する²⁷⁾。ヒトcTnTはTNNT2遺伝子座でコードされ、文献にもよるが、その変異はHCMの5-10%、DCM

の3-6%の原因を占める²⁸⁾。DuらはcTnTの第210番目のアミノ酸であるリシン（Lys210）が欠失したマウスモデルを作製し、同じ遺伝子変異を原因とするヒトDCMと同様の病態が再現されることを明らかにした。さらに、発症の機序として細いフィラメントのカルシウム感受性が低下することを明らかにし、その感受性を高める薬剤が治療に奏功することを示した²⁹⁾。

結 語

心臓の発生プログラムは、イオンチャネル、細胞間接着構造、細胞内小器官、さらには細胞骨格といった複数の構成要素が、空間的・時間的に精緻に協調して相互作用することで成り立っている。これらの分子機構は心筋の形成と機能に不可欠であり、それらを構成する遺伝子に変異が生じた場合、多くは発生早期に致死的な影響を及ぼす。一方で、アミノ酸置換のように機能障害が比較的軽度な変異であれば、発生過程を通じて成体にまで到達し、心筋症や伝導障害などの遺伝性心疾患を発症する可能性がある。Cx45におけるde novo変異の報告からは、この種の変異が心疾患を有する患者において自然発生的に比較的頻繁に生じていることが示唆される。ヒト疾患の知見は、心臓の発生と機能を支える分子基盤の脆弱性および、それに起因する表現型の多様性を理解する手がかりを提供するだけでなく、心臓発生プログラムの再構築に向けた新たな視点を与えるものである。さらに近年では、個人レベルでの全ゲノムシーケンスの解析が急速に進展しており、それに伴って発生学的課題の解明が進む一方で、これまで予期されていなかった新たな科学的課題も明らかになりつつある。われわれは現在、発生生物学とゲノミクスの融合によって心臓発生の理解が飛躍的に深まりつつある、きわめて稀有な時代に立ち会っているといえる。

利 益 相 反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Engelmann TW.: Ueber die leitung der erregung im herzmuskel. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 11: 465-480, 1875.

- 2) Tawara S.: Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Gustav Fischer, Jena, 1906.
- 3) Goodenough DA, Paul DL.: Gap junctions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 1: a002576, 2009.
- 4) Ohtsuki I, Maruyama K, Ebashi S.: Regulatory and cytoskeletal proteins of vertebrate skeletal muscle. *Adv Protein Chem.* 38: 1-67, 1986.
- 5) Goss CM.: The first contractions of the heart in rat embryos. *The Anatomical Record.* 70: 505-524, 1938.
- 6) Tyser RCV, Srinivas S.: The first heartbeat-origin of cardiac contractile activity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 12: a037135, 2020.
- 7) Hirota A, Kamino K, Komuro H, et al.: Early events in development of electrical activity and contraction in embryonic rat heart assessed by optical recording. *J Physiol.* 369: 209-227, 1985.
- 8) Nishii K, Shibata Y.: Mode and determination of the initial contraction stage in the mouse embryo heart. *Anat Embryol (Berl).* 211: 95-100, 2006.
- 9) Tyser RCV, Miranda AMA, Chen C-M, et al.: Calcium handling precedes cardiac differentiation to initiate the first heartbeat. *eLife.* 5: e17113, 2016.
- 10) Nishii K, Morimoto S, Minakami R, et al.: Targeted disruption of the cardiac troponin t gene causes sarcomere disassembly and defects in heartbeat within the early mouse embryo. *Dev Biol.* 322: 65-73, 2008.
- 11) Shibata Y, Kumai M, Nishii K, et al.: Diversity and molecular anatomy of gap junctions. *Med Electron Microsc.* 34: 153-159, 2001.
- 12) Alcoléa S, Théveniau-Ruissy M, Jarry-Guichard T, et al.: Downregulation of connexin 45 gene products during mouse heart development. *Circ Res.* 84: 1365-1379, 1999.
- 13) Nishii K, Kumai M, Shibata Y.: Regulation of the epithelial-mesenchymal transformation through gap junction channels in heart development. *Trends Cardiovasc Med.* 11: 213-218, 2001.
- 14) Krüger O, Plum A, Kim JS, et al.: Defective vascular development in connexin 45-deficient mice. *Development.* 127: 4179-4193, 2000.
- 15) Kumai M, Nishii K, Nakamura K, et al.: Loss of connexin45 causes a cushion defect in early cardiogenesis. *Development.* 127: 3501-3512, 2000.
- 16) Nishii K, Seki A, Kumai M, et al.: Connexin45 contributes to global cardiovascular development by establishing myocardial impulse propagation. *Mech Dev.* 140: 41-52, 2016.
- 17) Seki A, Nishii K, Hagiwara N.: Gap junctional regulation of pressure, fluid force, and electrical fields in the epigenetics of cardiac morphogenesis and remodeling. *Life Sci.* 129: 27-34, 2015.
- 18) Nishii K, Tsuzuki T, Kumai M, et al.: Abnormalities of developmental cell death in *dad 1*-deficient mice. *Genes Cells.* 4: 243-252, 1999.
- 19) Murphy M, Stinnakre MG, Senamaud-Beaufort C, et al.: Delayed early embryonic lethality following disruption of the murine cyclin a2 gene. *Nat Genet.* 15: 83-86, 1997.
- 20) Darrow BJ, Laing JG, Lampe PD, et al.: Expression of multiple connexins in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res.* 76: 381-387, 1995.
- 21) Navaratnam V, Kaufman MH, Skepper JN, et al.: Differentiation of the myocardial rudiment of mouse embryos: An ultrastructural study including freeze-fracture replication. *J Anat.* 146: 65-85, 1986.
- 22) Nishii K, Kobayashi Y, Shibata Y.: Absence of connexin43 and connexin45 does not disturb pre- and peri-implantation development. *Zygote.* 24: 457-464, 2016.
- 23) Gutstein DE, Morley GE, Tamaddon H, et al.: Conduction slowing and sudden arrhythmic death in mice with cardiac-restricted inactivation of connexin43. *Circ Res.* 88: 333-339, 2001.
- 24) Mori Y, Fishman GI, Peskin CS.: Ephaptic conduction in a cardiac strand model with 3d electrodiffusion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105: 6463-6468, 2008.
- 25) Nishii K, Shibata Y, Kobayashi Y.: Connexin mutant embryonic stem cells and human diseases. *World J Stem Cells.* 6: 571-578, 2014.
- 26) Seki A, Ishikawa T, Daumy X, et al.: Progressive atrial conduction defects associated with bone malformation caused by a connexin-45 mutation. *J Am Coll Cardiol.* 70: 358-370, 2017.
- 27) Hershberger RE, Givertz MM, Ho CY, et al.: Genetic evaluation of cardiomyopathy-a heart failure society of america practice guideline. *J Card Fail.* 24: 281-302, 2018.
- 28) Ho CY, Charron P, Richard P, et al.: Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: State of the art. *Cardiovasc Res.* 105: 397-408, 2015.
- 29) Du CK, Morimoto S, Nishii K, et al.: Knock-in mouse model of dilated cardiomyopathy caused by troponin mutation. *Circ Res.* 101: 185-194, 2007.

Regulatory mechanisms of cardiac morphogenesis mediated by cell adhesion molecules and the actin cytoskeleton

Kiyomasa NISHII

J. Natl. Def. Med. Coll. (2026) 51 (1) : 1 – 7

Abstract: The primitive heart originates from immature cardiomyocytes derived from the anterior region of the lateral plate mesoderm, which form symmetrically on both sides of the body during early development. These cells soon begin to exhibit spontaneous and irregular calcium transients that gradually become synchronized, leading to peristaltic contractions propagating from the venous to the arterial side. A consistent directional blood flow is established during early development. Concurrently, endothelial cells proliferate and undergo transformation into mesenchymal cells, forming endocardial cushions—mesenchymal swellings that later give rise to the primordia of the heart valves. This sequence relies on the precise regulation of the development and function of ion channels, intercellular junctions, intracellular organelles, and the cytoskeleton network. Recent studies have revealed that mutations in genes regulating early cardiogenesis underlie various familial heart diseases. This review focuses on troponin genes (which encode components of the thin filaments) and gap junction genes, both of which have been extensively studied by the author. Their roles in cardiogenesis and relevance to the molecular etiology of human cardiac disorders are discussed.

Key words: heart / cardiomyocyte / cardiogenesis / gap
junction / connexin / thin filament / actin filament /
troponin / human diseases