

AMCoR

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

治療学 (1983.06) 10巻6号:805～812.

虚血時の心筋代謝

市原和夫、安孫子保



虚血時の心筋代謝

市原 和夫
安孫子 保

<KEY WORDS>

虚血心筋
糖質代謝
脂肪酸代謝
アミノ酸代謝

Myocardial Metabolism during Ischemia

K. Ichihara(講師), Y. Abiko(教授): 旭川医科大学薬理学

●はじめに

心臓が全身に血液を送り出すというポンプ機能を全うするためには、心筋が絶えず、規則正しく、収縮と弛緩を繰り返していなければならない。心筋も骨格筋と同様にミオシンとアクチンのslidingにより収縮が起こるが、この時、ATPの加水分解によって得られる化学エネルギーが必要である。したがって、心筋がその収縮のために消費するエネルギーは莫大なものとなる。幸いなことに心筋はミトコンドリアを多く含み、TCA回路や電子伝達系の発達した臓器であるので、糖質や脂肪酸、時にはアミノ酸などを基質として、好氣的代謝により効率よくエネルギー(ATP)を産生することができる(図1)。しかし、冠動脈に何らかの障害が起こって心筋に対する血液(酸素)の供給が不足すると、心筋は好氣的なエネルギー産生を行うことができなくなる。その結果、心臓機能はいろいろな影響を受ける。虚血によって起こる多様な心筋代謝変化のうち、本稿では特に、エネルギー供給基質である糖質、脂肪酸、アミノ

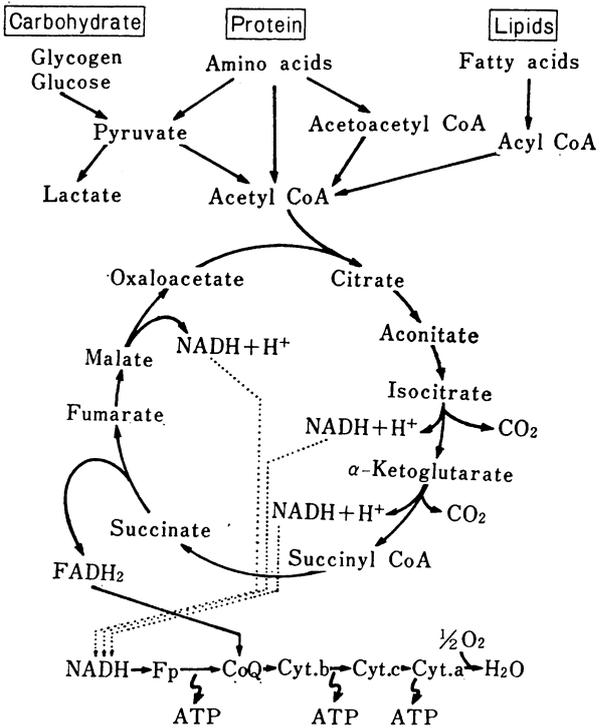


図1 エネルギー産生経路

糖質、アミノ酸、脂肪酸から acetyl CoA が産生され TCA 回路に入り、最終的に電子伝達系によって ATP が産生される。

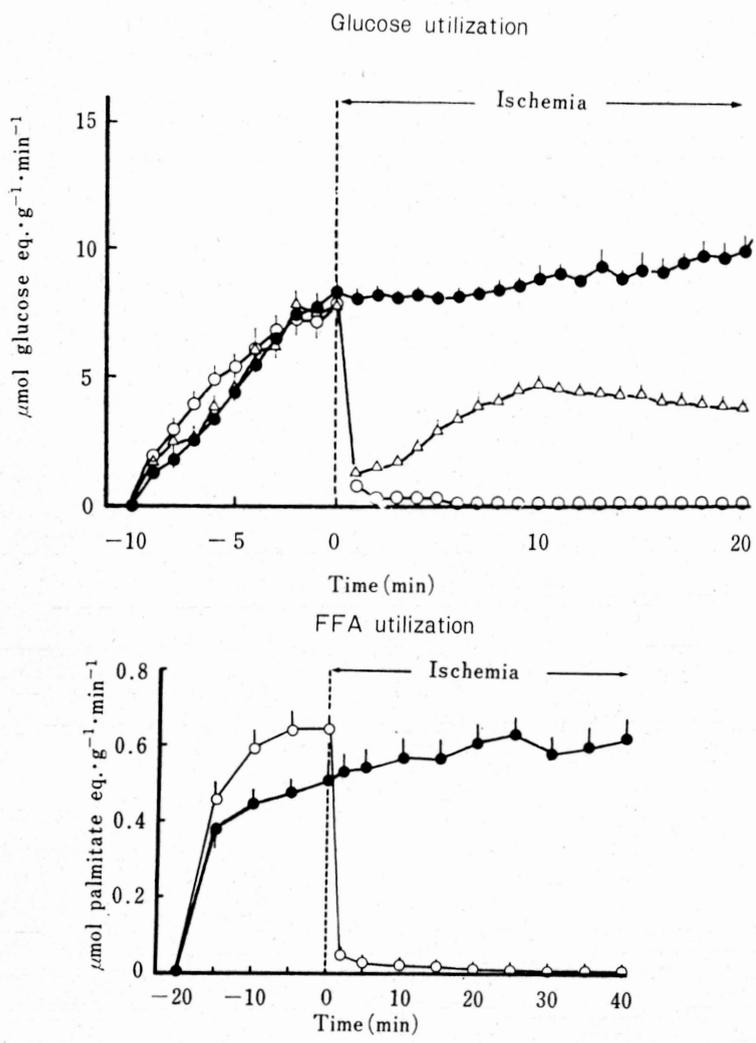


図 2 心筋の glucose および脂肪酸利用速度

Working heart 法による灌流ラット心臓を用い 0 min に後負荷を調節して冠流量を約 0.5ml/min (Δ), またはそれ以下 (○) にして虚血心筋を作製し, 非虚血心筋 (●) と比較した。上段には ^3H -glucose で測定した glucose 利用速度, 下段には ^{14}C -palmitate で測定した脂肪酸利用速度を示す。

酸の代謝変化に焦点をあて、本特集のテーマである心筋保護についても考えながら論を進めたいと思う。

●虚血時の糖質代謝

心筋に対する酸素の供給が不足すると、心筋収縮のためのエネルギーが不足し、嫌氣的糖代謝を活性化して不足したエネルギーを補おうとする代償機構が働く¹⁾。確かに虚血心筋では glycogen 含量が低下し、乳酸が心筋組織に蓄積してくる²⁾。

一般に、虚血時には心筋 glycogen phosphorylase 活性, phosphofructokinase (PFK) 活性が上昇して解糖経路は促進していると信じられている。これは事実であろうか？放射能で標識された glucose を用いて灌流ラット心臓の解糖系の速度を測定すると、驚いたことに、虚血に曝されても心筋解糖経路は促進されず、逆に解糖速度は低下することが観察された³⁾。筆者が行った実験結果を図 2 の上段に示す。この結果を見ると、虚血によって酸素不足をきたした心筋は解糖系亢進により嫌氣的

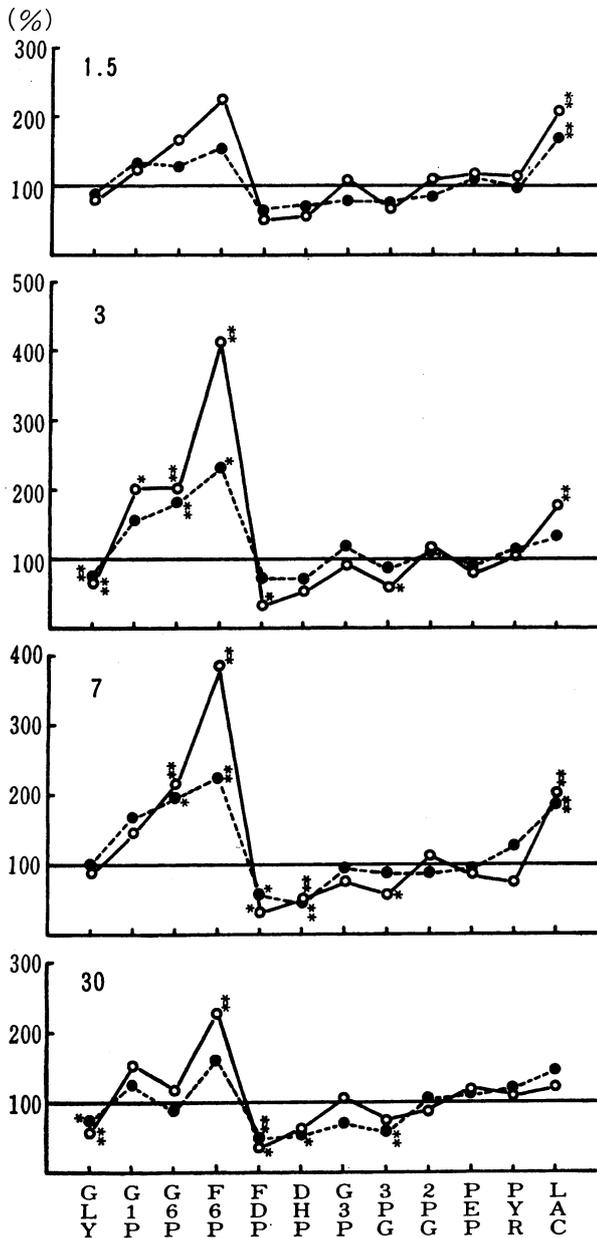


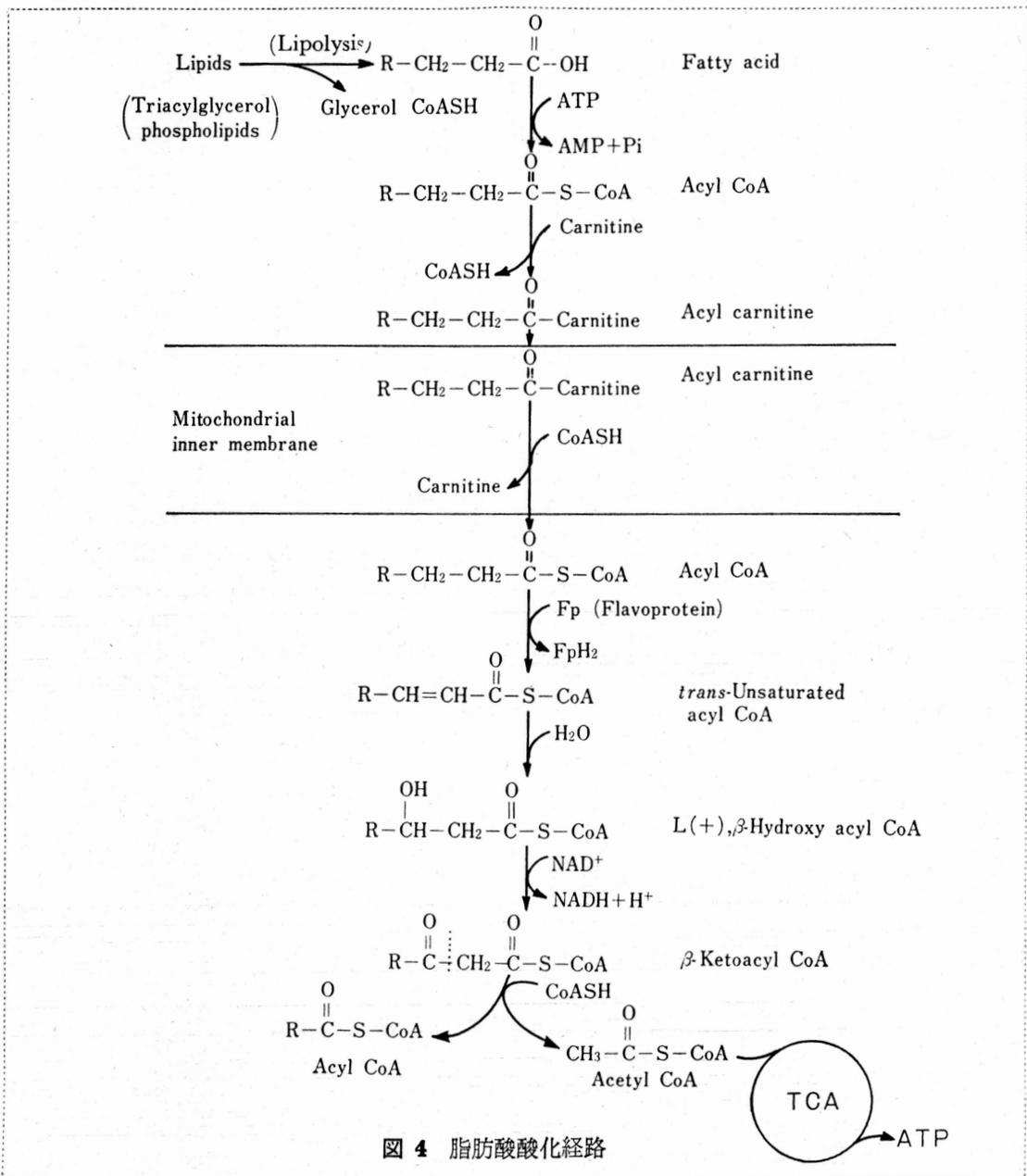
図3 心筋解糖系中間体濃度に及ぼす虚血の影響⁶⁾

イヌ心臓の左冠動脈前下行枝の分枝を結紮して虚血を作製し、虚血、1.5, 3, 7, 30分後に心筋を切り出して解糖系中間体濃度を測定した。非虚血心筋における値を100として中間体濃度の変化を心筋内膜層(○)と外膜層(●)に分けて示した。
* $p < 0.05$; † $p > 0.01$, 非虚血心筋の値と比較した。

に収縮エネルギーを獲得することができるという考えは疑わしく思える。灌流ラット心臓における虚血心筋解糖系の抑制は glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenaseの段階における抑制であるという³⁾。一方、最近の大動物を用いた *in vivo* の実

験でも虚血時の心筋解糖経路は抑制されているという報告が相次いでなされており⁴⁻⁶⁾、この場合、解糖系の重要な律速酵素である PFK の段階での抑制であるという。Opie⁴⁾は虚血による解糖経路の促進があるとしても、それは虚血開始1分以内に起こり、それ以後は抑制されると論じている。筆者ら⁶⁾がイヌ心筋で得た解糖系に及ぼす虚血の影響に関するクロスオーバー解析の結果を図3に示す。冠動脈結紮1分半後にはすでに、hexose monophosphates (G1P, G6P, F6P) レベルが上昇し、fructose 1, 6-diphosphate (FDP) レベルが減少している。これは F6P→FDP の反応を触媒する酵素である PFK の段階で解糖経路が抑制されていることを意味する。筆者らは同時に、無酸素状態(アノキシア)類似の条件下でも解糖系中間体含量を測定し、クロスオーバー解析を行ったが、その時は hexose monophosphates レベルが減少し、FDP レベルが上昇するという PFK の活性化を示す結果が得られた⁶⁾。すなわち、アノキシア時には心筋解糖系は促進されるが、虚血時のそれは促進されないということが示唆された。これはアノキシア時の心筋代謝変化と虚血時の心筋代謝変化は異なるという好例であろう。

エネルギーを必要としている虚血心筋で、なぜ解糖系は抑制されるのであろうか? 血流量は充分あるが、血液の酸素分圧の低いハイポキシアやアノキシアとは異なり、冠血流量の非常に少ない心筋虚血部では、嫌氣的解糖系の最終産物である乳酸を心筋外に排除することができなくなり、心筋組織に乳酸が蓄積する。すると lactate dehydrogenase の触媒する pyruvate + NADH + H⁺ → lactate + NAD⁺ の反応が進まなくなって、心筋は還元状態になり解糖系は抑制される。また、虚血心筋では水素イオンや二酸化炭素が蓄積し、心筋 pH は低下する。この pH 低下は解糖系の PFK を抑制することが知られている⁷⁾。このように、血流量の少ない虚血心筋においては種々の代謝産物が蓄積する。これらのあるものは心筋に障害を与えることも予想される。したがって、代謝産物の異常な蓄積を防ぐためには解糖経路も抑制されるほうが生体にとっては合目的なのかもしれない。



●虚血時の脂肪酸代謝

心筋への酸素供給が充分に行われている時、心筋は主に脂肪酸を酸化して acetyl CoA を得て好氣的にエネルギーを産生している(図 4)。したがって、虚血になって酸素の供給が途絶えると電子伝達系と TCA 回路が停止して脂肪酸はエネルギー供給基質として使用されなくなる。palmitate の炭素を放射能で標識しておいて、心筋によって利用される脂肪酸の量を測定した結果を図 2 の下段に示してある。この図は虚血開始直後から心筋

は脂肪酸を基質として利用することができなくなること示す⁸⁾。開心術時の心筋保護液に基質として glucose や脂肪酸を添加する試みがあるが、図 2 はそのような方法に疑問を投げかけるかもしれない。虚血心筋が脂肪酸を利用できなくなると、ミトコンドリア内や細胞質内に脂肪酸代謝中間体である acyl CoA や acyl carnitine が蓄積してくる(図 4)。これらの脂肪酸テストル、特に long chain acyl CoA や long chain acyl carnitine はミトコンドリアの呼吸機能を抑制したり、種々の障

害を心筋細胞に与えることが、主に *in vitro* の実験で確かめられている⁹⁾。一部の研究者は、長鎖脂肪酸エステルの構造が石鹼と類似していることに着目して、虚血心筋細胞内に蓄積する脂肪酸エステルが石鹼のように働いて細胞構造を破壊するのではないかと考え、この現象を long chain acyl CoA や long chain acyl carnitine による nonspecific detergent-like effect と名付けた。そして、彼らは正にこの長鎖脂肪酸エステルの蓄積こそが、虚血心筋細胞に不可逆性の障害をもたらす原因であると提唱した¹⁰⁾。ほんとうに long chain acyl CoA や long chain acyl carnitine は虚血心筋障害を起こすのであろうか？ この考えを強く支持する一人である Neely と筆者が行った興味ある実験について詳しく述べる。摘出ラット心臓を working heart 法で灌流すると、心臓のポンプとしての機能を評価することができる（実際には大動脈圧に心拍数を乗じた値を指標とした）。虚血にすると最終的に心臓のポンプ機能は停止するが、再灌流することにより停止していた心臓は再び拍動を開始する。しかし、ある一定時間以上虚血状態が続くともはや再灌流しても心機能は回復しなくなる。この心臓本来の機能であるポンプとしての働きの回復程度によって虚血心筋の障害程度を判定し、再灌流で心機能が回復しない場合、心筋は虚血により不可逆的障害を受けたと定義しておく。このような時、虚血心筋内の長鎖脂肪酸エステル、すなわち long chain acyl CoA, long chain acyl carnitine 含量を測定すると、それらは確かに増加していた。一方、虚血開始直前に心筋を高カリウム液や低温で処置する（これらは開心術時に心筋保護法として用いられる）と、虚血時間が長くなっても再灌流により心臓のポンプ機能は正常レベルまで回復した。上記の定義によるとこの虚血心筋は不可逆性の障害を受けていないことになり、虚血心筋内の long chain acyl CoA や long chain acyl carnitine 量は増加していないことになる。しかし、予想は完全にくつがえされた。虚血後再灌流によって心臓機能が完全に回復する場合でも虚血心筋内には long chain acyl CoA や long chain acyl carnitine が蓄積していたので

ある¹¹⁾。種々の条件下での虚血心筋の long chain acyl CoA および long chain acyl carnitine の各含量と、再灌流後の心臓ポンプ機能の関係を図 5 に示す。図 5 は不可逆性障害が起こっていても long chain acyl CoA や long chain acyl carnitine が蓄積することもあるし、逆に long chain acyl CoA や long chain acyl carnitine が蓄積していても不可逆性障害が起こりうることを示す。すなわち、両者の間に相関性は認められなかった。この実験結果だけからみると、虚血時の長鎖脂肪酸エステルの蓄積は心筋不可逆性障害の少なくとも主因ではないということになる。

心筋細胞膜にも多量の phospholipase が存在し、この酵素は虚血によって活性化される¹²⁾。したがって、虚血時には心筋細胞膜の phospholipid 含量は減少し、組織に lysophosphatide が遊離してくる。この lysophosphatide のようなリン脂質が虚血時の心筋障害に重要な役割を果たしているという考えがあるが¹²⁾、筆者らの長鎖脂肪酸エステルと心筋の不可逆的障害についての実験は、細胞膜構成成分であるリン脂質等の影響についてまで言及するものではない。

●虚血時のアミノ酸代謝

正常時の心筋収縮のためにアミノ酸がエネルギー供給基質として貢献しているとは思われないが、絶食などの非常時には、心筋はアミノ酸をも燃料としてエネルギーを得ようとする。筆者ら¹³⁾もアミノ酸の一つである leucine が心筋収縮を維持するためのエネルギー源として、利用されることを観察している。アミノ酸にしても、その種類によって入口は異なるが、やはり TCA 回路に入って好氣的にエネルギーを産生することになる。虚血時のアミノ酸代謝についての報告はあまり多くないが、Morgan ら¹⁴⁾は虚血にすると心筋の蛋白質分解速度は遅くなることを報告している。これは多分、脂肪酸酸化と同様に虚血になると TCA 回路や電子伝達系が停止するためにアミノ酸が基質として利用されなくなって蓄積し、その結果ある種のアミノ酸 (leucine のような branched chain amino acids か?) が蛋白質分解反応

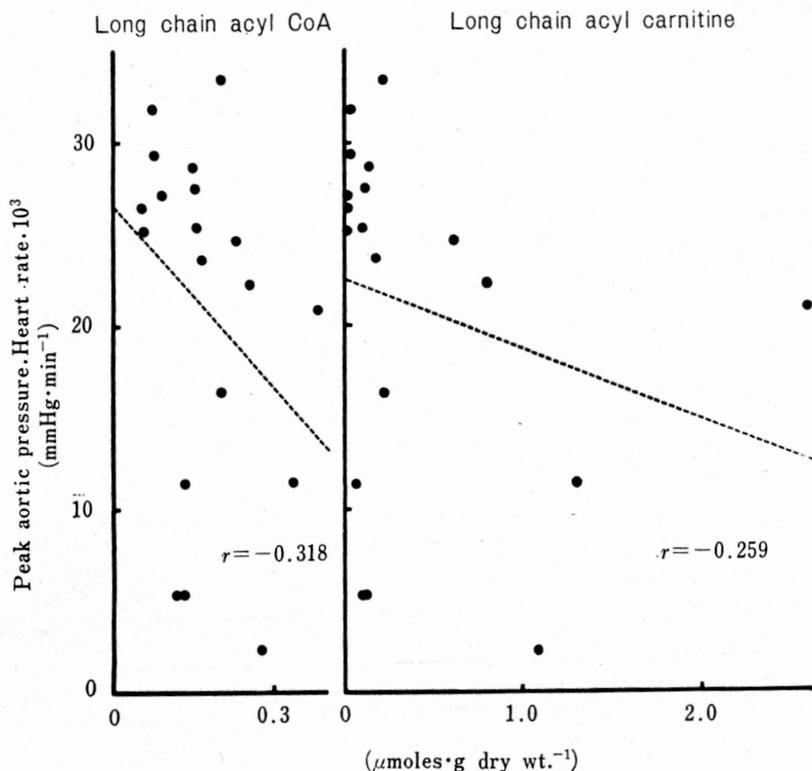


図5 虚血時の長鎖脂肪酸エステルの濃度と再灌流時の心臓機能の関係

Working heart 法によるラット灌流心臓を種々の条件で虚血にし、虚血心筋の long chain acyl CoA と long chain acyl carnitine 濃度を測定した。同一条件で虚血にした心臓を再灌流した時に回復してくる心臓のポンプ機能と長鎖脂肪酸エステル濃度の間に相関性は認められない。

を抑制する (feed back inhibition) ものと考えられる。一方では、虚血時には細胞内のリソゾームが破裂して各種の蛋白質分解酵素が細胞質中に放出されることが知られている¹⁵⁾。虚血が長引くと心筋組織は最終的に壊死に陥る。このような時、リソゾーム由来の蛋白分解酵素が心筋壊死に関与しているか否か、あるいは心筋組織が虚血によって変性、壊死状態へと移行していく過程の中で蛋白質、アミノ酸代謝がどのように変化し、関係しているのかについては非常に興味を持たれるところである。

●虚血時の心筋 pH

虚血領域の心筋組織では水素イオン濃度が高まり、組織 pH は低下する¹⁶⁾。Katz¹⁷⁾ の言うように、確かに虚血初期においては、増加した水素イ

オンがトロポニンのカルシウムイオン結合部位でカルシウムイオンと競合して心筋収縮力を低下させ、心筋のエネルギー需要と供給のアンバランスを改善するのかもしれない。しかし、アチドージスが長びくと心筋組織に種々の障害をもたらすと思われる。pHの低下は前述したような虚血時の心筋解糖系の抑制や、リソゾーム中の蛋白分解酵素の活性化などを引き起こす。βアドレナリン受容体遮断薬やある種のカルシウム拮抗薬が、この虚血時の心筋 pH の低下を抑制するので^{16,18-21)}、薬剤による心筋保護法も将来、有用な手段になるかもしれない。

これまで、虚血による心筋 pH 低下の原因は嫌氣的解糖系亢進による乳酸産生の増加と冠血流量減少によって産生された乳酸が wash-out されずに組織に蓄積することであると信じられてきた。

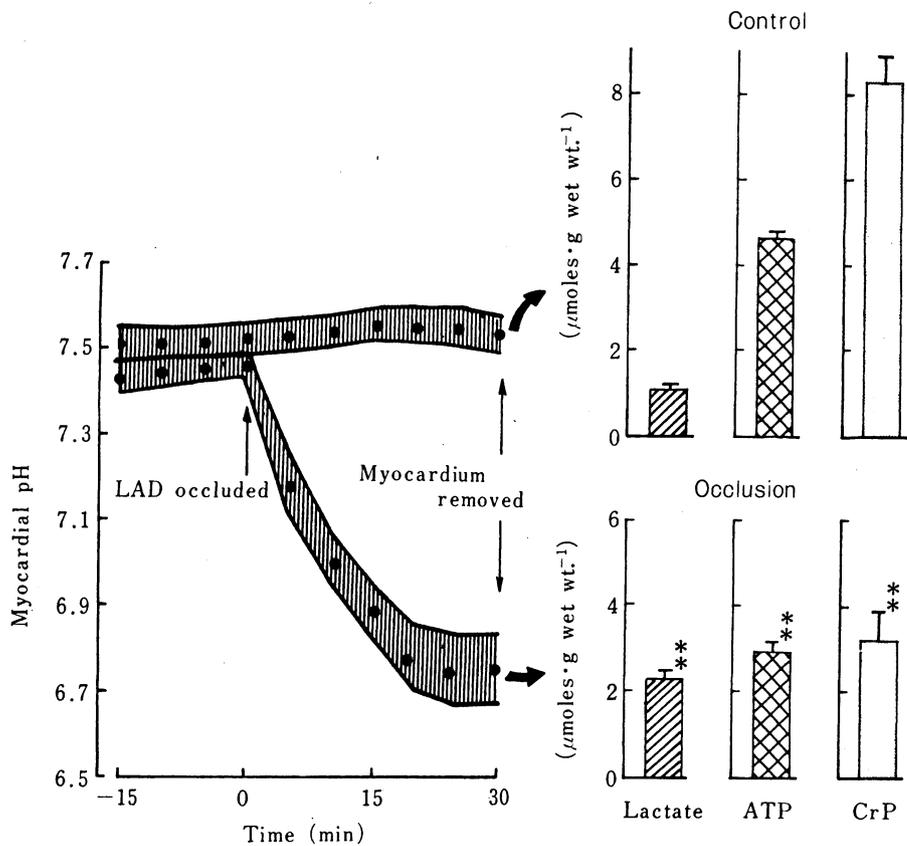


図 6 虚血心筋 pH の低下と心筋組織乳酸, ATP, クレアチン酸含量の変化²¹⁾。
 イヌ心臓左冠動脈前下行枝を狭窄し冠血流量を約 1/3 に減少させた。* $p < 0.01$,
 Control 群の値と比較した。

ところが, Gevers²²⁾ は glucose から乳酸ができるまでの全反応における水素イオンの収支を計算すると, $\text{glucose} + 2 \text{ MgADP}^- + 2 \text{ Pi}^{2-} \rightarrow 2 \text{ lactate}^- + 2 \text{ MgATP}^{2-}$ となり, この反応系からは水素イオンは産生されないことになると論じた。彼はさらに, 水素イオン産生はむしろ ATP の加水分解および triglycerides の合成や分解反応に負うところが大きいと述べている。組織乳酸の蓄積が心筋 pH を下げるのであろうか? 筆者ら²¹⁾ は微小ガラス pH 電極を用いてイヌ心筋虚血部の組織 pH 変化を調べ, 虚血時の心筋 pH 低下と組織乳酸含量の増加について考察した。図 6 にその結果を示す。イヌ心臓の左冠動脈前下行枝を部分狭窄 (冠血流量を元のレベルの約 1/3 にする) すると心筋 pH は 7.5 から狭窄 30 分後に 6.8 へ低下した。細胞外液の緩衝能力を約 12 mEq/l とすると, この虚血による pH 低下は水素イオン濃度が 8 mEq/l 増加したことになる。一方, 冠動脈狭窄 30 分で心筋組織

乳酸含量は 1.4 mM から 2.9 mM に増加した。この増加した乳酸による水素イオン濃度の増加分は, 増加した乳酸がすべて解離するとしても 1.5 mEq/l にしかならない。Gevers²²⁾ の言うように ATP の加水分解によって水素イオンが産生されるとしても, 虚血による ATP 減少は 2.2 mM であるので, 乳酸増加, ATP 減少による水素イオン濃度増加を併せても 3.7 mEq/l にしかならず, 心筋 pH の低下によって計算される水素イオンの増加 8 mEq/l の約半分にしかならない。虚血時の心筋 pH 低下に組織二酸化炭素分圧上昇も大きく寄与していることを示す実験データが最近筆者らによって得られている。

以上述べてきたことは非常に乱暴な計算に基づくもので, けっして正確な値ではないかもしれない。しかし, 虚血による心筋 pH の低下が組織への乳酸蓄積だけで説明できるものではないことを示唆すると思われる。

●おわりに

虚血心筋の保護を考える場合、虚血心筋細胞内で何が起きているのかを正確に把握することが非常に重要である。同じ酸素不足の状態といっても、低酸素あるいはアノキシアの代謝変化と虚血時の代謝変化とは異なることを述べたし、虚血時の心筋アチドージスも乳酸蓄積だけで説明できるものではないことも論じた。本稿では虚血心筋について、従来なにげなく言われてきたこと、あるいは信じられてきたことに対し、疑問を投げかけ、虚血心筋内で起こる現象、少なくとも代謝変化に関してはまだ解明されていない点が多いということを示したつもりである。今後、虚血時の心筋代謝がさらにくわしく、正確に調べられることによって、心筋保護法も改良され、また虚血性心疾患の治療に対して、より良い治療法あるいは治療薬が開発されるものと期待される。

文 献

- 1) Bing, R. J.: *Physiol. Rev.* **45**: 171 (1965)
- 2) Ichihara, K. & Abiko, Y.: *Am. J. Physiol.* **229**: 1585 (1975)
- 3) Rovetto, M. J., Lamberton, W. F. & Neely, J. R.: *Circ. Res.* **37**: 742 (1975)
- 4) Opie, L. H.: *Circ. Res.* **38**(Suppl. I): I-52(1976)
- 5) Weishaar, R., Ashikawa, K. & Bing, R. J.: *Am. J. Cardiol.* **43**: 1137 (1979)
- 6) Ichihara, K. & Abiko, Y.: *Jpn. Heart J.* **23**: 817 (1982)
- 7) Ui, M.: *Biochim. Biophys. Acta* **124**: 310 (1966)
- 8) Ichihara, K. & Neely, J. R.: 8th International Congress of Pharmacology (Abstracts) (1981), p.588
- 9) Opie, L. H.: *Am. Heart. J.* **97**: 375 (1979)
- 10) Shrago, E., Shug, A. L., Sul, H. et al.: *Circ. Res.* **38**(Suppl. I) I-75 (1976)
- 11) 市原和夫, 安孫子保: 心筋の構造と代謝 (1982) [in press]
- 12) Katz, A. M. & Messineo, F. C.: *Circ. Res.* **48**: 1 (1981)
- 13) Ichihara, K., Neely, J. R., Siehl, D. L. et al.: *Am. J. Physiol.* **239**: E430 (1980)
- 14) Morgan, H. E., Chua, B. & Beinlich, C. J.: *Degrada-tive Processes in Heart and Skeletal Muscle* (ed. by Wildenthal, K.), Elsevier, Amsterdam (1980), p.87
- 15) Wildenthal, K., Decker, R. S., Poole, A. R. et al.: *Lab. Invest.* **38**: 656 (1978)
- 16) Ichihara, K., Ichihara, M. & Abiko, Y.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **209**: 275 (1979)
- 17) Katz, A. M.: *Am. J. Cardiol.* **32**: 456 (1973)
- 18) Abiko, Y. & Sakai, K.: *Eur. J. Pharmacol.* **64**: 239 (1980)
- 19) Izumi, T., Sakai, K. & Abiko, Y.: *Naunyn-Schmiede-berg's Arch. Pharmacol.* **318**: 340 (1982)
- 20) Nakazawa, M., Katano, Y., Imai, S. et al.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **4**: 700 (1982)
- 21) Ichihara, K. & Abiko, Y.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **222**: 720 (1982)
- 22) Gevers, W.: *J. Mol. Cell. Cardiol.* **9**: 867 (1977)

* * *