

蟻心臓の房室伝導系に関する研究

第2報 諸種代謝物質の作用

金沢大学医学部生理学教室(主任 斎藤教授)

櫻井 昭 光

Akimitu Sakurai

(昭和28年10月21日受附)

緒 論

Clark¹⁾ (1938) は蛙心筋の物質代謝について詳細な研究を行い、別出蛙心臓を長時間灌流する際に、心臓はその「エネルギー源として心筋内の糖質のみでなく、「アミノ酸、脂肪酸等をも消費し、それらが消耗された時には外部から添加された Glucose, 「アミノ酸、脂肪酸等を利用消費することを明らかにした。次で、青木及び上野²⁾ も冬蟻心臓を 40~50 時間灌流後の hypodynamic な状態に陥つた心臓に、Glucose を添加すれば回復することから、この Hypodynamia の第1段階は「エネルギー源である Glycogen 及び Glucose の消耗によるものであり、Krebs cycle の Succinate, Malate, Fumalate 等は促進作用がないと述べている。橋本³⁾ は食用蛙心臓の酸素消費量、搏出量及び血液中の糖、乳酸量が季節によつて週期的に変動することを確認し、変温動物心臓の物質代謝は外界の温度に支配されることを指摘している。その他、根本⁴⁾、緒尾⁵⁾、近藤⁶⁾ は蟻又は蛙心臓に

ついて夫々「アミノ酸の作用を研究し、何れも心臓収縮に対して著明な作用がないと報告し、伊藤⁷⁾ は Glycerine について蛙心臓に心運動抑制作用を認めている。

しかし乍ら以上のように従來の心臓物質代謝に関する研究は主に心筋自体又は心筋における代謝と収縮性の関係に関するものが多く、伝導系の代謝と機能との関係についての研究は全く見当らない。著者は物質代謝に関与する物質の蟻心臓房室伝導系機能に及ぼす作用を研究する目的で、別出蟻心臓を灌流中、種々の灌流時間に糖質及びその中間代謝産物である Krebs cycle に属する諸物質並びに「アミノ酸、脂肪酸及び一般骨格筋では嫌氣的代謝最終産物といわれる乳酸等20種の物質を灌流液中に添加し、その際の房室伝導時間の変動を逐時的に測定し、併せて房室伝導回復を見るために、回復曲線を求めて添加前後の回復曲線と比較対照した。

実 験 方 法

実験材料は別出蟻心臓の房室標本
灌流方法は第1報⁸⁾と同様であるが、作用液滴加用の導管を「カニューレ」の上部にとりつけ、活栓によつて滴加量を調節した。

測定事項

(1) 房室伝導系の伝導時間(房室間隔) A-V

(2) 房室伝導系の伝導回復曲線

測定法は教室慣用の沖山¹⁰⁾、森田¹¹⁾の方法によつた。

使用した代謝物質

次の20種の代謝物質を夫々高野氏液¹²⁾に0.01%の濃度に溶解して使用した。これらは何れも市販のもの

で、酸は Na 塩として pH 試験紙により pH 7 に調整した。

I. 糖質系物質

(1) Glucose (2) d(-)-Fructose (3) Galactose (4) l(+)-Arabinose (5) Glycogen

II. Krebs cycle 系物質

(1) Pyruvate (2) Acetate (3) Citrate
(4) Succinate (5) Fumarate (6) Malate

III. アミノ酸系物質

(1) β -Alanine (2) Glycocoll (3) Glutamine
(4) Tyrosine

IV. 脂肪酸及び Glycerine

(1) n-Propionate (2) n-Propionate
(3) iso-Valerate (4) Glycerine

V. Lactate

なお、実験は4月～9月に亘つて行つた。

実 験 成 績

前記諸物質の各々について夫々5回の実験を行い、得られた成績を総括すると次のようになる。

I 糖質系物質

糖質系物質の中で、六炭糖の Glucose, Fructose, Galactose, 五炭糖の Arabinose, 及び複合多糖類の Glycogen の5種を選び、これらの房室伝導系に対する作用を観察した。

(1) Glucose

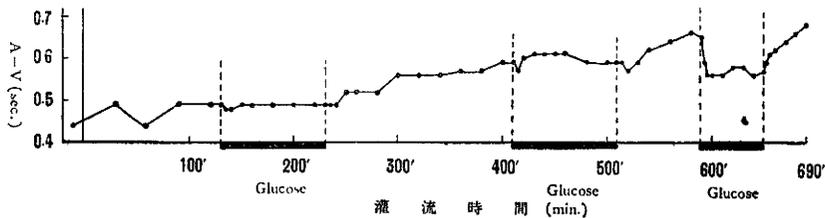
(a) 房室伝導時間 (A-V)

Glucose 添加による房室伝導時間の変動の1

例を第1図に示す。灌流開始後130分、410分に Glucose を夫々100分間添加した時には、非添加時と比較して殆んど変動を認めないが、590分に Glucose を添加した時には房室伝導時間は著明に短縮して、添加前の値 0.65 秒から添加開始後5分内に 0.56 秒にまで短縮し、以後60分間の添加中は殆んど恒常で、0.56~0.58 秒間を変動したに過ぎない。その際に Glucose 添加を中止すれば房室伝導時間は急速に延長し、中止後30分で 0.66 秒、40分で 0.68 秒となつた。

第1図 Glucose の作用 (房室伝導時間の変動)

No. 251 30/V 0.01% Glucose cycle 1.5~1.7 sec. R. T. 18~21°C



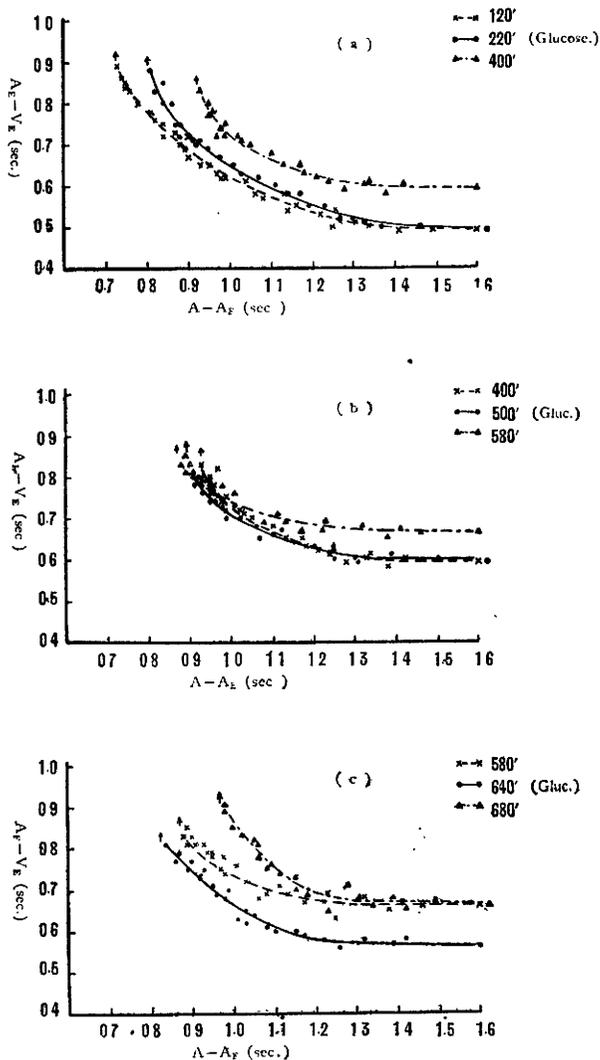
(b) 恢復曲線

前例の Glucose 添加時の恢復曲線の変動を第2図に示したが、与えられた週期における房室伝導時間の変動と同じように、初期の220分、500分の恢復曲線(第2図 a, b)は非添加時の恢復曲線と比較して殆んど変動を認めない。即ちこの時の恢復曲線は Glucose 添加前後の曲線の間又は添加前の曲線と重なつて、絶対不応期も短縮していない。しかし乍ら、灌流末期に

Glucose を添加した時の恢復曲線(640分)は添加前後の曲線(580分, 680分)より左下方に偏位している(第2図 c) 即ち絶対不応期は添加前が 0.88 秒であるが、添加時は 0.84 秒に短縮し、添加中止後は 0.98 秒と延長している。又同時に週期中の各時期に与えられた各期外刺激に対応する房室伝導時間も Glucose 添加時に短縮する。

以上より房室伝導系の機能が十分に維持され

第2図 Glucose の恢復曲線
No. 251 0.01% Glucose



ている灌流初期に Glucose を添加しても何ら作用を認めないが、房室伝導系の機能が減退した灌流末期に Glucose を添加すれば、房室伝導時間が短縮し、同時に房室伝導系の恢復過程も良好となり、房室伝導系の機能が亢進することを示す。

- (2) Fructose
- (3) Galactose

Glucose と同じ六炭糖であるが、これらを添加しても房室伝導系機能に対する作用は何ら認められなかつた。即ち房室伝導時間、恢復曲線共に変化が認められない。

- (4) Arabinose
- (5) Glycogen

両者共に(2)、(3)と同様に、房室伝導系機能には作用が認められない。

II Krebs cycle 系物質

所謂 Krebs cycle に属するものの中で、Pyruvate, Acetate, Citrate, Succinate, Fumarate, Malate の6種を選び、これらの房室伝導系に対する作用を観察した。

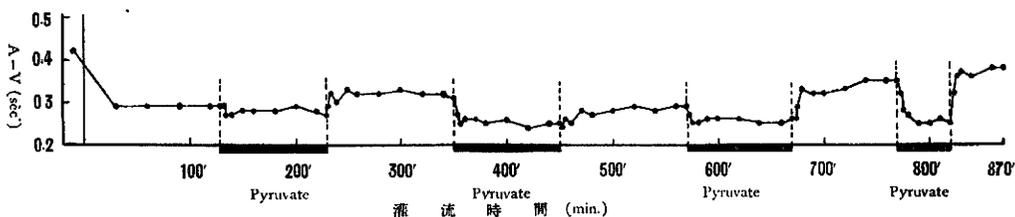
- (1) Pyruvate

(a) 房室伝導時間 (A-V)

Pyruvate 添加による伝導時間の変動を第3図に示す。灌流開始後130分、350分、570分に夫々100分間、770分より50分間の4回に亘つて

第3図 Pyruvate の作用 (房室伝導時間の変動)

No. 337 28/Ⅲ 0.01% Pyruvate cycle 1.5~1.7 sec. R. T. 27~29°C

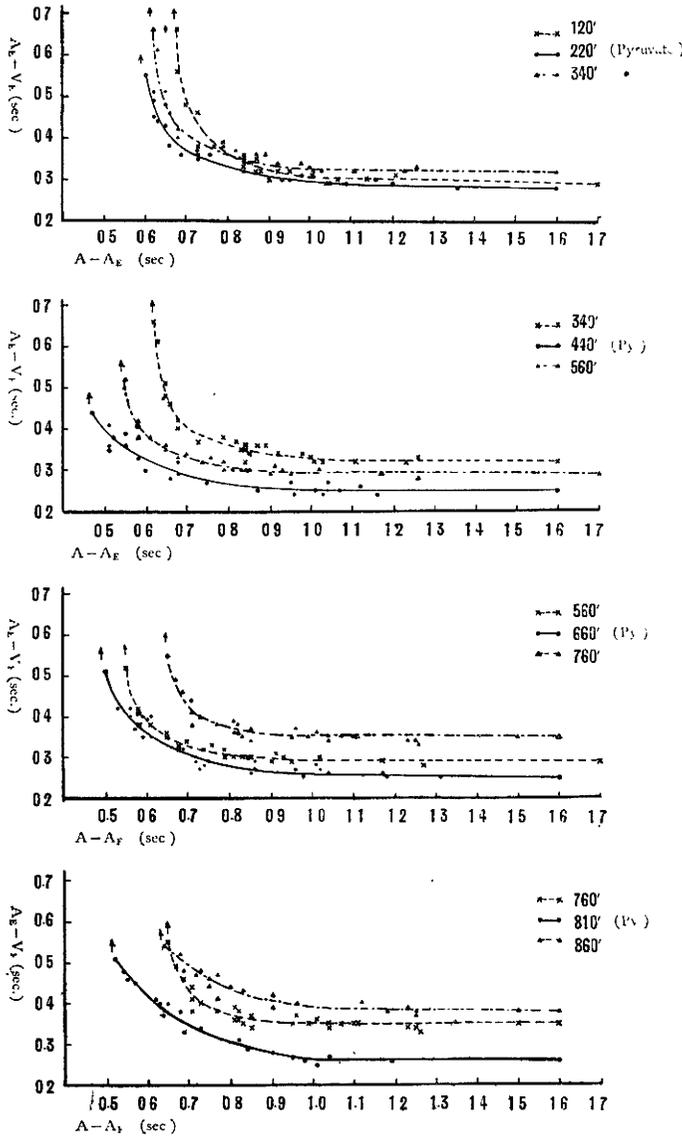


Pyruvate を添加した。各回共に伝導時間は添加前後に比して短縮し、添加中は略々その状態を持続する。特に770分に添加した際は添加前が0.35秒であつたのが、添加後5分で0.28秒、10分後で0.27秒、20分後で0.25秒と短縮し、以後その状態を持続する。しかし添加を中止すれば5分後で0.36秒、40分後には0.38秒と再び延長した。

(b) 恢復曲線

前例の Pyruvate 添加時の恢復曲線の変動を第4図に示したが、伝導時間の変動と同様に、各添加時期(220分、440分、660分、810分)の恢復曲線は非添加時の曲線に比較して何れも左下方に偏位している。即ち Pyruvate 添加により房室伝導系機能が未だ充分に維持されている灌流初期から、伝導時間と共に伝導系の恢復過程も良好になることを示している。

第4図 Pyruvate の恢復曲線 No. 337 28/VIII Pyruvate



(2) Acetate

(a) 房室伝導時間 (A-V)

Acetate 添加による伝導時間の変動を第5図に示す。灌流開始後130分、430分、630分に夫々100分間の3回に亘つて Acetate を添加したが、各回共に添加により伝導時間は添加前後に比して短縮し、添加中は略々その状態を持続する。

(b) 恢復曲線

前例の Acetate 添加時の恢復曲線の変動を第6図に示したが、伝導時間の変動と同様に、各添加時期(220分、520分、720分)の恢復曲線は非添加時の曲線に比較して何れも左下方に偏位している。即ち Pyruvate の場合と同様に、Acetate も灌流初期から伝導系機能を亢進することを示す。

(3) Citrate

(4) Succinate

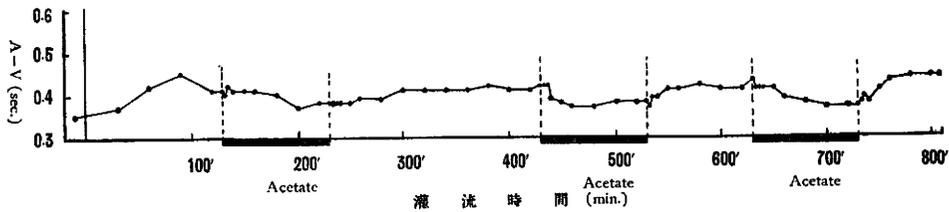
(5) Fumarate

(6) Malate

4者共に伝導時間及び伝導恢復等の伝導系機能には作用が認められない。

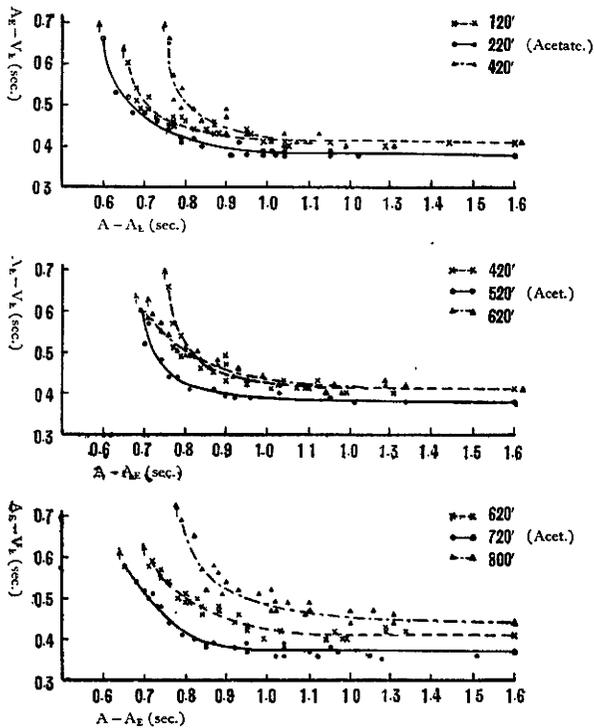
第5図 Acetate の作用 (房室伝導時間の変動)

No. 354 10/K 0.01% Acetate cycle 1.5~1.6 sec. R. T. 23~27°C



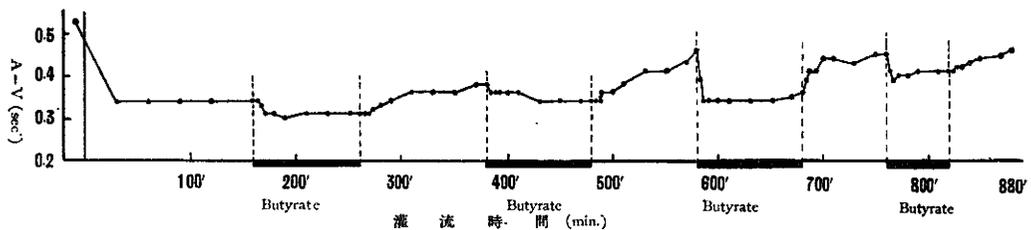
第6図 Acetate の恢復曲線

No. 354 10/K Acetate



第7図 Butyrate の作用 (房室伝導時間の変動)

No. 363 18/K 0.01% Butyrate cycle 1.5~1.7sec. R. T. 21~23°C



III 「アミノ酸系物質

「アミノ酸から Alanine, Glycocoll, Glutamine, Tyrosine の4種を選び、これらの伝導系に対する作用を観察したが、何れも伝導系機能に対して、認められる程の作用はなかつた。

IV 脂肪酸及び Glycerine

脂肪酸からは, Butyrate, Propionate, Valerate の3種, 及び Glycerine の伝導系に対する作用を観察した。

(1) Butyrate

(a) 房室伝導時間 (A-V)

Butyrate 添加による伝導時間の変動を第7図に示す。灌流開始後160分, 380分, 580分に夫々100分間及び760分より60分間の4回に亘つて Butyrate を添加したが、各回共に伝導時間は添加前後に比して短縮し、添加中は略々その状態を持續する。特に580分に添加した際は添加前が

0.46 秒であつたのが、添加後 5 分で 0.34 秒と短縮して以後その状態を持続し、添加を中止すれば 5 分後に 0.41 秒、20 分後に 0.44 秒、70 分後に 0.45 秒と再び延長した。

(b) 恢復曲線

前例の Butyrate 添加時の恢復曲線の変動を第 8 図に示したが、伝導時間の変動と同様に、

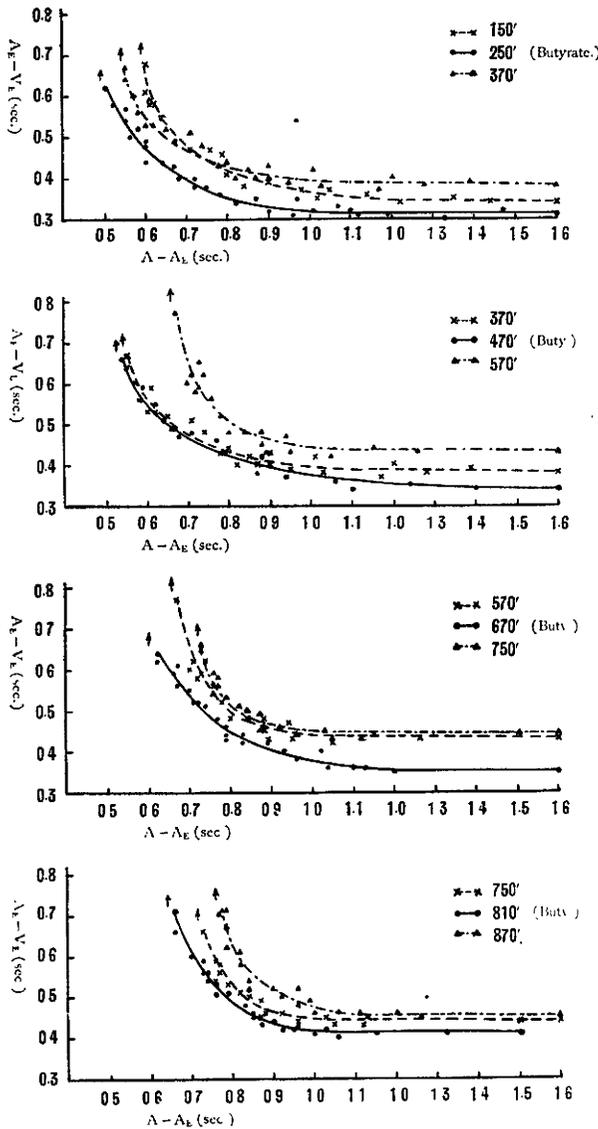
各添加時期 (250 分, 470 分, 670 分, 810 分) の恢復曲線は非添加時の曲線に比較して何れも左下方に偏位している。即ち Butyrate も灌流初期から伝導系機能を亢進することを示す。

(2) Propionate

(3) Valerate

(4) Glycerine

第 8 図 Butyrate の恢復曲線
No. 363 18/K Butyrate



3 者共に伝導時間及び伝導恢復等の伝導系機能には作用が認められない。

V Lactate

嫌氣的代謝最終産物といわれる Lactate の伝導系に対する作用を観察した。

(a) 房室伝導時間 (A-V)

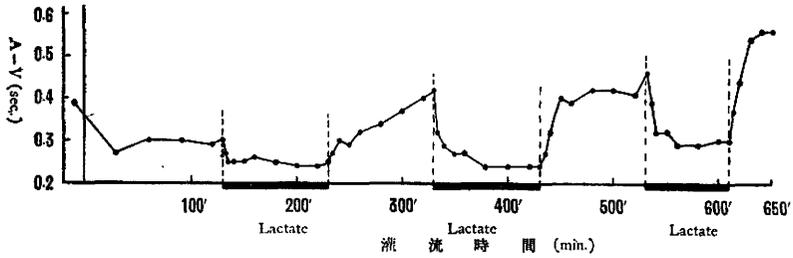
Lactate 添加による伝導時間の変動を第 9 図に示す。灌流開始後 130 分, 330 分に夫々 100 分間及び 530 分に 80 分間の 3 回に亘つて Lactate を添加した。各回共に伝導時間は添加前後に比して著明に短縮し、添加中は略々その状態を持続する。特に 530 分に添加した際は、添加前が 0.46 秒であつたのが、添加によつて 10 分後には 0.32 秒、30 分後には 0.29 秒と短縮して以後その状態を持続し、添加を中止すれば 10 分後に 0.44 秒、20 分後に 0.54 秒、30 分後には 0.56 秒と再び延長した。

(b) 恢復曲線

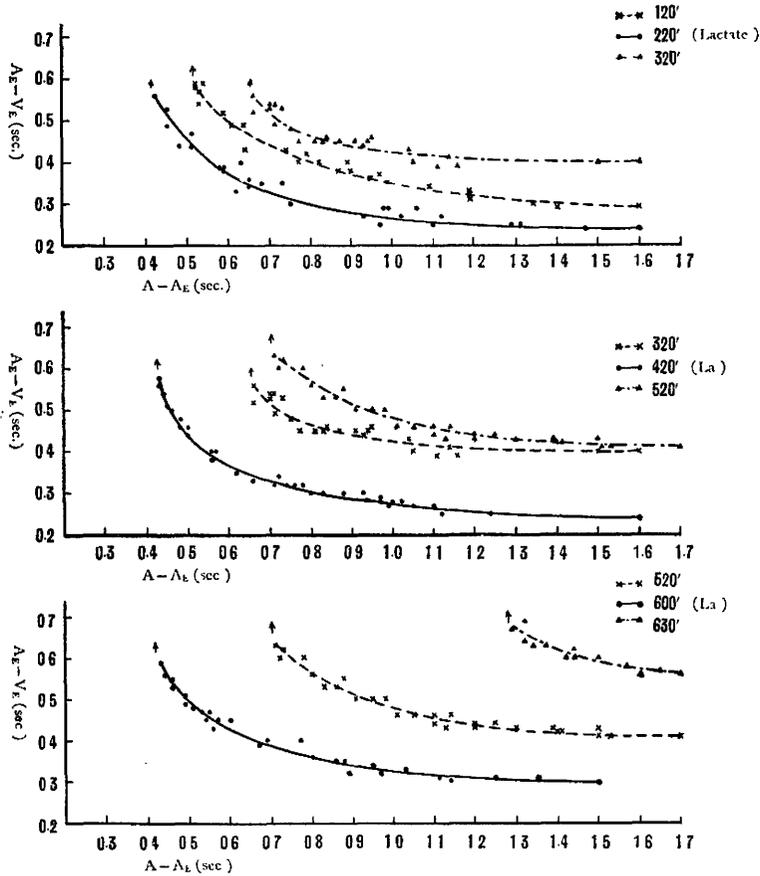
前例の Lactate 添加時の恢復曲線の変動を第 10 図に示したが、伝導時間の変動と同様に、各添加時期 (220 分, 420 分, 600 分) の恢復曲線は非添加時の曲線に比較して何れも著明に左下方に偏位している。即ち Lactate も灌流初期から伝導系機能を亢進することを示す。

第9図 Lactate の作用 (房室伝導時間の変動)

No. 270 18/VI 0.01% Lactate cycle 1.5~1.7 sec. R.T. 20~24°C



第10図 Lactate の恢復曲線 No. 270 18/VI Lactate



考 按

蟾心臓房室伝導系機能が十分に維持されている灌流初期に Glucose を添加しても、全く作用が認められないが、伝導系機能が減退した灌

流末期に添加すると促進作用が現れるのは、おそらく Clark²⁾ が蛙心筋について述べているように、房室伝導系においても灌流末期には「エ

エネルギー源となる糖質が消費され、次第に機能が減退した時に初めて外部から添加された Glucose を「エネルギー源として利用し得るようになるのであろう。又 Glucose 以外の糖質系物質は、房室伝導系においてはそれらを処理する酵素を欠くか又は細胞膜を透過し得ないために利用し得ないのであろう。

Krebs cycle に属する Pyruvate 及び Acetate は、Glucose と異つて灌流初期から房室伝導系に利用されるらしく、その際の伝導機能は著しく充進する。これは Pyruvate 及び Acetate は糖質分解の際の中間代謝産物であるから、組織内において容易に利用され易いものと考えられる。それに反して、他の物質を添加しても作用が認められないのは、おそらくこれらの物質は細胞膜を透過し得ないためであらう。これに関して Furchgott & Wales¹³⁾ は家兎腸管について、又 Masuoka¹⁴⁾ は鼠心筋について何れも、Succinate, α -Ketoglutarate, Fumarate, Malate

等の dicarboxylic acid の腸管又は心筋収縮に対する効果は、その single ionized form の濃度の増加に比例し、pH を 6.1~6.8 にした場合に最も効果が大きく、pH 7.4~7.6 以上では全く効果がないといつている。即ちこれら acid の Completely ionized molecules よりも Single ionized molecules の方がより多く細胞膜を透過すると推定している。

「アミノ酸、脂肪酸及び Glycerine は Butyrate を除いては全く作用が認められなかつた。

心筋の収縮について Clark¹⁾ は既に Pyruvate 及び Lactate の促進作用を認め、村上、吉川¹⁵⁾ も心筋は Pyruvate 及び Lactate を燃焼源として強く攝取すると述べている。著者の房室伝導系に関する研究においても、Lactate は房室伝導系において、好氣的な状態の下では著明に利用されるらしく、灌流初期から伝導系機能を著しく充進する。

総括

別出臺心臓の房室標本を電氣的律動性刺激によつて人工的に搏動させ、空気で飽和した灌流液で灌流しながら、次の代謝物質(0.01%)を添加した際の房室伝導系に対する作用を調べた。

Glycogen, Glucose, Fructose, Galactose, Arabinose, Pyruvate, Acetate, Citrate, Succinate, Fumarate, Malate, Alanine, Glycocoll, Glutamine, Tyrosine, Butyrate, Propionate, Valerate, Glycerine, Lactate,

これら代謝物質の中、Pyruvate, Acetate, Butyrate, Lactate, 等は灌流初期から房室伝導系に利用されるらしく、又 Glucose は房室伝導系機能が減退したと考えられる灌流末期に初めて利用されるらしく、何れもそれらの物質の添

加によつて房室伝導系の機能が持続的に充進される。即ち与えられた週期における房室伝導時間は短縮すると同時に、房室伝導系の恢復過程も良好となり、その絶対不応期が短縮し、従つて房室伝導系の恢復曲線は対照に比して左下方に偏位する。

その他の物質は房室伝導系機能に対して何ら認め得べき作用がなかつた。

欄筆に臨み、御校閲を戴いた恩師齋藤教授並びに終始御懇篤なる御指導を戴いた大井助教授に深甚なる謝意を表します。

なお、本論文要旨は第 6 回北陸医学会(昭和27年11月23日)において発表した。

文献

1) A. J. Clark: Metabolism of Frog's Heart. London (1938)

2) 青木一郎・上野三郎:

日本生理学雑誌, 14 (4) 170 (昭27)

3) 青木一郎・上野三郎: 日本生理学雑誌, 15 (4) 25

- (昭28) 4) 橋本虎六 : 生体の科学, 3 (6) 251 (昭27) 5) 根本瑛 : 成医会雑誌, 48 (8) 140 (昭4) 6) 猪尾周蔵 : 日本薬物学雑誌, 20 (2) 230 (昭10) 7) 近藤鈞一郎 : 日本薬物学雑誌, 24 (1) 3 (昭12) 8) 伊藤正三 : 長崎医学会雑誌, 21 (11) 1117 (昭18) 9) 大井成之・桜井昭光 : 本論文と同誌上に掲載. 10) 沖山政一 : 十全医学会雑誌, 39 (10) 2367 (昭9) 11) 森田清人 : 十全医学会雑誌, 54 (4・5・6) 235 (昭28) 12) 高野瑞枝 : 東京医学会雑誌, 46 (5) 986 (昭7) 13) R. F. Furchgott & M. R. Wales : Am. J. Physiol. 169 (2) 326. (1952) 14) D. T. Masuoka et al. : Am. J. Physiol. 170 (2) 301, (1952) 15) 村上元孝・吉川政巳 : 日新医学, 38 (5) 283 (昭26)