

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (1984.04) 39巻4号:657～663.

心筋虚血—代謝面からの検討
虚血時の心筋エネルギー代謝
—特にクレアチン燐酸の動きについて—

市原和夫、安孫子保

心筋虚血一代謝面からの検討

虚血時の心筋エネルギー代謝

—特にクレアチン磷酸の動きについて—※

市 原 和 夫*・安 孫 子 保*

要 旨

虚血になると心機能および心筋 ATP やクレアチン磷酸含量が低下する。虚血心筋を再灌流しても、心機能や ATP 含量が回復しない場合もあるが、このような時でも、心筋クレアチン磷酸含量は虚血前値を超えて回復していることが多い。この事実は、エネルギー貯蔵庫（クレアチン磷酸）にエネルギーが満たされていても、心機能が正常に働かないことがあることを示す。ここでは、心筋クレアチン磷酸含量と心仕事量の間に負の相関があることに着目し、この現象に説明を試みる。

は じ め に

心筋は冠状動脈によって供給される血液から酸素や栄養分を摂取して、好氣的に、効率良く収縮のためのエネルギーを獲得している。しかし、何らかの原因で冠状動脈に通過障害が起こると心筋に対する血液供給が不足して心筋は虚血状態に陥る。すると、エネルギーの需要と供給のバランスが崩れ、心臓はうまく機能しなくなる。

心筋の収縮に必要なエネルギーはアデノシン三磷酸(ATP)の加水分解によって供給されることは、Szent-Györgyiの研究以来、よく知られていることである。しかし、実際の筋収縮の際には ATP 減少が伴わず、他の高エネルギー磷酸化合物であるクレアチン磷酸の減少が観察されるのみであった。この事実の前に、筋肉収縮に必要なエネルギーは、ATP からではなく、クレアチン磷酸から供給されると考える研究者も出るほどであった。1962年、Davis 一派¹⁾は見事にこの謎を解いた。筋肉のクレアチンキナーゼを阻害する 2,4-dinitrofluorobenzene を用いることによって、クレアチン磷酸+ADP=クレアチン+ATP の反応が抑制

された筋肉においては、筋収縮に伴ってクレアチン磷酸の減少を起こすことなく、ATP が定量的に消費されることを示した。現在では、クレアチン磷酸プールは高エネルギー磷酸の貯蔵庫として位置付けられ、ミトコンドリアや解糖系によるエネルギー産生がうまく働かない場合に、クレアチン磷酸が ADP を再磷酸化して ATP を産生する役割を担っていると考えられている。

ここでは、『心筋虚血とその被護』という大きなテーマのもと、筆者らがラット灌流心臓で得た結果を紹介し、心筋の虚血障害と ATP およびクレアチン磷酸の動きについて注目し、クレアチン磷酸のほんとうの役割について、日ごろ私たちが空想していることを混じえながら考えてみたいと思う。したがって、私たちに与えられたテーマから外れた話になるかもしれないので、一般的な「虚血時の心筋エネルギー代謝」については他を参照していただきたい²⁻⁴⁾。

I 心筋虚血とその被護

冠血流量が減少して虚血になると、心筋は種々の程度に障害を受け、心臓機能が損なわれる。この虚血に

※ Energy metabolism in the ischemic myocardium: Possible explanation for rebound recovery of the creatine phosphate during reperfusion

* 旭川医科大学 薬理学教室

Key words: 虚血心筋, ATP, クレアチン磷酸, 再灌流
Kazuo Ichihara* and Yasushi Abiko*

* Department of Pharmacology, Asahikawa Medical College

よる心筋障害の程度を示す指標にはいろいろある。ラット灌流心臓を用いた実験系において、筆者らは一定時間虚血にしたのち、再灌流を施すことによって回復してくる心臓の機械的機能 (peak aortic pressure $\times$ heart rate) を指標にして、心筋の虚血障害の程度を判定した⁵⁾。すなわち、虚血障害が軽微なうちは、再灌流によって心機能はほぼ虚血前の状態まで回復するはずであり、虚血障害が重篤になってくると、再灌流しても心機能は回復してこなくなると考えられる。心臓の生体における本来の役割は、収縮—弛緩を繰り返すことによって血液を全身に送り出すポンプとして働くことにあるので、このポンプ機能を心筋障害の程度を示す指標として用いることが、最も適切であると考えられる。図1には、灌流心臓を20分間虚血にした後の再

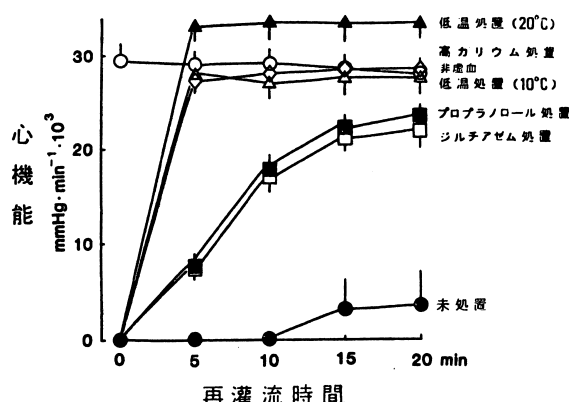


図1 虚血後再灌流による心機能の回復

Working heart 法で灌流しているラット心臓の後負荷を除去することによって虚血心臓を作製⁵⁾し、20分後に再灌流した (未処置)。虚血前あるいは虚血と同時に冷却しておいた灌流液 (低温処置) や 20 mM KCl を含む灌流液 (高カリウム処置)、あるいはプロプラノロール (10 mg/L) やジルチアゼム (10 mg/L) を含む灌流液に切り換えて同様の実験を行った。

灌流によって回復してくる心機能と、虚血にするが、同時に種々の処置を施しておいた心臓を同じように再灌流した時に回復してくる心機能を示してある。虚血に曝すと、その心臓は5分以内に心停止をきたすが、虚血時に何も処置をしていない時には、虚血後に再灌流をしても、心機能はほとんど回復しなかった。一方、外科領域において開心術時に用いられる心停止法と類似の条件、すなわち低温にしたり、高カリウム液で心臓を処置すると、虚血にしても、再灌流をすれば心機能はほぼ100%回復することがわかった。また、灌流

液に β -遮断薬であるプロプラノロールやカルシウム拮抗薬であるジルチアゼムなどの薬物を添加しておく、虚血後の再灌流による心機能回復は非常に良好であった。これらの実験結果は、低温や高カリウム処置、あるいは薬物処置によって、虚血時の障害から心筋は被護されることを示す。次に、このように心筋の虚血障害の軽い時、あるいは重篤な時に心筋の高エネルギー磷酸化合物—ATP とクレアチン磷酸—の量はどのように変化しているかを調べた。図2に心筋 ATP 含

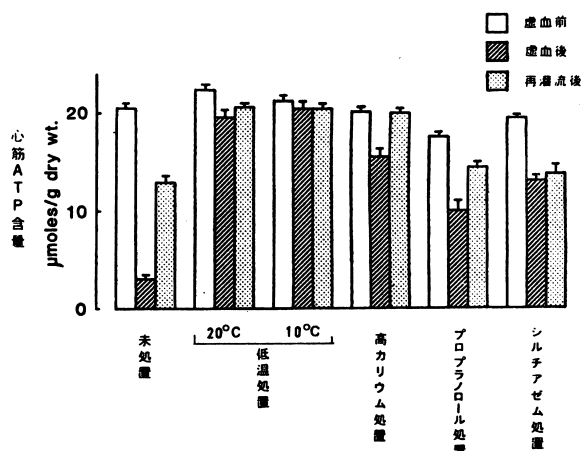


図2 虚血あるいは虚血後再灌流による心筋 ATP 含量の変化

量の変化を示してある。20分間の虚血によって心筋 ATP 含量は著明に減少した。再灌流をすると、減少していた ATP 含量は回復するが、その値は虚血前値の約60%にとどまった。一方、低温処置や高カリウム処置あるいは薬物処置を施した場合は、虚血による ATP 減少は抑制され、特に低温下では虚血になっているにもかかわらず、心筋 ATP 含量の減少がほとんど観察されなかった。また、いずれの場合でも、虚血後に再灌流した時の心筋 ATP 含量は未処置の再灌流後の含量よりも高い値を示した。虚血後再灌流時の心機能の回復を、虚血前の心機能を100として表した回復率、および虚血前値を100として虚血時の心筋 ATP がどのくらい残っているかを計算し、その結果を図3に示してある。図から明らかなように、虚血時に心筋 ATP が残っていればいるほど、心機能は、その後の再灌流によって良好に回復してくる。すなわち、心筋を虚血障害から被護するということは、虚血時の ATP 減少をいかに防ぐかということと密接に関係している

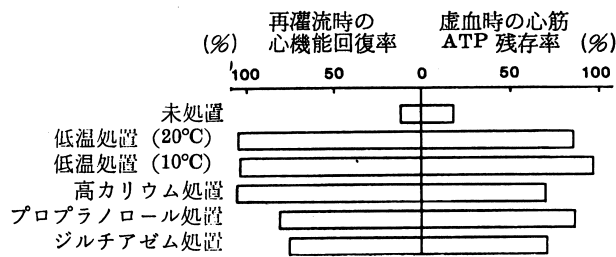


図 3 虚血時の組織 ATP 残存率と再灌流後の心機能回復率
虚血時に心筋組織 ATP がたくさん残っていればいるほど、再灌流による心機能回復は良好である。

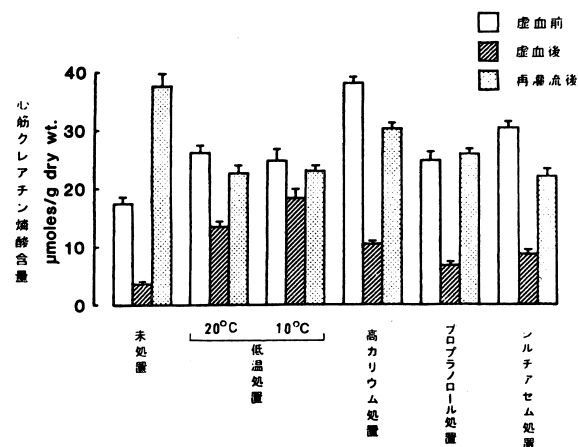


図 4 虚血あるいは虚血後再灌流による心筋クレアチン磷酸含量の変化

ことを示唆する。

図 4 にはクレアチン磷酸含量の変化を示してある。心筋クレアチン磷酸含量も ATP 含量と同様、虚血によって著しく低下した。一方、虚血後に再灌流すると、心機能、ATP の回復は非常に悪かったにもかかわらず、心筋クレアチン磷酸含量は虚血前値の約 2 倍に増加した。低温処置、高カリウム処置あるいは薬物処置単独でも心筋クレアチン磷酸含量は増加した。虚血にすると、種々の処置をしておいてもクレアチン磷酸含量は減少したが、虚血20分後の含量は未処置群の値と比べると高値を示した。虚血後再灌流によって、いずれの場合も心筋クレアチン磷酸含量は回復し、未処置群の虚血前値を超えた。しかし、未処置群の再灌流後の心筋クレアチン磷酸含量にはおよばなかった。この実験結果は筆者らを非常に混乱させた。何も処置をしなかった心臓のほうが、虚血後の再灌流によって、エネルギー貯蔵庫としてのクレアチン磷酸含量が多くなる。しかし、心機能は回復しない。この不可解なクレアチン磷酸の動きは多くの研究者が経験している⁶⁻⁸⁾。

この現象に対して、説明を試みようとするのが、この小文の真の目的である。

II 虚血心筋の不可逆的障害

虚血時間が短いうちは、再灌流によって心臓はその機能を回復してくるが、虚血時間が長くなってくると、再灌流をしても、次第に心臓はその機能を回復することができなくなってくる。そして、最終的には死に至る。これを「心筋は虚血によって不可逆的な障害を受けた」と言う。虚血心筋が不可逆的な障害を受ける原因については議論の多いところである。乳酸や脂肪酸の蓄積などもその一つと考えられるが、ATP が減少することも大きな要因である。ATP 減少に関しては二つの意見がある。一つは虚血障害がミトコンドリアにもおよんで（ミトコンドリア内のカルシウム蓄積など）ATP 産生系そのものが働かなくなるために、再灌流しても ATP が回復してこないという考えである⁹⁾。他の一つは、いわゆるアデニンヌクレオチド流出説⁷⁾¹⁰⁾で、虚血時に分解した ATP が更に分解してアデノシンやヒポキサンチンになり、心筋細胞から流出してしまうためにアデニンヌクレオチド総量(ATP + ADP + AMP) が減少してしまうという考え方である。このような時、再灌流によりミトコンドリアが好氣的に高エネルギー磷酸を産生しても、それを受け取る母体 (ADP や AMP) が少ないために ATP の量が増加してこない。いずれにしても、再灌流時に ATP が少ないために、心機能は回復せず、不可逆的障害を受けるに至るという点では一致している。虚血後再灌流時に心機能および ATP の回復なしに、クレアチン磷酸は良好に回復することから、Vary ら⁷⁾や筆者ら⁵⁾は後者の考え方を支持している。すなわち、この時点では、ミトコンドリア等のエネルギー産生系は障害されていないので、産生されたエネルギーは残存している少量のアデニンヌクレオチド (ADP) に移され ATP が産生される。この ATP はただちに、高エネルギー磷酸をクレアチンに移し、クレアチン磷酸を産生する。アデニンヌクレオチド総量が減っていても、その代謝回転を早めることにより、クレアチン磷酸を回復させることはできる。しかし、いつまでたっても ATP の量自体は回復しないので、エネルギー消費系（たとえば筋肉収縮）は産生されるエネルギーを使えず、不可

逆的障害を受けるに至ると考えるのである。筋肉が収縮するためにはある一定量以上の ATP がミオシンに結合する必要があるが、少量の ATP でも代謝回転さえ早くなればよいというものではない。筆者らは虚血時間が長くなった時のミトコンドリアの障害を否定してはいない。しかし、少なくとも再灌流によって心機能が回復してこなくなるような時にでも、まだミトコンドリアは充分にエネルギーを産生する能力を有すると信じている。

Ⅲ クレアチン磷酸プールはエネルギー貯蔵庫か？

Olson ら¹¹⁾が心筋のエネルギー代謝系を、エネルギー産生系、保存系、利用系に分けているように、クレアチン磷酸プールが不安定ながらもエネルギー保存系であるとする考えが一般的である。しかし、心臓は休むことなく収縮—弛緩を繰り返しているのだから、心筋は絶えずエネルギーを必要としている。心筋の ATP 消費速度は約 $1 \mu\text{mole/g/sec}$ であるから、心筋クレアチン磷酸が $5 \sim 10 \mu\text{moles/g wet weight}$ あるとしても、エネルギー産生が全くなくなった場合、数秒から十数秒しか ADP を再磷酸化し得ない。これでクレアチン磷酸プールはほんとうにエネルギー貯蔵庫と言えるのであろうか？ クレアチン磷酸は筋肉細胞、少なくとも心筋細胞においては、何かもっと大切な役割を担っているのではないだろうか。確かに、数秒から十数秒の時間があれば他の代償機構が働きだすかもしれない。たとえば、冠動脈狭窄の1分30秒後には心筋のグリコーゲン分解反応は最大に達している¹²⁾。

クレアチンキナーゼにはアイソザイムがあり、ミトコンドリア内と、細胞質内に局在している¹³⁾¹⁴⁾。Jacobs ら¹⁵⁾、Saks ら¹⁶⁾はミトコンドリアに局在するクレアチンキナーゼは呼吸鎖によって産生された ATP の高エネルギー磷酸をクレアチンに移す役目を担っており、その結果生じたクレアチン磷酸はミトコンドリア外膜を通して細胞質に出て、収縮蛋白などのエネルギー消費系に来て、細胞質に局在するクレアチンキナーゼによってその高エネルギー磷酸が ADP に移され、ATP が再合成されると言う。この ATP がはじめて収縮などに利用される。この考えは、ATP はミトコンドリア膜を通過しないが、クレアチン磷酸は通

ることができるという事実¹⁶⁾によっても支持される。すなわち、クレアチン磷酸は単なるエネルギー貯蔵庫ではなく、エネルギーを産生の中から消費の場へと、伝達（運搬）する役目を担っていると考えられる（図5）。Gercken ら¹⁷⁾はクレアチン—クレアチン磷酸系

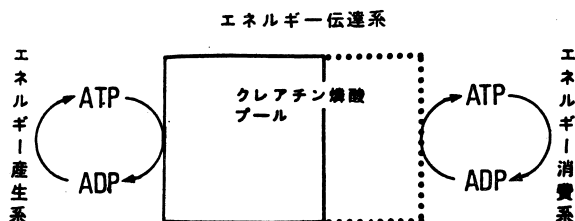


図5 心筋クレアチン磷酸プールの役割

クレアチン磷酸はエネルギー産生系で産生される高エネルギー磷酸を消費系まで運ぶ役目をする。実線で囲まれた部分は実際にクレアチン磷酸として測定される部分で、点線で囲まれた部分は代謝回転が速いためにクレアチン磷酸として測定されない部分を示す。

をエネルギー保存系（Conservation）¹¹⁾ と呼ばずにエネルギー伝達系（Transfer）と記述している。筆者らもミトコンドリアや解糖系で産生された ATP はエネルギー消費系で、直接利用されるのではなく、必ず一度、クレアチン磷酸に置き換わって、エネルギーを必要としている。そのすぐ傍で再び ATP に変換されて利用されているのではないかと考えている。図5において、実線で囲まれた部分と、点線で囲まれた部分を合わせたものが全クレアチン磷酸プールの大きさである。しかし、実際に生化学的にクレアチン磷酸含量を測定した場合、エネルギー消費系と coupling した部位（図5の点線で囲まれた部分）では、クレアチン磷酸が絶えず分解して ATP を再生しているために、クレアチン磷酸として測定されず、実線の部分のみがクレアチン磷酸として実測される。したがって、見かけ上のクレアチン磷酸プールの大きさは、実線で囲まれた大きさになり、この状態で平衡になっていると考えられる。ここではクレアチンも含めたクレアチン—クレアチン磷酸プールにまで言及してはいないので、点線で囲まれた部分が心筋のクレアチン含量を直接示すものではない。

Ⅳ クレアチン磷酸プールの変化

前節で述べた仮定に基づくと、もし心仕事量が増加してエネルギー需要が高まると、消費系での ATP の

代謝回転が速くなり、クレアチン磷酸はもっと分解して ATP を再生しなくてはならなくなる。したがって、クレアチン磷酸の全プールに対して点線で囲まれた部分が大きくなる。しかし、結局はエネルギー産生系も促進されるので、ある一定のところで平衡になる。この過程を図6に示す。図中、{ } 内は平衡に達するまでの中間状態を示している。逆に、エネルギー産生はそのままで、心仕事量が減少すると、消費系における ATP の代謝回転は低下するのでクレアチン磷酸の分解量も減り、この場合は実線で囲まれた部分が大きくなる。この時も最終的にはエネルギー産生も抑えられ、クレアチン磷酸が多いところで平衡に達する。以上のように考えると、図4で示される心筋クレアチン磷酸含量の変化が、次のように見事に説明される。未処置

の虚血前の灌流ラット心臓は working heart 法で灌流されており、心仕事量は大きい。それに比較して虚血後再灌流時の心機能は8例中1例がわずかに回復したのみであるので、ほとんどの心臓は再灌流をしても仕事をしていない。この時、Ⅲ節で述べたように、ミトコンドリア機能は障害されていないとすると、クレアチン磷酸含量は虚血前値よりも増加する。低温処置や高カリウム処置あるいは薬物処置は、この処置だけで、いずれも心機能を低下あるいは停止させるので、心仕事量が減少し、クレアチン磷酸含量は増加する。虚血後再灌流時に、種々の処置を施しておいたほうのクレアチン磷酸含量が、未処置のそれより低いのは、処置群のほうは心機能が回復して心仕事量が増加しているからである。この推論が正しいとすると、エネルギー

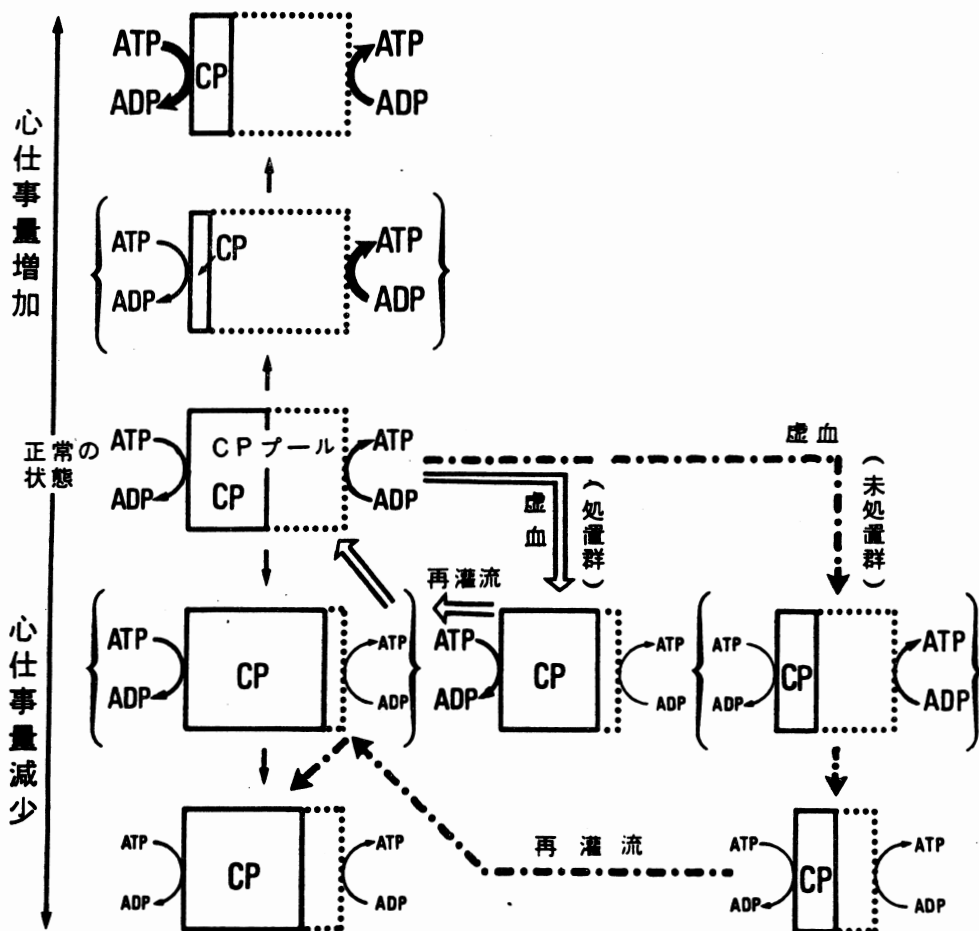


図6 心筋クレアチン磷酸プールの大きさの変化

CP プールの左側のエネルギー産生系で ATP から高エネルギー磷酸を伝達されクレアチン磷酸が産生される。CP プールの右側で高エネルギー磷酸が ADP に移り、ATP を再生する。心仕事量が増加すれば消費系の ATP 代謝回転が速まりクレアチン磷酸の分解する量も増え、見かけ上の CP プール(実線部分)は減少する。逆に、心仕事量が減少すれば、消費系の ATP 代謝回転は遅くなり、クレアチン磷酸分解量が減少して、見かけ上の CP プールは増加する。ATP と ADP の文字の大きさ、および矢印の太さで代謝回転の速さを表す。虚血時の CP プールの変化を、未処置群(---→)と処置群(⇒)に分けて示す。{ } 内は平衡に達するまでの中間状態を示す。詳しくは本文参照。

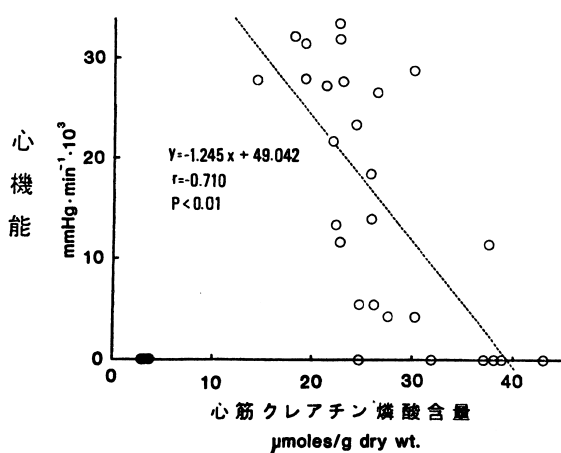


図7 灌流ラット心臓の心機能と心筋クレアチン磷酸含量の関係

○：好气的条件 ●：虚血時

回帰直線の計算に虚血時の値は含まれていない。

産生機構に異常がない限り、クレアチン磷酸の見かけ上のプールの大きさ（すなわち、組織クレアチン磷酸含量，図6の実線部分）は心仕事量（心機能）に依存するはずである。図7に灌流ラット心臓の心機能と心筋クレアチン磷酸含量の相関性を調べた結果を示してある。両者の間には有意（ $p < 0.01$ ）の相関性が認められた。すなわち、心仕事量が増大してエネルギー消費系におけるATPの代謝回転が速くなるほど、見かけのクレアチン磷酸プールの大きさは小さくなることを示す。また、クレアチン磷酸プールが取り得る最大の大きさは、式から $39.4 \mu\text{moles/g dry weight}$ と計算される。筆者らは灌流ラット心臓を用いた *in vitro* の系における実験結果から上記の議論を進めてきたが、この考えは *in vivo* の系にも拡大できると思われる。Okamura ら⁸⁾ はイヌ心臓の冠動脈前下行枝を40分間閉塞し、その後閉塞を解除し再灌流15分後の心筋ATP含量と心筋クレアチン磷酸含量を測定している。彼らによると、再灌流15分後の心臓において、非虚血部の心筋ATP含量は虚血部のそれより高い値を示したが、非虚血部の心筋クレアチン磷酸含量は虚血部のそれより低かったという。これは虚血部心筋は再灌流してもエネルギー消費系のATP含量が低く、その機能は回復しない（心筋は仕事をしていない）のでクレアチン磷酸含量が高く、非虚血部では心筋は収縮を続けており、仕事をしているためにクレアチン磷酸含量は低いと考えられ、筆者らの推論は *in vivo* の系でも矛盾が

ない。

ここで一つ問題となるのは、虚血による心機能停止の場合である。この時、心臓はほとんど仕事をしていないので、上記の論法でいくと、心筋クレアチン磷酸含量は増加しているはずである。しかし、言うまでもなく虚血時の心筋クレアチン磷酸含量は著明に減少する。図7の左下隅に●で虚血時の心機能とクレアチン磷酸含量の関係を示す。虚血になると心筋は好气的なエネルギー産生を行うことができないので、エネルギー産生系からの高エネルギー磷酸の供給ができなくなり、見かけ上のクレアチン磷酸プール（図6、実線部分）は小さくなる。しかし、心臓は仕事（収縮）を続けているので、ADP再磷酸化のために、消費系におけるクレアチン磷酸分解は継続している。虚血に陥った心筋は種々の代償機構を働かせて、心筋エネルギー需要を抑制しようとする。たとえば、虚血時に増加する水素イオンは心収縮力を低下させる¹⁸⁾。したがって、最終的にはエネルギー消費系のATPの代謝回転も低下してクレアチン磷酸の分解も少なくなり（点線部分の縮小）、全体のクレアチン磷酸プールは小さくなって平衡に達する。しかし、重篤な虚血が長時間続くと、エネルギー供給はますます減少し、クレアチン磷酸プールも小さくなり、最後には心停止に至る。以上述べたように、たとえば虚血時のようにエネルギー産生系に障害がある場合は、心筋クレアチン磷酸含量と心仕事量の間に相関性はなくなる。また、ADPの再磷酸化が低下してくるのでATP量は減少する。この時、ADPが更に分解してAMP→アデノシン→イノシン→ヒポキサンチンになると磷酸がはずれたヌクレオシドは、III節で述べたように細胞外へ流出する。この流出が高じると、再灌流した時、ミトコンドリアがエネルギーを産生してクレアチン磷酸含量が増加しても、エネルギー消費系のADP量が少ないために、ATP量は増加せず、筋肉はATP不足のために収縮することができない。筆者らの実験においても、何も処置をしないで虚血にした場合は、再灌流によってエネルギー産生系が働きクレアチン磷酸含量が増加しても、消費系でADPが不足しているため、ATPが再生されず心機能は回復しなかった（図6、一→）。一方、低温処置や高カリウム処置、あるいは薬物処置をしておいた時は、アデニンヌクレオチド流出が防がれたた

めに消費系の働きも再開して、エネルギーを心筋収縮に供給することができ、心機能は回復し、“正常の状態”にもどる(図6, $\Rightarrow$)。このように考えると、心筋のエネルギー産生と消費のいろいろの状態においてクレアチン磷酸含量の動きは矛盾なく説明できる。

お わ り に

以上述べてきたような議論はクレアチン磷酸プールをエネルギー保存系と考えても成り立つ。また、筆者らの乏しい実験データだけで論ずることができる問題でないことも、読者の批判に耐えるだけの議論になっていないこともよく承知している。ただ、ここでは私たちが日ごろ抱いている単純な疑問に対し、先人の知恵を借りて説明を試みようとしただけである。心筋エネルギー代謝のなかで、ATP とクレアチン磷酸の動きについては100%理解されていると信じていたが、細胞内の細かい働き、役割についてはまだまだ詳細な研究が必要であることを、筆者ら自身、痛感した。

文 献

- 1) Cain D. F., Infante A. A. and Davis R. E. : Chemistry of muscle contraction. Adenosine triphosphate and phosphorylcreatine as energy supplies for single contraction of working muscle. *Nature* **196** : 214-217, 1962.
- 2) 柴田宣彦 : 急性冠循環障害時の心筋エネルギー代謝. 総合臨牀 **22** : 693-705, 1973.
- 3) 今井昭一 : 心筋虚血とエネルギー代謝 — 脂肪酸の役割 —. 循環器科 **14** : 359-365, 1983.
- 4) 市原和夫, 安孫子保 : 虚血時の心筋代謝. 治療学 **10** : 805-812, 1983.
- 5) Ichihara K. and Abiko Y. : Effects of diltiazem and propranolol on irreversibility of ischemic cardiac function and metabolism in the isolated perfused rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **5** : 745-751, 1983.
- 6) Hearse D. J., Stewart D. A. and Chain E. B. : Recovery from cardiac bypass and elective cardiac arrest. The metabolic consequences of various cardioplegic procedures in the isolated rat heart. *Circ. Res.* **35** : 448-457, 1974.
- 7) Vary T. C., Angelakos E. T. and Schaffer S. W. : Relationship between adenine nucleotide metabolism and irreversible ischemic tissue damage in isolated perfused rat heart. *Circ. Res.* **45** : 218-225, 1979.
- 8) Okamura T., Sunamori M. and Suzuki A. : Protective effect of lidocaine in reperfused ischemic myocardium. *Jpn. Circ. J.* **46** : 657-662, 1982.
- 9) Jennings R. B. and Ganote C. E. : Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ. Res.* **34, 35** (Suppl. III) : 156-172, 1974.
- 10) Reibel D. K. and Rovetto M. J. : Myocardial adenosine salvage rates and restoration of ATP content following ischemia. *Am. J. Physiol.* **237** : H247-H252, 1979.
- 11) Olson R. E. : Metabolic interventions in the treatment of infarcting myocardium. *Circulation* **39, 40** (Suppl. IV) : 195-201, 1969.
- 12) Ichihara K. and Abiko Y. : Difference between endocardial and epicardial utilization of glycogen in the ischemic heart. *Am. J. Physiol.* **229** : 1585-1589, 1975.
- 13) Gudbjarnason S., Mathes P. and Ravens K. G. : Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in heart muscle. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **1** : 325-339, 1970.
- 14) Sobel B. E., Shell W. E. and Klein M. S. : An isoenzyme of creatine phosphokinase associated with rabbit heart mitochondria. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **4** : 367-380, 1972.
- 15) Jacobus W. E. and Lehninger A. L. : Creatine kinase of rat heart mitochondria. Coupling of creatine phosphorylation to electron transport. *J. Biol. Chem.* **248** : 4803-4810, 1973.
- 16) Saks V. A., Chernousova G. B., Voronkov Iu. I., Smirnov V. N. and Chazov E. I. : Study of energy transport mechanism in myocardial cells. *Circ. Res.* **34, 35** (Suppl. III) : 138-149, 1974.
- 17) Gercken G. and Schlette U. : Metabolite status of the heart in acute insufficiency due to 1-fluoro-2, 4-dinitrobenzene. *Experientia* **24** : 17-19, 1968.
- 18) Katz A. M. : Effects of ischemia on the contractile process of heart muscle. *Am. J. Cardiol.* **32** : 456-460, 1973.