

心筋の脂肪酸代謝 (BMIPPを利用して)

野原 隆司

(医学研究所北野病院 循環器内科)

1、心筋のエネルギー代謝：

- 1) エネルギー基質：心筋はあらゆる状況に応じて、あるいは色々な環境条件に応じて代謝基質が選ばれてエネルギー産生を行う。脂質、糖質、乳酸がエネルギー産生に寄与する率は6:3:1である。糖は解糖系を経てTCAサイクルに、脂質はβ酸化を経てアセチルCoAとしてTCAサイクルで代謝を受ける。
- 2) スイッチング：ブドウ糖と脂質の取り込みの変化を比較する目的の血流実験では、血流の低下に非常に敏感にFDGは反応して4-5倍の心筋への取り込みの増加が認められるが、BMIPP (betametyliodophenly pentadecanoic acid) は血流が40%に低下するまで割合安定した状態を示し、40%を切ると急激な低下を示す¹⁾。

2、脂質代謝：

- 1) 脂質の取り込み：
 - (1) 血中からの移動：脂質は水溶性ではないため血中、細胞の移動は必ずたんぱく質、あるいはVLDLなどのリポ蛋白との結合が必要である。脂質トラーサーのBMIPPの取り込みは血中脂質の影響を受け、10倍のFFAの増加は、extractionの25%の低下、そしてwashoutは20%の増加を示す²⁾。また血糖の2倍程度の変化はBMIPP代謝に大きく影響しない。
 - (2) FABP: どのように血中から間質 (interstitial space) へ取り込まれるかは不明点が多い。interstitial spaceから細胞内への移動に模型のFatty acid binding protein (FABP) が関係する。CD36というtrans-membrane proteinが³⁾この細胞膜面での脂質の取り込みに関係することは、CD36 null miceによってBMIPPの取込低下することでも明かである³⁾。
 - (3) BMIPP extraction: 我々のデータでは⁴⁾、Extractionはこれまでに報告されるものと同様ほぼ7割であり、6割はretentionされ多くはTGプールに入り込む。1割は代謝の有無を含めてwashoutされて血中になる。しかし、この大部分はミトコンドリアによる代謝を受けており、α、β酸化の後の代謝物である。虚血によりBMIPPの取り込みは大きく影響される⁵⁾。虚血の指標である乳酸産生と

一旦取り込まれたBMIPPがそのまま逆拡散される。WRとは明らかな逆相関を示し、またミトコンドリアでα、β酸化の後に生じる最終産物とは良い正相関を示す。これは虚血によるミトコンドリア機能の低下、TGへの利用低下、さらに乳酸の増加、アシドーシス、カテコラミンの増加、これら全ての影響の総体と考えられる。虚血時の取り込み低下、逆拡散はBMIPPイメージングにとって重要な要素である。

2) 脂質の運搬：

H-FABP knock-out mouse：H-FABPのknock-out mouseでは長鎖脂肪酸の取込み低下、代謝異常が報告されている⁶⁾。当院でのラットを用いた虚血/再灌流後の経時的な検討でも、心筋BMIPP濃度とH-FABPの関連は極めて良く、脂質の運搬、代謝には基本的に重要な役割を果たすものと考えている。

3) ミトコンドリア機能と脂質代謝：

- (1) Carnitine shuttle：ミトコンドリア外で既にacyl化された脂肪酸は、carnitine palmityl transferase-1 (CPT1) を介してacyl carnitineに変換される。さらにcarnitine acyl translocaseを介してミトコンドリアの内部へ移動したacyl carnitineはCPT2の作用でacyl CoAを離し、ミトコンドリア内部に転送する。
- (2) ミトコンドリア酵素：BMIPP代謝に及ぼす、ミトコンドリア脂質代謝関連酵素の影響を検討した。β酸化のHAD (hydroxyacyl CoA dehydrogenase)、TCA cycleのcitrate synthaseである。両者の活性低下ともBMIPPの画像(defect)に正相関した。血流が改善している状態で、この酵素活性が低下している状態が⁷⁾、臨床的に認められるミスマッチであることが証明され⁷⁾、さらにこの改善が心機能の改善に結びつくことを報告した。
- (3) ATP content：心筋内のATP含量にBMIPPの代謝は依存している。これについては、マウスの実験系によるものと⁸⁾、犬による結果が出ている⁹⁾。DNPを用いてATPを変化させたマウスのデータは、この変化に伴うBMIPPのheart/blood比の正相関を示した。また犬の虚血モデルを利用して行った実験でも、梗塞部、非梗塞虚血部分のATP、BMIPP

は濃度的に良く類似した値を示し、ATPが少なくともBMIPP代謝の規定因子であることを示した。さらに、ミトコンドリア膜機能がBMIPP代謝を決定する。ミトコンドリアに脂質を取り込む際に重要なカルニチンシャトル (前出) の阻害剤であるetomoxilを用いてこの関係を調べ¹⁰⁾、明らかにミトコンドリアによる α 、 β 酸化の代謝産物の低下が認められ、これはextraction, retentionにも影響を及ぼした。両者とも低下したがretentionに大きな変化はなかった。

4) TG代謝:

(1)TG代謝とBMIPP: TGについてはBMIPPの代謝上でも重要である。TGは細胞質と核に存在する部分が殆どである。虚血心筋では細胞内の総TG量は変化しないが、lysosome中のTG濃度のみ顕著に減少するという一方で、これはエネルギーとしてすぐにも利用できる部分 (metabolically active TG pool)、またそれ以外の変化に乏しい部分を他のプール (metabolically inactive TG pool) として区別することも可能である¹¹⁾。

3、脂質代謝制御における核内受容体の意義:

(1)脂質代謝酵素: これまでに述べたように脂質代謝には、fatty acid transporter protein, fatty acid binding protein, acyl CoA oxidase, CPT1, CPT2, medium chain acyl CoA dehydrogenase (MCAD), LCAD, lipase等が関係する。これらが全て単独に制御されている訳ではなく、それぞれの蛋白のmRNAが核内遺伝子によりコントロールされている。

(2)PPAR: その核内受容体はペルオキシゾーム増殖剤により活性化を受けるという意味でPPAR (peroxisome proliferator activated receptor) と呼ばれる。先に述べたようにPPARの標的遺伝子には脂肪酸代謝酵素が多く、リガンドとして多くのものを有している。またサイトカインのTNF- α がPPAR- γ の発現を抑制することも報告されている。

(3)心肥大とPPAR: 当院のデータでは肥大大心の代償期に既にPPAR, PXR, P-300の複合体がdown regulationしていることを確認している^{12,13)}。これは遺伝子発現における核内中枢の変化を示しており、MCAD等のミトコンドリア内脂質代謝酵素の変化を説明するものとして興味もたれる。さらに我々は、圧負荷心でもFABPを始めとしたミトコンドリアのカルニチン、CPT1、等の脂質代謝酵素が、肥大大の顕在化に先行して低下することを確認している¹⁴⁾。脂質代謝異常と肥大についての関係

については既に報告があり、アポトーシス、RAS系を介するシグナル伝導に如何に脂質代謝が関わるか興味のあるところである¹⁵⁾。

4、心不全における脂質代謝異常:

心不全への移行にMCADが関係することがダールラットで報告され、代償性肥大型に既にmRNAレベルで低下しており、非代償期に蛋白、酵素活性が低下する²⁸⁾。心不全の犬実験 (ペーシング負荷犬) ではフォレスト-IV型の完成に約4週を要する。しかし1週間の代償期に既にBMIPPのwashoutの亢進が見られており、非代償期に至ってはextraction, retention, metaboliteの全てが低下する。このことは心不全進行にこの脂質代謝異常が早期に強く関与することを示している¹⁶⁾。他の報告でも、このペーシング心不全モデル犬での非代償期の心不全では明らかに酵素代謝の低下と、糖代謝の亢進、脂質代謝の増加が示されている¹⁷⁾。

5、予後推定における脂質代謝の意義:

BMIPPの脂質代謝画像については心筋灌流画像と比較して論ぜられることが多い。特に灌流-代謝のミスマッチはその部分の心筋生存度を示す。この部分はPETによる検討¹⁸⁾で生存度が高く、かつ心機能の改善度の予測に良い^{19,20)}。BMIPPが心筋灌流とは全く別の情報を提供することは既に報告している²¹⁾。肥大型心筋症²²⁾、拡張型心筋症²³⁾、虚血性心疾患 (心筋梗塞) の予後推定²⁴⁾ にこの脂質代謝異常、あるいはミスマッチ²⁵⁾ が良いと言う報告が出ている。

【引用文献】

1. Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y et al : The clinical usefulness of 1-123BMIPP SPECT images in detecting the severity of hibernating myocardium. Comparison with myocardial blood flow and F-18 FDG. Eur J Nucl Med 2001 ; 28 : 1630-1639
2. Nohara R, Hosokawa R, Hirai T et al : Effect of metabolic substrate on BMIPP metabolism in canine myocardium. J Nucl Med 1998 ; 39 : 1132-1137
3. Coburn TC, Knapp FF, Febbraio M et al : Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissue of CD36 knockout mice. J Biol Chem 2000 ; 275 : 32523-32529
4. Fujibayashi Y, Nohara R, Hosokawa R et al : Metabolism and kinetics of 1-123BMIPP in canine myocardium. J Nucl Med 1996 ; 37 : 757-761
5. Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y et al : Myocardial kinetics of 1-123 BMIPP in canine myocardium after regional ischemia and reperfusion :

Implications for clinical SPECT. *J Nucl Med* 1997 ; 38 : 1857-1863

6. Schaap FG, Binas B, Danneberg H et al : Impaired long-chain fatty acid utilization by cardiac myocytes isolated from mice lacking the heart-type fatty acid binding protein gene. *Circ Res* 1999 ; 85 : 329-337

7. Hirai T, Nohara R, Chi R et al : Evaluation of lipid metabolism and mitochondrial function using rat heart with pinhole SPECT. *Jpn Circ J* 1998 ; 62 (suppl) : 119

8. Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y et al : A myocardial accumulation of iodinated betamethyl-branched fatty acid analogue, 1-125 BMIPP in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* 1990 ; 31 : 1818-1822

9. Nohara R, Okuda K, Ogino M et al : Evaluation of myocardial viability with 1-123 BMIPP in a canine model. *J Nucl Med* 1996 ; 37 : 1403-1407

10. Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y et al : Metabolic fate of 1-123 BMIPP in canine myocardium after administration of etomoxir. *J Nucl Med* 1996 ; 37 : 1836-1840

11. Shoonderwoerd K, Broekhoven SS, Hulsmann WC et al : Involvement of lysosome-like particles in the metabolism of endogenous myocardial triglycerides during ischemia/reperfusion. Uptake and degradation of triglycerides by lysosomes isolated from rat heart. *Basic Res Cardiol* 1990 ; 85 : 153-163

12. Kanda H, Nohara R, Hasegawa K et al : Peroxisome proliferator activated receptor dependent pathways suppress myocardial cell hypertrophy. *Circulation* 1999 ; suppl 100 :

13. Kanda H, Nohara R, Hasegawa K et al : A nuclear complex containing PPAR α /RXR α is markedly down regulated in the hypertrophied rat left ventricular myocardium 1-664 with normal systolic function. *Heart and Vessels* (in print)

14. Kataoka K, Nohara R, Hirai T et al : Impaired fatty acid metabolism precedes left ventricular hypertrophy in pressure overloaded rats. *J Nucl Cardiol* 2001 ; 8 (suppl) : S88 (abst)

15. Wolkowicz PE, Urthaler F, Forrest C et al : 2-Tetradecylglycidic acid, an inhibitor of carnitine palmitoyltransferase-1, induces myocardial hypertrophy

via the AT1 receptor. 1999 ; 31 : 1405-1412

16. Kataoka K, Nohara R, Hosokawa R et al : Myocardial lipid metabolism in compensated and advanced stages of heart Failure-Evaluation by canine pacing model with BMIPP-*J Nucl Med* 2001 ; 42 : 124-129

17. Recchia FA, Mc Connel PI, Bernstein RD et al : Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing induced heart failure in the conscious dog. *Circ Res* 1998 ; 83 : 969-979

18. Tamaki N, Tadamura E, Kawamoto M et al : decreased uptake of iodinated branched fatty acid analogu indicates metabolic alteration in ischemic myocardium. *J Nucl Med* 1995 ; 36 : 1974-1980

19. Franken PR, Dendale P, De Geeter F et al : Prediction of functional outcome after myocardial infarction using BMIPP and SESTAMIBI scintigraphy. *J Nucl Med* :1996 ; 37 : 718-722

20. Hambye ASE, Dobbeleir AA, Franken PR et al : BMIPP imaging to improve the value of sestamibi scintigraphy for predicting functional outcome in severe chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1999 ; 40 : 1468-1476

21. Hirai Y, Nohara R, Ogoh S et al : serial evaluation of fatty acid metabolism in rats with myocardial infarction by pinhole SPECT. *J Nucl Cardiol* 2001 ; 8 : (in press)

22. Nishimura T, Nagata S, Uehara T et al : Prognosis of hypertrophic cardiomyopathy : assessment by BMIPP myocardial single photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med* 1996 ; 10 : 71-78

23. Yazaki Y, Isobe M, Takahashi W et al : Assessment of myocardial fatty acid metabolic abnormalities in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy using BMIPP SPECT. *Heart* 1999 ; 81 : 153-159

24. Nakata T, Kobayashi T, Tamaki N et al : Prognostic value of impaired myocardial fatty acid uptake in patients with acute myocardial infarction. *Nucl Med Comm* 2000 ; 21 : 897-906

25. Hirai T, Nohara R, Hosokawa R et al : Evaluation of myocardial infarct size in rat heart by pinhole SPECT. *J Nucl Cardiol* 2000 ; 7 : 107-111