

虚血心筋と脂肪酸代謝

小林 明

(浜松医科大学第三内科)

I. はじめに

心筋細胞の機能を維持するためには高エネルギーリン酸物 (ATP) が必要であり、心筋細胞で作られるATPの60~70%は心筋収縮に、20%は心筋細胞膜の機能 (イオンの膜透過性, 酵素活性, リセプター機能) 維持に使われている。

1955年、Bingは冠静脈洞内にカテーテルを挿入して冠静脈血と冠動脈血内の代謝物を測定した。その結果、空腹時には心筋のエネルギー源の67%は脂肪酸、18%はグルコース、16%は乳酸、残りはアミノ酸とケトン体であった。しかし、糖質の多い食事摂取時にはグルコースが70%、乳酸が30%と糖質でほぼ全エネルギー源が占められる。また急激な運動時には乳酸がエネルギー源の60%を占める。このように正常心筋のエネルギー源は刻々と変化し、それに見合った心筋代謝が行われている。

さて、心筋に摂取された主なエネルギー源であるグルコースと脂肪酸はどのようにして代謝され、ATPを産生しているのだろうか。

II. 心筋のグルコース代謝 (解糖)

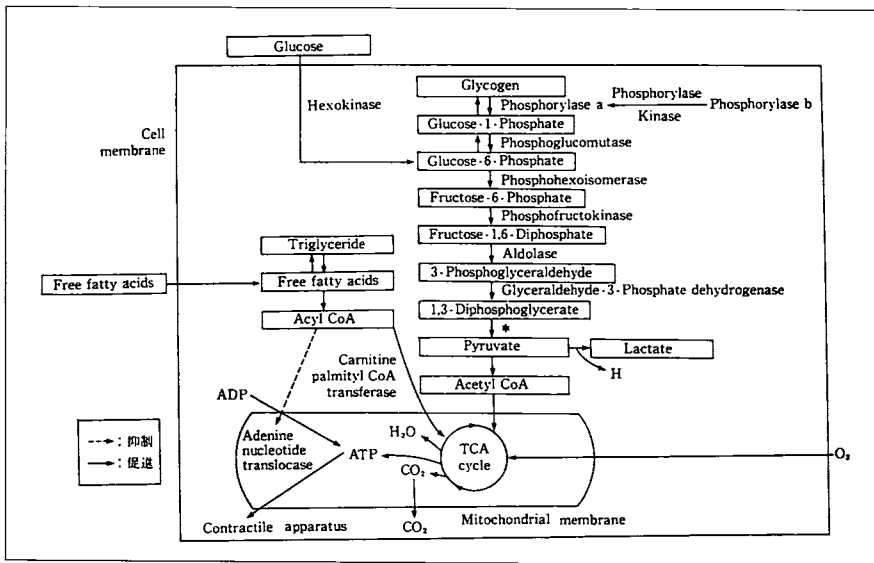
糖質及び脂質の心筋細胞内の代謝経路を図-1に示す。心筋細胞内に入った糖質は種々の酵素作用によりpyruvate (ピルビン酸) にまで分解される。この過程で最初2個のATPが消費され、その後4個のATPが産生されるため、結果的には2個のATPが作られることになる (図-2)。ピルビン酸から以降の解糖には嫌氣的解糖と好氣的解糖が存在する。酸素の供給が不十分な状態では嫌氣的解糖により乳酸(Lactate)が産生される。一方、酸素が十分な状態では好氣的解糖によりアセチルCoAになり、さらにミトコンドリア内でTCAサイクル・電子伝達系を経て1モルのグルコースより38のATPが産生される。したがって、嫌氣的解糖に比べ好氣的解糖ではエネルギー(ATP)の産生がはるかに大きいことになる。心筋虚血時のグルコース代謝には虚血の程度により二つの代謝過程が考えられている (図-3)。軽度の心筋虚血ではATPの減少と無機リンの増加によりグルコースから乳酸への代謝経路が促進される (バスツール効果)。しかし、虚血が高度な場合には心筋内に乳酸とH⁺が蓄積し (虚血状態では血流による代謝産物のwashoutがない)、その結果バスツール効果が抑制され、嫌氣的解糖も行われなくなりATPはほとんど産生されない状態に陥いる。この状態が長引けば心筋細胞壊死に至る。

III. 正常心筋の脂肪酸代謝

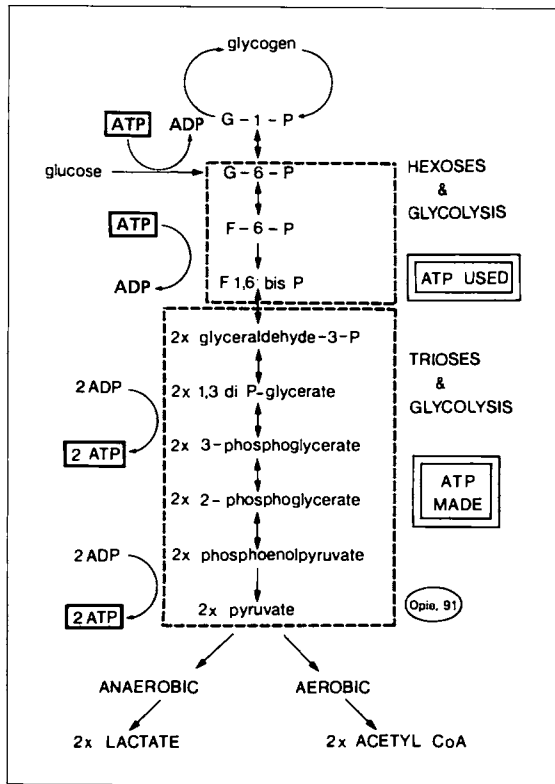
血中で脂質は遊離脂肪酸(FFA), 中性脂肪 (トリグリセライド), コレステロールとリン脂質の状態で存在する。FFAは血中ではアルブミンと結合して存在しており、他の疎水性の脂質はアポ蛋白と結合して親水性を保っている。アルブミンと結合したFFAは心筋細胞膜上のアルブミンリセプターに結合して心筋細胞内に取り込まれる。FFA/アルブミン比が大きい程心筋内へのFFAの取り込みは大きい。心筋細胞内に取り込まれた脂肪酸はATP依存性にfatty acyl CoA synthetase (thio-kinase)の作用によりAcyl CoAになる。しかし、長鎖Acyl CoA (一般に炭素数11以上の脂肪酸) 自身はミトコンドリア膜を通過することが出来ない。そのため、ミトコンドリア外膜に存在するアシルカルニチン転移酵素(ACT)の作用によりacyl carnitineとなり初めてミトコンドリア膜を通過できる。acyl carnitineがカルニチンアシルトランスロカーゼ(CT)の外側に結合する。内側よりカルニチンが結合するとこの担体が回転して結果的にacyl carnitineがミトコンドリア内側に、カルニチンが外側に輸送される。ミトコンドリア内に輸送されたacyl carnitineは再びミトコンドリア内膜に存在するACTによりacyl CoAとカルニチンになる (図-4, 図-5)。このミトコンドリア内のカルニチンはCTによりミトコンドリア外側へ輸送される。一方、acyl CoAはβ酸化を受けてアセチルCoAとなりTCAサイクルに入る。炭素16個の脂肪酸からはβ酸化により8個のアセチルCoAが作られる。TCAサイクルは1サイクルにより12個のATPを産生する (NADH₂ 1個が電子伝達系を通過することにより3個のATPを作る) (図-6)。したがって1モルの脂肪酸は最終的には130個のATPを産生することになる。ちなみに1モルのグルコース及び乳酸からは38個と18個のATPが作られる。

IV. 虚血心筋の脂肪酸代謝

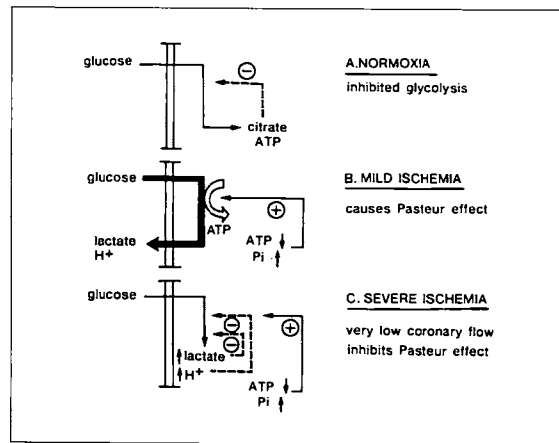
心筋虚血により血中カテコラミン濃度が上昇し脂肪組織内の脂肪酸分解が促進される。その結果血中FFA濃度が増加し、心筋細胞内へのFFAの取り込みが促進される。血中FFAが増加すれば嫌氣的解糖に必要なグルコースの心筋への摂取が抑制される。またFFAが心筋で利用される場合には酸素消費量が大きい (ATP/O₂ ratio: グルコース 3.17, 脂肪酸 2.83)、虚血部心筋のヒポキシアをさらに増悪させることになる。一方、増加



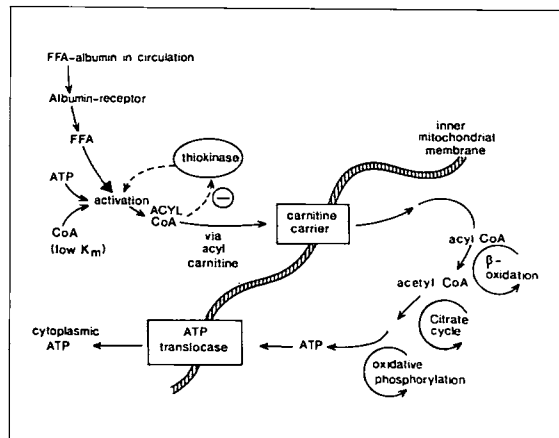
▲図1 糖、脂肪酸代謝経路



▲図2 解糖系



▲図3 心筋虚血時のグルコース代謝



▲図4 心筋細胞内の脂肪酸代謝経路

した心筋細胞内のFFAをミトコンドリア内へ転送するのに必要なカルニチン濃度が心筋虚血では低下している。このことによりFFA（アシルカルニチン）のミトコンドリアへの輸送が障害され、細胞質内にアシルCoAの蓄積が起こる。さらに、心筋虚血時には心筋組織内の酸素低下により酸化リン酸化機構によって生成されるATPが減少すると同時にNADHの蓄積をきたし β 酸化が阻害される。 β 酸化の阻害によりアセチルCoAの産成が障害されTCAサイクルまで脂肪酸代謝が進まず、ミトコンドリア内でのアシルCoAの蓄積、さらにはアシルカルニチンの蓄積をきたす（図-7）。蓄積したアシルCoAはアデニンヌクレオチド転移酵素(ANT)を阻害しATPのミトコンドリア外側への輸送を阻害する。

V. 虚血心筋細胞膜における脂肪酸の影響

心筋虚血ではホスホリパーゼA₂の活性化により細胞膜内のリン脂質が過水分解され、リン脂質の1個の脂肪酸が遊離脂肪酸となって離れ、リゾリン脂質となる。正常心筋ではリゾリン脂質が産生されても、これを分解するlysophospholipaseの活性が強くlysophosphatidyl choline（リゾリン脂質）はglycerophosphoryl cholineに変化する。さらにacyltransferaseによりアシル基を付加し元のphosphatidyl cholineにもどるため、リゾリン脂質の蓄積が起こらない。しかし、虚血時にはアシドーシスの状態、さらにacyl carnitineの蓄積によりlysophospholipase活性が抑制される。その結果リゾリン脂質が虚血心筋細胞内に蓄積される。リゾリン脂質とアシルカルニチンは両親媒性物質であり、心筋細胞膜内のリン脂質二重層内に入り込むことによりリン脂質の配列に変化を起し、膜のイオン透過性を変化させる。さらに、膜蛋白の周囲に蓄積することによりイオンチャンネルや酵素活性などに影響をおよぼし、膜機能障害を引き起こす（図-8）。さらにホスホリパーゼ活性により心筋細胞膜のリン脂質よりアラキドン酸が産生される。アラキドン酸カスケードの刺激によりプロスタグランジンへの代謝過程でフリーラジカルが産生される。

フリーラジカルは不飽和脂肪酸と脂質過酸化反応を起し、心筋細胞膜障害をきたす。

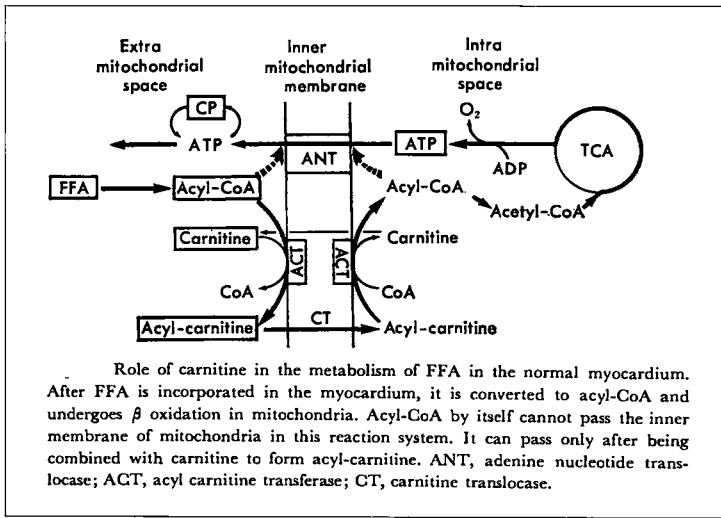
VI. まとめ

虚血心筋では脂肪酸代謝は抑制され、acyl CoA, アシルカルニチン, リゾリン脂質及びフリーラジ

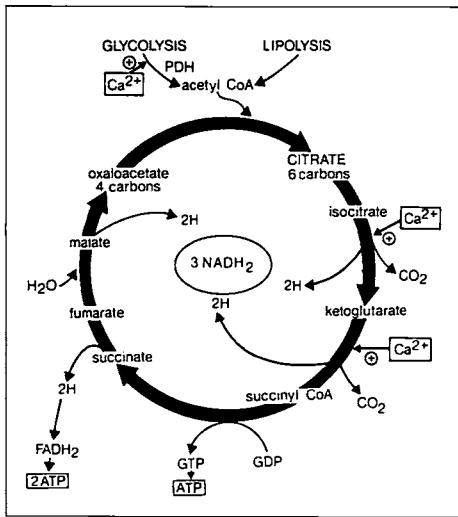
カルなどが虚血心筋細胞内に蓄積し、これらの作用により虚血心筋細胞膜の構築の変化と心筋細胞内のCaイオン調節の破綻により心筋細胞障害をもたらす。したがって、虚血心筋での脂肪酸代謝の改善は心筋保護効果に結び付くことになる。従来の心筋保護作用を有する薬剤および処置の多くに脂肪酸代謝改善作用の存在が指摘されている。

参 考 文 献

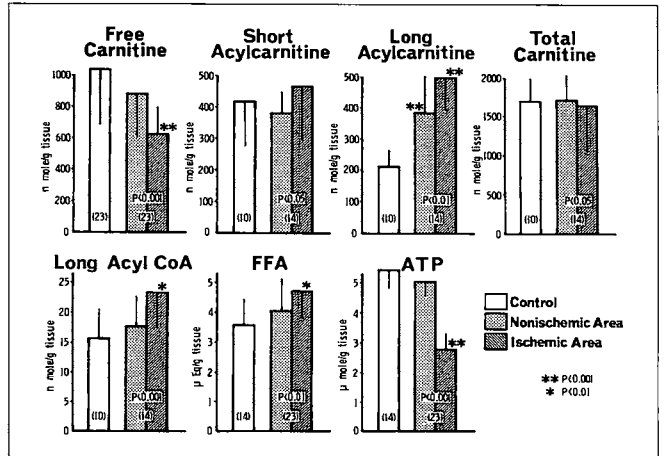
1. Opie LH :The heart physiology and metabolism. New York, Raven Press, 1991
2. Liedtke AJ :Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. Prog Cardiovas Dis 23:321-336,1981
3. Vusse GJV.et al :Uptake and tissue content of fatty acids in dog myocardium under normoxic and ischemic conditions. Circ Res 50:538-546,1982
4. Katz AM, Messineo FC: Lipid-membrane interactions and the pathogenesis of ischemic damage in the myocardium. Circ Res 48:1-16,1981
5. Suzuki Y. et al : Effects of L-carnitine on tissue levels of acyl carnitine, acyl CoA and high energy phosphate in ischemic dog hearts. Jpn Circ J 45:687-694,1981
6. 鈴木与志和, 山崎 昇: 虚血性心疾患におけるカルニチンの役割. 医学のあゆみ 119 : 213-220,1981
7. 小林 明, 山崎 昇: 虚血性不整脈と脂質代謝. Coronary 5:210-216,1988
8. 小林 明: 虚血心筋保護 呼吸と循環 37 : 395-403,1989
9. Watanabe H. et al: Effect of long-chain acyl carnitine on membrane fluidity of human erythrocytes. Biochi Biophys Acta 980:315-318, 1989
10. Kobayashi A., et al: Effects of L-carnitine and palmitoylcarnitine on membrane fluidity of human erythrocytes. Biochi Biophys Acta 986:83-88, 1989



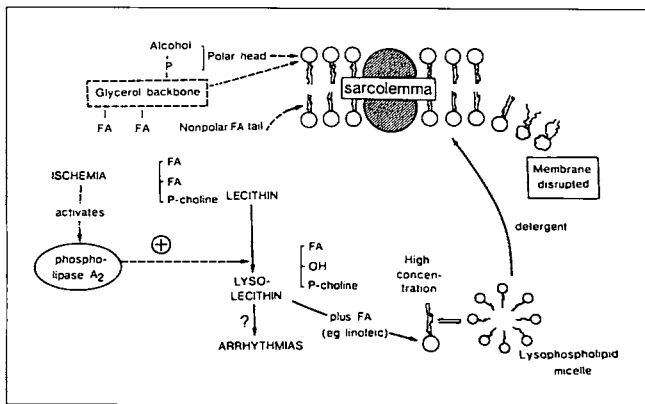
▲図5 カルニチン・シャトル



▲図6 TCAサイクル



▲図7 虚血心筋内のカルニチン濃度



▲図8 リゾリン脂質の細胞膜への影響