氏　　名　藤林康久（ふじばやしやすひさ）
学位(専攻分野)　博　士　(医　学)
学位記番号　論医博第1505号
学位授与の日付　平成7年3月23日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当
学位論文題目　ヨウ素-123標識脂肪酸誘導体の心筋集積機序に関する研究

論文調査委員　(主査)教授 眞崎知生　教授 小野公二　教授 小西淳二

論文内容の要旨

脂肪酸は心筋の主要なエネルギー基質であり心筋脂肪酸代謝を評価することによる各種心疾患の病態評価や早期診断の可能性が期待される。インビボ核医学に適した物理的性質を有するI-123で標識された放射性医薬品として現在，直鎖型と側鎖型に大別される2種の標識脂肪酸誘導体がある。前者は心筋クリアランスからβ酸化を評価する目的で開発されたが多くの問題点が指摘され実際の測定は困難とされている。後者の一種であるβ-メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸（BMIPP）は複雑なクリアランス過程の解析をすることなく心筋内放射能集積から脂肪酸代謝を間接的に評価することを目的にデザインされた放射性医薬品である。BMIPPは心筋で持続的集積を示しSPECTにも適しているがその心筋集積と脂肪酸代謝との関連についての詳細な検討はなされていない。本論文ではBMIPPの心筋集積と脂肪酸代謝との関連性を明らかにするとともに心筋機能診断薬剤としての有用性について考察した。

BMIPPはβ酸化をうけず主としてトリグリセリド合成への変換過程をたどり脂質プールに保持されると考えられている。そこでBMIPPの心筋集積に与える脂肪酸β酸化阻害剤投与の影響をトリグリセリドを中心とする脂質プールとの関連において評価したところ，急性β酸化阻害により心筋トリグリセリド量に大きな変化が生じるとともにそれに対応してBMIPPの心筋集積に相違がみられトリグリセリド合成基質として脂肪酸代謝機能を反映し得ることが示された。

膜透過した脂肪酸はATPを消費して非可逆的酵素反応により水溶性のアシル-CoAに変換され細胞内滞留性を獲得するとともにトリグリセリド合成あるいはβ酸化へと導かれる。心筋内BMIPP放射能がトリグリセリド画分に存在したことはBMIPPがアシル-CoAを経由する変換滞留過程に親和性を有することを示している。この過程に関与するATP濃度，CoA-SH濃度，アシル-CoAシンセターゼ活性の各因子の中で，特に心筋活動の基本でありβ酸化の主要生成物質であるATP濃度との関連に興味がもたれる。そこで脂肪酸代謝活性を低下させることなく心筋内ATP濃度を減少させる作用をもつ2,4-ジニトロフェノール（DNP）のBMIPP集積に対する影響を検討した。DNP処理により心筋内ATP濃度は可逆的に減

少したが，CoA-SH 濃度，酵素活性および心筋血流量に変化はなかった。心筋 BMIPP 集積は DNP による ATP の減少と回復に対応した変化を示し BMIPP が ATP 濃度評価に有用である可能性が示された。

以上の急性阻害実験の結果を慢性障害などに適用するためにはさらに検討が必要と考えられる。そこで，食塩負荷高血圧により慢性心不全を発症する Dahl 系ラットを用いた検討を行なったところ，血圧上昇にともなう BMIPP 集積亢進を経て慢性障害による集積低下に至る過程が ATP の欠乏から過剰貯留へという逆相関として見いだされ，ATP 輸送機構などの別の因子の関与が示唆された。

本検討で得られた BMIPP の心筋集積機序に関する知見は急性および慢性障害における BMIPP の心筋内挙動を理解する上でひとつの見地を与えるものであり，昨年より本院などで開始された BMIPP の臨床診断の結果と併せて心筋代謝障害を評価する上で有意義と考えられる。

論文審査の結果の要旨

I-123 ベータメチルヨードフェニルペンタデカン酸（BMIPP）の心筋集積と脂肪酸代謝との関連を基礎的に評価した。

BMIPP は急性ベータ酸化阻害時にトリグリセリド合成基質として間接的に脂肪酸代謝を反映し，さらにミトコンドリア電子伝達系アンカップリングによる ATP 濃度低下に依存して集積変化を示すなど，トリグリセリド合成に至る ATP 依存性の挙動を示すことが明らかになった。一方，Dahl 系慢性心不全ラットでは BMIPP 集積変化が心筋内 ATP と逆相関し，ミトコンドリア ATP 輸送機構障害等の関与が示唆された。したがって，BMIPP の心筋集積は細胞内 ATP 濃度と深く関連するものの，その利用性をも含む総合的情報として理解する必要があることが示された。

以上の研究は脂肪酸誘導体である BMIPP と心筋脂肪酸代謝との接点の基礎的解明に貢献し，心筋エネルギー代謝診断に寄与するところが多い。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 6 年 12 月 27 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。