

氏名	かた 片 おか 岡 かず 一 あき 明
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2485 号
学位授与の日付	平成 14 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Myocardial lipid metabolism in compensated and advanced stages of heart failure: Evaluation by canine pacing model with BMIPP に関する研究 (心不全代償期及び進行期における心筋脂肪酸代謝: BMIPP を用いた犬ペーシングモデルにおける検討)
論文調査委員	(主査) 教授 米田正始 教授 野間昭典 教授 千葉 勉

論 文 内 容 の 要 旨

心筋は通常の好気性代謝では、エネルギー源の60~70%を脂肪酸の β 酸化に依存しているが、不全心筋においては、グルコースを利用した嫌気性解糖にスイッチされ、脂肪酸代謝は抑制されると考えられている。 ^{123}I -(p-iodophenyl)-3-(R,S)-methylpentadecanoic acid (BMIPP) は、放射性ヨウ素で標識された脂肪酸アナログであり、心臓における高い脂肪酸代謝に基づいて心筋の single photon emission computed tomography イメージングに用いられている BMIPP は β 酸化を直接は反映しないと考えられているが、動物実験によりその心筋集積が、心筋細胞内のトリグリセリド含量、ATP 濃度およびミトコンドリア機能の変化を反映するなど、脂肪酸としての特徴を示すことが報告されている。そこで我々は、犬の頻拍ペーシングによる心不全モデルを作成し、BMIPP を用いることにより、心不全における心筋脂肪酸代謝について検討した。

ビーグル犬を用い、右室ペーシングモデルを作成した。右心カテーテル、左室造影を行い、その後高頻拍ペーシング(ペーシングレート220拍/分)を開始した。1週(1週群; n=4)または4週(4週群; n=6)後に再度右心カテーテル及び、左室造影を行った。その後、開胸下に18.5kBqの ^{123}I -BMIPPと18.5kBqの ^{125}I -bovine serum albuminの混合試薬を、左冠動脈前下行枝に直接注入し、大心静脈より血液を採取した。採取した血液をwell scintillation counterで放射活性を測定し、double tracer kineticsを用いてextractionを算出した。次に74MBqの ^{123}I -BMIPPを左冠動脈前下行枝に注入し、大心静脈及び大動脈より血液を採取した。採取した血液を再びwell scintillation counterにて放射活性を測定し、retention, 早期の%washout rateを計測した。さらにhigh-performance liquid chromatographyにより代謝物の同定を行った。最後に心筋血流をcolorcdmicrosphere法により測定した。代謝実験の結果は、正常犬6匹の値と比較した。

左室駆出率及び心拍出量はペーシングにより両群とも有意に減少した。肺動脈楔入圧は1週群では有意な変化を示さなかったが、4週群では有意にペーシング後に高値を示した。代謝実験の結果では、早期のwashout rateは両群とも正常犬に比べて亢進していた。また1週群ではextraction及びretentionは正常犬と有意差を認めなかったが、4週群ではextractionは低い傾向にあり、retentionは正常犬に比し有意に低値であった。代謝物の検討では、BMIPPの最終代謝物は正常犬に比べ、両群とも減少しており、逆にBMIPPの逆拡散は有意に増加していた。心筋血流は3群間で有意差はなかった。

これらの結果より代償された左室機能不全の段階(1週群)で既に、心筋におけるミトコンドリア機能が障害されていることが示唆された。またヒトのForrester IV型に相当する重症心不全の時期(4週群)になると、心筋における脂肪酸によるエネルギー産生が著明に減少していることが示唆された。

以上より、心筋脂肪酸代謝の障害が心不全の進展に深く関わっていることが示唆され、BMIPPを用いた心筋脂肪酸代謝の評価が、心不全の病態生理、重症度、予後の推定に有用であることが示された。

論文審査の結果の要旨

心筋は通常の好気性代謝では、エネルギー源の60~70%を脂肪酸の β 酸化に依存しているが、不全心筋においては、グルコースを利用した嫌気性解糖にスイッチされ、脂肪酸代謝は抑制されると考えられている。しかし、代償された左室機能不全期と重症心不全期での心筋脂肪酸代謝の変化の相違については、殆ど検討されていない。 ^{123}I -(p-iodophenyl)-3-(R,S)-methylpentadecanoic acid (BMIPP) は、放射性ヨウ素で標識された脂肪酸アナログであり、臨床において心筋 RI イメージングに用いられているが、心不全における基礎的検討は行われていなかった。

本研究で申請者らは、犬の頻拍ペーシングによる心不全モデルを作成し、BMIPP を用いることにより心筋脂肪酸代謝について検討した。代償された左室機能不全の段階で既に、BMIPP の早期の洗い出し率は亢進し、 β 酸化物の生成は抑制され、心筋におけるミトコンドリア機能が障害されていることが示された。さらにヒトの Forrester IV 型に相当する重症心不全の時期になると、BMIPP の抽出率は減少する傾向にあり、保持率は有意に減少した。このことより心筋における脂肪酸によるエネルギー産生が著明に減少していることが示された。

以上の研究は、心不全の進展における心筋脂肪酸代謝障害の意義の解明に貢献し、心臓核医学の進展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年2月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。