

研究成果の刊行に関する一覧表

(代表及び研究分担者の業績一覧)

課題名 : ナノサイズリポソームを用いた急性心筋梗塞治療法の開発

お名前 : 南野 哲男

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻名 | 頁 | 出版年 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------|----------|------|
| Mekada, E. and Iwamoto, R. | HB-EGF | UCSD-Nature Molecule Pages. | 237 | 247-258. | 2008 |
| 朝倉正紀 北風政史 | 虚血性心疾患 | 内科 | 101 | 53 | 2008 |
| Fu HY, Minamino T, Tsukamoto O, Sawada T, Asai M, Kato H, Asano Y, Fujita M, Takashima S, Hori M, Kitakaze M. | Overexpression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. | Cardiovasc Res. | 79 (4) | 600-610 | 2008 |
| Asai, T., Suzuki, Y., Matsushita, S., Yonezawa, S., Yokota, J., Katanasaka, Y., Ishida, T., Dewa, T., Kiwada, H., Nango, M., Oku, N. | Disappearance of the angiogenic potential of endothelial cells caused by Argonaute2 knockdown | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 368 | 243-248 | 2008 |
| Koide, H., Asai, T., Hatanaka, K., Urakami, T., Ishii, T., Kenjo, E., Nishihara, M., Yokoyama, M., Ishida, T., Kiwada, H., Oku, N | Particle size-dependent triggering of accelerated blood clearance phenomenon. | Int. J. Pharm | 362 | 197-200 | 2008 |
| Kasuya, T., Yamada, T., Uyeda, A., Matsuzaki, T., Okajima, T., Tatematsu, K., Tanizawa, K., and Kuroda, S | In Vivo Protein Delivery to Human Liver-derived Cells Using Hepatitis B Virus Envelope Pre-S Region | J Biosci Bioeng | 106 | 99-102 | 2008 |
| Kasuya, T., Jung, J.H., Kadoya, H., Matsuzaki, T., | In Vivo Delivery of Bio-nanocapsules Displaying L4-PHA Isolectin to Malignant Tumors Overexpressing N-Acetylglucosaminyltransferase V | Human Gene Therapy | 19 | 887-895 | 2008 |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----|-------------|------|
| Tatematsu, K, Okajima, T., Miyoshi, E., Tanizawa, K, and Kuroda, S. | | | | | |
| Kasuya, T., Nomura, S., Matsuzaki, T., Jung, J., Yamada, T., Tatematsu, K., Okajima, T., Tanizawa, K, and Kuroda, S. | Expression of Squamous Cancer Cell Carcinoma Antigen-1 in Liver Enhances the Uptake of HBV Envelope-derived Bio-nanocapsules in Transgenic Rats | FEBS J | 275 | 5714-5725 | 2008 |
| Miyado K, Yoshida K, Yamagata K, Sakakibara K, Okabe M, Wang X, Miyamoto K, Akutsu H, Kondo T, Takahashi Y, Ban T, Ito C, Toshimori K, Nakamura A, Ito M, Miyado M, Mekada E, Umezawa A | The fusing ability of sperm is bestowed by CD9-containing vesicles released from eggs in mice | Proc Natl Acad Sci U S A. | 105 | 12921-12926 | 2008 |
| Takeda Y, He P, Tachibana I, Zhou B, Miyado K, Kaneko H, Suzuki M, Minami S, Iwasaki T, Goya S, Kijima T, Kumagai T, Yoshida M, Osaki T, Komori T, Mekada E, Kawase I | Double deficiency of tetraspanins CD9 and CD81 alters cell motility and protease production of macrophages and causes COPD-like phenotype in mice | J Biol Chem | 283 | 26089-26097 | 2008 |
| Tanigawa, M., Miyamoto, K., Kobayashi, S., Sato, M., Akutsu, H., Okabe, M., Mekada, E., Sakakibara, K., Miyado, M., Umezawa, A., Miyado, K | Possible involvement of CD81 in acrosome reaction of sperm in mice | Mol Reprod Dev | 75 | 150-155 | 2008 |
| Minami, S., Iwamoto, R. and Mekada, E | HB-EGF decelerates cell proliferation synergistically with TGF- α in perinatal distal lung development | Dev. Dyn | 237 | 247-258 | 2008 |
| Yotsumoto, F., Yagi, H., Suzuki, S.O., Oki, E., Tsujioka, H., Hachisuga, T., Sonoda, K., Kawarabayashi, T., | Validation of HB-EGF and amphiregulin as targets for human cancer therapy | Biochem Biophys Res Commun | 365 | 555-561 | 2008 |

| | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|------|
| Mekada, E., and Miyamoto, S | | | | | |
| T.Koyama, Y. Nakaoka, Y.Fujio, H. Hirota, K. Nishida, S. Sugiyama, K.Okamoto, K.Yamaugchi-Takihara, M. Yoshimura, S. Mochizuki, M.Hori, T. Hirano, and N. Mochizuki | Interaction of scaffolding adaptor protein Gab1 with tyrosine phosphatase SHP2 negatively regulates IGF-I-dependent myogenic differentiation via the ERK 1/2 signaling pathway | J. of Biological Chemistry | 283 (35) | 24234-24244 | 2008 |
| Yamano T, Nakatani S, Kanzaki H, Toh N, Amaki M, Tanaka J, Abe H, Hasegawa T, Sawada T, Matsubara H and <u>Kitakaze M</u> | Exercise-induced changes of functional mitral regurgitation in asymptomatic or mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy | Am. J. Cardiol. | 102 (4) | 481-485 | 2008 |
| Li F, Zhao H, Takashima S, Asano Y, Shintani Y, Hori M and <u>Kitakaze M</u> | Higher mortality in heterozygous neuropilin-1 mice after cardiac pressure overload | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 370 (2) | 317-321 | 2008 |
| Yamamoto H, Takashima S, Shintani Y, Yamazaki S, Seguchi O, Nakano A, Higo S, Kato H, Liao Y, Asano Y, Minamino T, Matsumura Y, Takeda H and <u>Kitakaze M</u> | Identification of a novel substrate for TNF α -induced kinase NUA2 | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 365 (3) | 541-547 | 2008 |
| Ohara T, Kim J, Asakura M, Asanuma H, Nakatani S, Hashimura K, Kanzaki H, Funahashi T, Tomoike H, Kitakaze M | Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects | Hypertens Res | 5 | 825-31 | 2008 |
| Bahrudin, U., Morisaki, H., Morisaki, T., | Ubiquitin-proteasome system impairment caused by a missense cardiac myosin-binding protein C mutation and associated with cardiac dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy | J Mol Biol | 384 | 896-907 | 2008 |

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|-----------|------|
| Ninomiya, H., Higaki, K., Nanba, E., Igawa, O., Takashima, S., Mizuta, E., Miake, J., Yamamoto, Y., Shirayoshi, Y., Kitakaze, M., Carrier, L., Hisatome, I | | | | | |
| 南野哲男 | 虚血障害に対するエリスロポエチンの心保護効果 | 医学の歩み | | 1036-1038 | 2008 |
| Asai M, Tsukamoto O, Minamino T (7人略) Takashima S (1人略) Kitakaze M | PKA rapidly enhances proteasome assembly and activity in in vivo canine hearts | J Mol Cell Cardiol | 46 | 452-462 | 2009 |
| Takahama, H., Minamino, T., Asanuma, H., Fujita, M., Asai, T., Wakeno, M., Sasaki, H., Kikuchi, H., Hashimoto, K., Oku, N., Asakura, M., Kim, J., Takashima, S., Komamura, K., Sugimachi, M., Mochizuki, N., Kitakaze, M. | Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. | J. Am. Coll. Cardiol. | 53 | 709-717 | 2009 |
| Urakami, T., Sakai, K., Asai, T., Fukumoto, D., Tsukada, H., Oku, N. | Evaluation of O-[(18)F] fluoromethyl-d-tyrosine as a radiotracer for tumor imaging with positron emission tomography. | Nucl. Med. Biol. | 36 | 295-303 | 2009 |
| Urakami, T., Kawaguchi, A.T., Akai, S., Hatanaka, K., Koide, H., Shimizu, K., Asai, T., Fukumoto, D., Harada, N., Tsukada, H., Oku, N. | In vivo distribution of liposome-encapsulated hemoglobin determined by positron emission tomography. | Artif. Organs | 33 | 164-168 | 2009 |
| Koide, H., Asai, T., Hatanaka, K., Shimizu, K., Yokoyama, M., Ishida, T., Kiwada, H., Oku, N. | Elucidation of accelerated blood clearance phenomenon caused by repeat injection of PEGylated nanocarriers. | Yakugaku Zasshi | 129 | 1445-1451 | 2009 |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----|----------------------------------|------|
| 浅井知浩, 奥直人 | リポソーム DDS の医療応用. | 血管医学 | 10 | 373-380 | 2009 |
| 真下 永、黒田俊一 | ぶどう膜炎治療におけるドラッグデリバリーシステムの可能性 | 眼科 | 51 | 891-899 | 2009 |
| Kasuya, T., Jung, J., Kinoshita, R., Goh, Y., Matsuzaki, T., Iijima, M., Yoshimoto, N., Tanizawa, K., and Kuroda, S. | Bio-nanocapsule-liposome conjugates for in vivo pinpoint drugs and gene delivery. | Methods in Enzymology | 464 | 147 | 2009 |
| Mizushima, H., Wang, X., Miyamoto, S., and Mekada, E. | Integrin signal masks growth-promotion activity of HB-EGF in monolayer cell cultures.. | J. Cell Sci. | 122 | 4277-4286 | 2009 |
| Tsukamoto O Fujita M (9 人略) Minamino T Asakura M (3 人略) Kitakaze M | Natriuretic peptides enhance the production of adiponectin in human adipocytes and in patients with chronic heart failure | Journal of the American College of Cardiology | 53 | 2070-2077 | 2009 |
| Sasaki H Asanuma H (5 人略) Asakura M (1 人略) Minamino T Takashima S (4 人略) Kitakaze M | Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase | Circulation | 119 | 2568-2577 | 2009 |
| Shintani Y Takashima S (2 人略) Kitakaze M | Extracellular protein kinase CK2 is a novel associating protein of neuropilin-1 | Biochemical and biophysical research communicatios. | 385 | 618-623 | 2009 |
| Minamino T Kitakaze M | ER stress in cardiovascular diseases. | Journal of molecular and cellular cardiology. | | Nov. 12 [Epub ahead of print] | 2009 |
| Asanuma H Kitakaze M | Carperitide and Adiponectin —How Are They Connected Each Other to Benefit Acute Decompensated Heart Failure?— | Circ J | 73 | 2206-2207 | 2009 |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------|-----------|-----------------|
| Kasuya, T. and Kuroda, S | Nanoparticles for Human Liver-specific Drug and Gene Delivery Systems: In Vitro and In Vivo Advances | Expert Opinion Drug Delivery | 6 | 1-14 | 2009 |
| Yagi H, Yotsumoto F, Sonoda K, Kuroki M, Mekada E, Miyamoto S | Synergistic antitumor effect of paclitaxel with CRM197, an inhibitor of HB-EGF, in ovarian cancer | Int J Cancer | 124 | 1429-1439 | 2009 |
| M. Hori and K. Nishida | Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction | Cardiovascular Research | 81 (3) | 457-464 | 2009 |
| 南野哲男 | 臨床家たちが語る DDS の臨床応用 | Drug Delivery system | | 9-26 | 2009 |
| Ishii, T., Asai, T., Urakami, T., Oku, N. | Accumulation of macromolecules in brain parenchyma in acute phase of cerebral infarction/reperfusion. | Brain Res. | | | 2010 (in press) |
| Murase, Y., Asai, T., Katanasaka, Y., Sugiyama, T., Shimizu, K., Maeda, N., Oku, N. | A novel DDS strategy, "dual-targeting", and its application for antineovascular therapy. | Cancer Lett. | 287 | 165-171 | 2010 |
| Shimizu, K., Osada, M., Takemoto, K., Yamamoto, Y., Asai, T., Oku, N. | Temperature-dependent transfer of amphotericin B from liposomal membrane of AmBisome to fungal cell membrane. | J. Control. Release | 141 | 208-215 | 2010 |
| Shimizu, K., Kinouchi Shimizu, N., Hakamata, W., Unno, K., Asai, T., Oku, N. | Preventive effect of green tea catechins on experimental tumor metastasis in senescence-accelerated mice. | Biol Pharm Bull. | 33 | 117-121 | 2010 |
| Iijima M, Matsuzaki T, Kadoya H, Hatahira S, Hiramatsu S, Jung G, Tanizawa K, and Kuroda S. | Bio-nanocapsule-based enzyme-antibody conjugates for ELISA. | Anal. Biochem. | 396 | 257 | 2010 |
| Kang JH, Oishi J, Kim JH, Ijuin M, Toita R, Jun B, Asai D, Mori T, Niidome T, Tanizawa K, Kuroda S, Katayama Y | Hepatoma-targeted gene delivery using a tumor cell-specific gene regulation system combined with a human liver cell-specific bionanocapsule. | Nanomedicine Feb | 3 | 印刷中 | 2010 |

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----|-------|------|
| Min K Asakura M (7人略) Asanuma H (1人略) Minamino T (5人略) Furukawa H (1人略) Takashima S (1人略) Kitakaze M | Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium | Biochem. Biophys. Res. Commun. | 393 | 55-60 | 2010 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----|-------|------|

ナノサイズリポソームを用いた新しい心筋梗塞治療法の開発

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

南野哲男

<はじめに>

近年、糖尿病やメタボリック症候群などの動脈硬化性疾患発症リスクの高い患者が増加しているため、今後、狭心症や心筋梗塞患者数の発症増加が予想される。急性心筋梗塞は依然死亡率の高い疾患であり、新しい治療法の開発は循環器医が取り組むべき重要な課題である。急性心筋梗塞に対する治療法は、1) 閉塞血管の早期再灌流による血流再開、2) 薬物補充療法による梗塞領域の傷害心筋の保護である。早期再灌流に関しては、経皮的経管冠動脈形成術（いわゆる“風船療法”）が広く普及しているが、傷害心筋に対する薬物的補充療法は確立されていないのが現状である。基礎実験の結果や小規模臨床試験において、アデノシンやエリスロポエチンなどが心筋梗塞サイズを縮小させることが報告されている。しかし、心筋梗塞部位への特異的薬物送達方法がないため、副作用が高頻度に発症することが予想されるため、実地臨床へのトラスレーションが進んでいない。そこで、私たちは、ナノサイズリポソームが心筋梗塞部位へ集積する性質を有することに着目して、新しい心筋梗塞治療の開発をおこなっている。すなわち、リポソームを用いることにより、心保護薬剤を心筋梗塞部位へ効率よく送達することが可能になるため心保護作用が増強すると同時に、副作用の発現が軽減することが期待できる。

<アデノシンの心筋虚血再灌流障害抑制作用>

心筋虚血再灌流障害は血流途絶による虚血に起因する障害と再灌流そのものが生存心筋を傷害することによって生じると考えられている(1)。その発生メカニズムには、活性酸素発生や細胞内カルシウム過負荷などの複数の要因が関与することが知られている。ヌクレオシドの一つであるアデノシンは心筋細胞、血管平滑筋細胞、血管内皮細胞に存在するアデノシン受容体を介して、多様な生理作用を呈する(2)。アデノシンA1受容体を介して、心筋細胞においてカテコラミン過負荷や細胞内カルシウム過負荷を抑制する。また、アデノシンA2受容体を介して、冠血流増加作用、白血球からの活性酸素産生抑制、血小板活性化抑制作用を有する。そのため、アデノシンは心筋虚血再灌流障害に対して心筋保護的に作用することが期待される。実際、動物を用いた心筋梗塞（心筋虚血再灌流）モデルにおいて、アデノシン投与は心筋梗塞サイズを著明に軽減することが報告されている(3)。これらの基礎的検討結果に基づいて、近年、心筋梗塞患者を

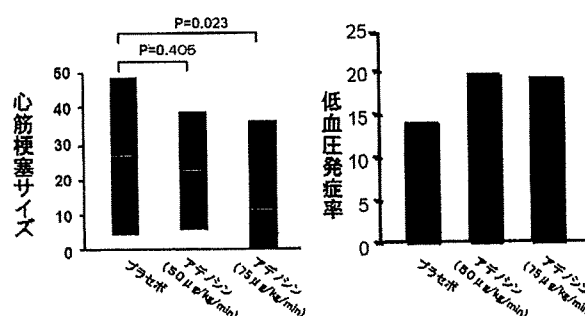


図1. アデノシンは心筋梗塞サイズを用量依存性に抑制する(臨床試験)

J Am Coll Cardiol. 2005 Jun 7;45(11):1775-80 より作図

対象とした大規模臨床試験が行なわれた(4)。臨床試験においても、アデノシンの静脈内投与は心筋梗塞サイズを用量依存性に縮小させることが認められたが、同時に、血圧低下も引き起こすため、広く臨床応用されていないのが現状である(図1)。

<ナノサイズリポソームの心筋梗塞部位への特異的集積>

リポソームはEPR効果によりがん組織へ集積するため、リポソーム製剤は主にごん治療の新しい薬剤として注目されているが、循環器疾患治療への応用は限られている。心筋虚血再灌流領域では、激しい炎症が生じており、心筋梗塞後早期にP-セレクチンやICAM-1などの接着分子の発現が認められる。このため、同領域はactive targetingの良い標的になりうる。また、興味深いことに、

梗塞後心臓では、心筋虚血再灌流領域での血管透過性が非常に亢進していることが報告されている(5、6)。そのメカニズムとしては、血管内皮細胞の物理的損傷によるものと血管間隙の増加によるものが考えられる。これらのことから、ナノサイズリポソームを用いることにより癌組織と同様に心筋虚血再灌流領域を対象としたactiveならびにpassive targetingが期待できる。そこで、私たちは、蛍光標識したポリエチ

レングリコール装飾リポソーム(ステルスリポソーム)を心筋梗塞作成ラットに静脈内投与し、心臓への集積を評価した。ラット心筋梗塞モデルは、左冠動脈を30分間閉塞後、再灌流することにより作成した。再灌流開始5分前から開始後5分までの計10分間、大腿静脈より蛍光色素標識化リポソームを投与し、3時間後にin vivo imagingを用いて心臓への集積を評価した。心筋壊死領域はTTC(triphenyltetrazolium chloride)染色により同定した。その結果、TTC染色により評価した心筋壊死領域ならびにその周辺領域、すなわち閉塞した左冠動脈の支配領域に一致してリポソームが集積する一方、非心筋梗塞部位ではリポソームの集積は認められなかった(図2)。定量的解析においても同様の実験結果が得られた。心筋壊死領域では血管内皮細胞の破綻が頻繁に認められるが、その周辺領域では血管内皮細胞の解剖学的破綻は認められず、血管内皮細胞間の間隙増加が認められるのみであることが多い。しかし、心筋虚血再灌流領域では、血管内皮細胞の形態的破綻の無い状況においても、血管透過性が亢進することが報告されており、リポソームの集積はこれらの血管透過性亢進を介して認められたものと考えられる。すでに心筋細胞の不可逆的変化が生じている心筋壊死領域のみならず、生存の可能性が高い傷害心筋が存在する周辺領域に対してもリポソーム集積が認められることは治療効果を考慮する際には大変重要な所見である。以上より、リポソームによる心筋保護薬剤の傷害心筋への特異的送達が可能となり、心筋虚血再灌流障害軽減効果が期待できる。そこで、虚血再灌流障害に対する心保護作用が認められるアデノシンのリポソーム化を検討することにした。

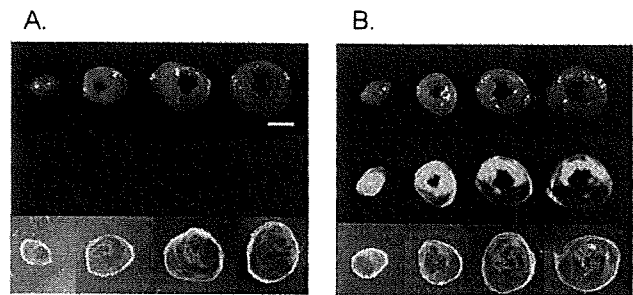


図2. リポソームの心筋虚血再灌流領域への集積
ラット虚血再灌流モデルを使用。上段:明視野像、中段:蛍光定量像、下段:TTC染色像。再灌流前に蛍光標識リポソーム(A)あるいは非蛍光標識リポソーム(B)の経静脈的投与を行った。蛍光標識リポソームを投与したラットではTTC染色で示す梗塞領域に一致した蛍光色素の集積が認められる。

<リポソーム化アデノシンの血行動態への影響>

そこで、旧第一製薬との共同研究にて、リポソーム化アデノシンの開発をおこなった。水和法を用いて、アデノシンのリポソーム化に成功した（平均サイズ：126±12 nm、ζ電位：-2.3±0.4 mV）。最初に、R I 標識したアデノシンを用いて、フリーアデノシンならびにリポソーム化アデノシンの血中滞留時間を比較検討した。フリーのアデノシンを静脈内投与したラットでは、投与10分後の血中アデノシン量は投与量の1%以下になっていた。一方、リポソーム化アデノシン投与ラットでは、投与後10分においては投与量の11%、投与30分後においても3.5%のアデノシンが存在していた。以上より、リポソーム化により、アデノシンは長時間（数時間）血中内に滞留しうることが明らかになった。通常、アデノシンは血管内皮細胞や血球成分に存在するアデノシンデアミナーゼにより分解されるため、血中での半減期は数秒であるが、リポソーム化によりアデノシンの分解が抑制するため、その血中滞留時間が増加したものと考えられる。

次に、フリーアデノシンならびにリポソーム化アデノシンの全身静脈内投与を行い、全身血圧ならびに脈拍数への影響を検討した。フリーアデノシンは用量依存的に全身血圧を低下させた（225ならびに450 μg/kg/minの10分間静脈内投与にて、全身平均血圧はそれぞれ4.8%ならびに25.4%低下した）。一方、リポソーム化アデノシンは450 μg/kg/minの投与量においても全身血圧の低下をきたさなかった。脈拍数に対しても同様の効果が認められた。すなわち、フリーアデノシンによる脈拍数減少作用は用量依存性に認められたが、リポソーム化アデノシンでは上記投与量では脈拍数を低下させなかった。これらのことから、リポソーム化により、アデノシンによる血圧低下作用ならびに脈拍数減少作用は著明に軽減されることが明らかになった。次に、血行動態を変化させない最大用量のリポソーム化アデノシンによる心筋梗塞サイズ縮小効果を検討した。

<リポソーム化アデノシンの心筋梗塞サイズ軽減効果>

蛍光色素標識アデノシン投与実験と同様に、ラット心筋梗塞は左冠動脈を30分間閉塞後、再灌流することにより作成した。再灌流開始5分前から開始後5分までの計10分間、大腿静脈よりフリーアデノシン（450 μg/kg/min）またはリポソーム化アデノシン（450 μg/kg/min）を投与し、3時間後にTTC染色を用いて心筋梗塞サイズを評価した。興味深いことに、リポソーム化アデノシン投与群では、生理食塩水またはアデノシン単独投与群と比較して、心筋梗塞サイズが有意に縮小された。このリポソーム化アデノシンによる心筋梗塞サイズ抑制効果は非特異的アデノシン受容体拮抗薬（8-(p-sulfophenyl) theophylline)により抑制された。これらのことから、心筋梗塞部位に集積する

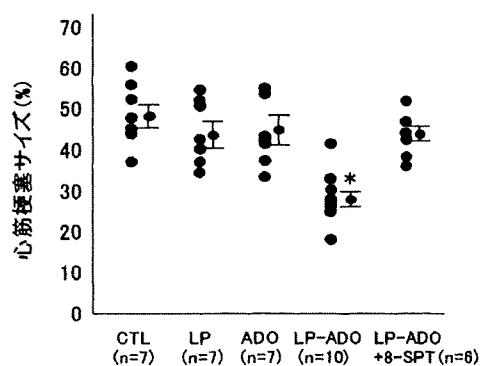


図3. リポソーム化アデノシンは心筋梗塞サイズ縮小効果を増強する(ラット)

リポソーム化アデノシンから漏出するアデノシンがアデノシン受容体を介して心筋保護効果を呈することが明らかになった(図3)。また、同様の検討を大型動物であるイヌを用いて行なった。心筋梗塞サイズは90分間虚血・6時間再灌流モデルにて検討した。リポソーム化アデノシン(450 μ g/kg/minの10分間静脈内投与)により、全身血圧・脈拍数に変化なく、心筋梗塞サイズが著明に抑制された(心筋梗塞領域/心筋危険領域:生理食塩水投与群41%、リポソーム化アデノシン投与群22%)。また、ラットでは見いだされなかった再灌流中の致死的な不整脈である心室細動発生率も著明に抑制することが明らかになった(心室細動発生率:生理食塩水投与群60%、リポソーム化アデノシン投与群17%)。以上より、アデノシンをリポソーム化することにより、アデノシンの副作用(血圧低下・徐脈作用)は軽減すると同時に、心筋梗塞サイズを縮小することが明らかになり、リポソーム化アデノシンは心筋梗塞治療薬として理想的な作用を有していることが明らかになった。心筋梗塞部位ではリポソームの集積により高濃度のアデノシンが存在するため心筋保護作用が生じる一方、末梢血中ではリポソーム化アデノシンの血中濃度は血行動態に変化させるほどに高くないと考えられる(図4)。

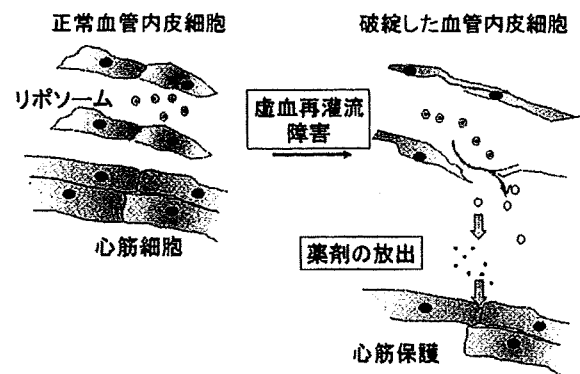


図4. 心筋虚血再灌流領域はリポソームの標的である

<今後の課題>

これまでの実験結果を踏まえ、リポソーム化アデノシンの心筋梗塞治療薬としての臨床応用をめざす。現在、提携企業にて feasibility 試験実施を予定している。同時に、抗不整脈薬、実験的に心臓保護作用が確認された薬剤、siRNAなどをリポソーム化することにより新たな心筋梗塞治療薬の開発をめざす。また、大阪大学微生物研究所との共同研究にて、心不全を標的としたDDSの開発を進めていく予定である。心筋虚血領域へのリポソーム集積は passive targeting にても十分に認められるが、active targeting の必要性や他の送達手段の有効性については今後の検討課題である。

引用文献

1. Derek M. Yellon, et al. N Engl J Med 2007; 357: 1121-35
2. Forman MB, et al. Cardiovasc Drug Rev 2006; 24:116-147.
3. Hill RJ, et al. J Mol Cell Cardiol 1998; 30: 579-85.
4. Ross AM, et al. J Am Coll Cardiol. 2005; 45: 1775-1780.
5. Horwitz LD, et al. Circulation 1994; 90: 2439-47.

6. Dauber IM, et al. *Circ Res* 1990; 66: 986-98.

〔第九版〕Ⅰ

- 内科学総論
- 症候学
- 治療学
- 感染症・寄生虫
- 循環器系

内科 血学

杉本恒明
矢崎義雄
総編集

大阪大学附属図書館



10301261326

朝倉書店

唆する失神発作によって診断される。本人に心室細動を思わせるエピソードがないときは、血縁者の既往によって診断をする。V₁、V₂ではQRS終末部からST部分にかけて上に凸のときcoved型とよび(図5-126)、ST上昇が下に凸ならsaddle-back型とよばれる。本症候群ではNa⁺チャネル遮断薬や自律神経作動薬や遮断薬に対して特徴的な反応を示す。

不整脈源性右室心筋症(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; ARVC)を除外するためのMRI検査や、冠動脈攣縮の誘発を含む冠動脈造影も行われる。電気生理学的検査における心室細動の誘発頻度は報告により異なる。発作頻度によって重症度が決められるようにみえるが、初回発作でも致死性となるので重症度は測りにくい。

【経過・予後】

心室細動の既往がなくても心事故は4~8%に発生するという国外の報告はあるが、わが国ではこれよりも低い数値が報告されている。失神や突然死蘇生例では再発率が高い。

【治療】

発作は心室細動として発症するために、通常の救急蘇生に準じる。速やかに電氣的除細動を行わなければ致死性となる。本症候群の心電図異常は一部のNa⁺チャネル遮断薬、β遮断薬、副交感神経刺激薬によって増悪する。これに対しβ刺激薬は心電図異常を改善させる。coved型のときに心室細動が生じやすい。薬物治療は不十分な効果しか望めず、しばしば植え込み型除細動器が選択される。(村川裕二)

■文献

- Sarkozy A, Brugada P: Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16 (Suppl 1): S8-20, 2005.
- Schwartz PJ: The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: clinical implications. *J Intern Med*, 259: 39-47, 2006.
- Schwartz PJ, Moss AJ, et al: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*, 88: 782-784, 1993.

5-6

虚血性心疾患 ischemic heart disease

1) 冠血流調節と心筋虚血

(1) 冠循環調節機構

a. 冠循環の解剖

心筋に血液を供給する冠循環は、大動脈起始部から直径2~5mmの左右3冠動脈が心外膜側を走行す

る。その3冠動脈から直径1mm以下の小動脈となつて心筋層内に入り、さらに冠動脈造影上判読不能となる直径数百μm以下の細動脈、中膜平滑筋が不連続となるメタ細動脈、毛細血管前細動脈を経て、内皮細胞と基底膜とからなる直径8~10μmの毛細血管へと移行する。そして毛細血管後細動脈を経て、直径数百μm前後の細静脈から、大部分は冠静脈洞を経て右房に還流する。一般に、細動脈から細静脈までの心筋層内の冠循環は冠微小循環とよばれ、抵抗血管として生理的な状態での冠循環調節の主役をなしている。

b. 冠循環の特徴と調節機構

冠循環の第1の特徴として、心臓はエネルギー消費の最も大きな臓器であるため、大量の血液供給を必要とする(安静時約1ml/g/分)。しかし、他臓器への分配血液量の低下を避けることから必要最小限に抑えられている(心拍出量の約5%)。そのため、冠動脈狭窄などにより冠血流供給が制限されると、心筋は容易に虚血に陥る。

第2の特徴として、収縮期に高圧となる心内膜側は、心外膜側と比較して十分な組織灌流が得られにくいとされる。冠動脈狭窄などで冠血流が低下すると、心内膜側・心外膜側血流比は容易に0.7くらいまで低下し、心内膜側より容易に虚血が生ずる(wavefront現象)。

第3の特徴として、冠循環は脳循環とともに多少の灌流圧の変動にかかわらず冠血流量を維持する自己調節能(auto-regulation)を有する点で、他臓器とは異なっている。冠微小血管トーンスは、おもに平滑筋自体の特性にて制御されているが、神経・体液性因子の影響も受ける。

c. 冠微小血管トーンスの神経性調節

冠動脈は全身の動脈のなかで最も豊富に神経が分布し、precapillaryレベルまで神経支配を受けており、冠血流量の調節を担っている。冠動脈は、交感神経系と副交感神経系の両者の制御を受けており、副交感神経は太い血管の外膜のみに分布し、運動性および知覚性の神経線維を含む。交感神経は無髄運動神経線維を有し、細動脈レベルに至るまで分布し、中膜平滑筋細胞に入り込む。近位部の冠血管ではα交感神経刺激による血管収縮作用が優位で、遠位部の細血管では、α作用が消失していく。また、α交感神経受容体刺激による冠血管収縮作用の約70%が太い冠動脈の収縮により、残りの30%は冠抵抗血管に起因することが示されている。冠抵抗血管はβ交感神経のみならず、α交感神経活性による制御も受けており、互いが拮抗して冠血流量を調節している。さらに副交感神経刺激では、冠血管は拡張する。

d. 冠微小血管トーンスの体液性調節

心筋組織でのpH、P_{O₂}が低下すれば冠血流量が増加

する。ATPの代謝産物であるアデノシンは、冠血流量の制御に重要な役割を果たしており (Horiら, 1991), 冠血管のアデノシンA₂受容体に作用し、冠血管平滑筋細胞内のcAMPレベルを増加させ、平滑筋を弛緩させる。アデノシンはおもに直径200 μ m以下の冠微小血管に作用して冠血管抵抗を低下させる。また、アデノシンは心筋酸素需要増大や心筋虚血の程度に応じて、反応性に冠血流量を増加させるのに十分な量が遊出され、冠血管に対して耐性が生じにくいとされる。一方、心筋虚血や低酸素により細胞内ATPレベルが低下するが、このATPレベル低下に呼応してK_{ATP}チャネルが開く。冠血流量を低下させると直径100 μ m以下の冠微小血管が拡張するが、その作用はK_{ATP}チャネル遮断薬であるグリベンクラミドにて抑制されることが知られている。また、アセチルコリンなどが血管内皮細胞の受容体に結合することにより、Ca²⁺の流入をもたらす。血管内皮細胞に局在する血管内皮型NO合成酵素(eNOS)を活性化して、NOを継続的に産生する。NOは直ちに血管平滑筋に取り込まれ、グアニル酸シクラーゼの活性化によりサイクリックGMP(cGMP)が産生され、cGMP依存性蛋白質リン酸化酵素の活性化を介して血管平滑筋を弛緩させる。これらアデノシン、K_{ATP}チャネル開口およびNOの三者が協調的に冠血流量調節に働いている。その他、内皮由来過分極因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor; EDHF)、PGI₂などもトーン調節に関与している。

(2) 心筋虚血の病態生理

a. 冠循環の変化による心筋収縮および拡張に及ぼす影響

心内膜下局所心筋短縮率または壁厚増加率が低下し始める臨界灌流圧(critical perfusion pressure)または自己調節能(auto regulation)の限界は、100 mmHgが正常血圧である麻酔犬では約70 mmHg、また覚醒犬では40 mmHgといわれている。冠動脈の近位部を結紮すると、10秒後には灌流領域中心部の心筋短縮率が30%低下する。虚血がさらに持続すると心筋は収縮しなくなり、逆に収縮期を通じて伸展されるようになる。また、心筋虚血時には左室拡張機能障害を認める。拡張早期にみられる弛緩速度の低下と拡張中期から後期における拡張期スティフネス(コンプライアンスの逆数)の変化の2点である。心筋虚血が起こると収縮期よりも拡張期の指標の方が先に障害される。弛緩速度の低下の原因は、心筋虚血が起こるとATPの減少を認めるが、筋小胞体へのCa²⁺の取り込みにはATPを要するため、収縮蛋白の不活性化が遅延するためと考えられている。拡張期スティフネスは、心筋虚血の状態では冠灌流圧が一定であれば冠

血流量が増加するため、coronary turgorの増加(garden hose effect)や間質浮腫により増加し、冠血流遮断が1時間以上持続すると心筋のATPが枯渇してアクチン-ミオシン結合が解離できなくなり、不可逆性の虚血性拘縮のため著明に増加する。

b. 心筋虚血から心筋壊死巣への形成過程

心筋虚血による心筋壊死は心内膜側心筋より生じ、虚血時間が長くなるにつれて心外膜側心筋へと伝播する。イヌの実験モデルでは、冠動脈結紮後40分、3時間、96時間後の心筋梗塞巣の形成過程を検討したところ、15分以内の虚血では心筋壊死は生じなかったが、40分で心内膜側心筋に散在性に心筋壊死が生じた。さらに3時間後には、心内膜側心筋の壊死は完成し、96時間後には心筋壊死が心外膜側まで進行し貫壁性梗塞が完成する(wavefront現象)。wavefront現象を修飾する重要な因子としては、側副血流量や虚血プレコンディショニング現象、前負荷・後負荷、薬剤などが重要な因子である。実際、側副血行路の不良なブタでは冠動脈結紮後40分で心内膜側(1/3)に心筋壊死が生じ、1時間後には約80%、2時間で貫壁性梗塞が完成することが知られ、ヒトの心筋梗塞では、発症後3~6時間以内に貫壁性梗塞が完成すると考えられている。

c. 心筋虚血における寄与因子

i) 側副血行路 側副血行路が発達しているイヌと側副血行路が乏しいブタを比較すると、心筋壊死形成に要する時間が異なることが知られていることから、側副血流量は心筋虚血から心筋梗塞に至る過程における重要な規定因子であると考えられる。イヌにおける検討では、冠動脈結紮後20分後の心筋外層・中層・内層への側副血流量はおのおの非虚血時の6、9、22%で、心内膜側により強い虚血障害が生じる。側副血行は、非虚血領域の心外膜側冠動脈の分枝により供給されるため、側副血管は心外膜側より心内膜側に穿通する。この側副血管は心筋内圧が高いために心内膜側を十分に灌流できないとされる。さらに、長時間持続による心筋虚血により不可逆性心筋障害が生じ、その周囲に出血・炎症・浮腫などが生じ側副血管を圧迫したり、トーン亢進を惹起するためと考えられる。

ii) 虚血プレコンディショニング 虚血プレコンディショニングとは、短時間心筋虚血の先行により、その後生じる長時間虚血による心筋細胞障害に対して保護的に作用する現象である。臨床において、心筋梗塞発症前に狭心症発作を有する急性心筋梗塞患者の予後や心機能が比較的良好であることが経験的に知られていた。その虚血改善効果のメカニズムとして、Murryらが、急性心筋梗塞モデルで実験的に同様の現象を明らかにした。そのことから、虚血プレコン

ディショニングは臓器保護の観点から普遍的な概念となった (Murry ら, 1986). プレコンディショニングには, 心筋保護効果が1~2時間で消失する early phase プレコンディショニングと心筋保護効果が24時間~48時間後に再び出現する late phase プレコンディショニングとがある. early phase プレコンディショニングのメカニズムは蛋白リン酸化が主に関与するのに対して, late phase プレコンディショニングは蛋白合成を伴った現象であると考えられている. プレコンディショニングの分子メカニズムは, early phase プレコンディショニングでは, アデノシンなどがプロテインキナーゼ C (PKC) 活性化に続く ATP 感受性 K^+ (K_{ATP}) チャネルを活性化させ心筋保護作用を惹起することによる. 一方, late phase プレコンディショニングの分子メカニズムについては iNOS を介する NO 産生増加-HSP 72-MnSOD 連関および PKC-ecto-5'-nucleotidase 誘導-アデノシン連関の相加および相乗作用により惹起されるものと考えられている. このプレコンディショニング効果は, 心筋梗塞サイズを縮小させるいちばん強い作用を有しており, 現在臨床において, この作用に近い効果を有する薬剤の探索に力が注がれている.

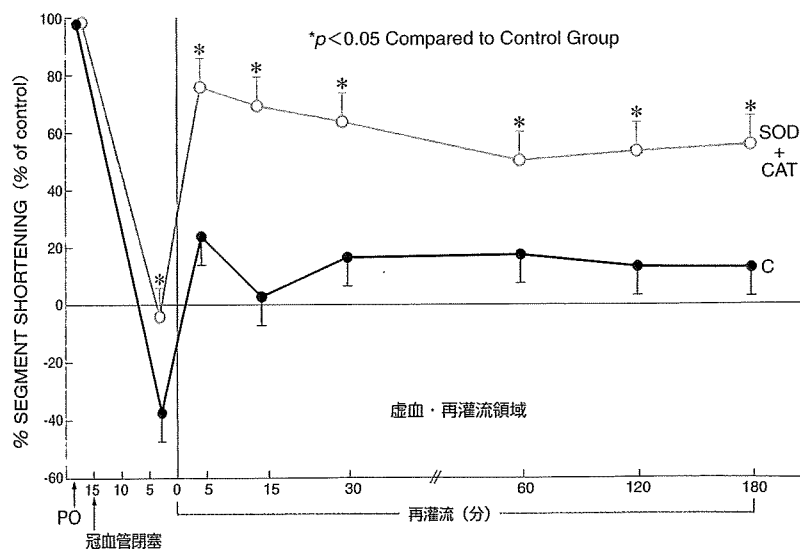
d. 心筋スタニング (stunned myocardium)

実験的に冠動脈を短時間結紮した後, 再灌流すると組織学的にほとんど異常がないにもかかわらず心筋収縮能の低下が数時間~数日持続する現象がある. この再灌流後の心筋収縮不全を, 1982年, Braunwald らが "stunned myocardium (気絶心筋)" と命名した. 臨床においても, 急性心筋梗塞患者において虚血・再灌流後, 一時的な心筋収縮不全が認められることがわかってきた. 虚血心における心筋収縮能の低下は心筋酸素消費量を低下させ, 一見合目的な現象と考えられ

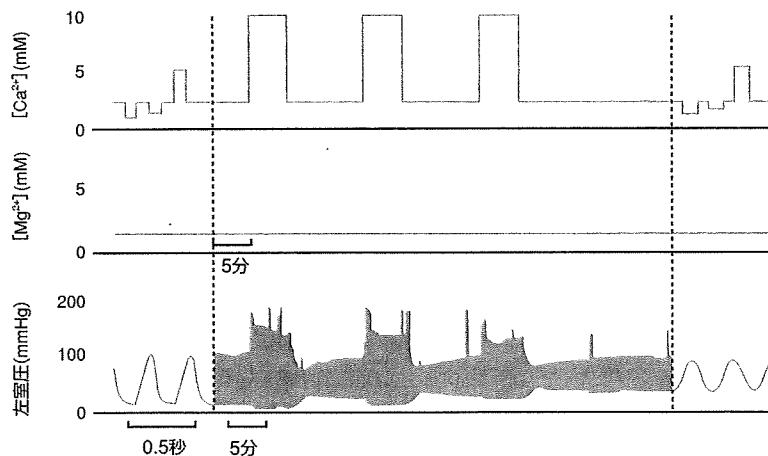
る. しかし stunned myocardium 時の局所の酸素消費量はむしろ増大しており, エネルギー代謝の面からも脂肪酸取り込み低下および糖取り込み亢進という非効率なエネルギー代謝があり, 一種の再灌流障害とも考えられている. 現在, 心筋スタニングの原因として, ①フリーラジカル発生, ②心筋細胞内 Ca^{2+} 過負荷, の2つのメカニズムが考えられている (図 5-127). 1つは, 再灌流時に産生される O_2^- や OH^- による細胞膜や膜上のイオンチャネル障害がスタニングの一因と考えられる. また, Ca^{2+} 過負荷がスタニングの原因とされることは, ①低 $[Ca^{2+}]$ 灌流液 (または血液) で再灌流すると, スタニングは抑制される (低 Ca^{2+} 再灌流) こと, ②徐々に灌流したり, 酸性溶液添加によりアシドーシスの回復を緩徐にすると, スタニングが抑制される (段階的再灌流, 酸性再灌流) こと, ③細胞外液の Ca^{2+} レベルを上昇させると, 一過性には陽性変力作用を示すが, これを繰り返すと発生張力が低下することより, Ca^{2+} 過負荷により心筋陽性変力作用の Ca^{2+} 感受性が低下することから支持されている (図 5-128). しかしながら, なぜ Ca^{2+} 過負荷がスタニングを惹起するのかは明らかでない. 細胞骨格蛋白であるマイクロチュブルが障害をうけ, その障害程度が心機能低下と相関することから, 細胞骨格の障害がスタニングの一因となっていることが考えられている. Ca^{2+} が結合することにより, アクチン-ミオシンのスライディングが生じるトロポニン C の障害が生じることが報告されており, Ca^{2+} に関係した収縮蛋白の障害が関与するものと思われる.

e. ハイバネーション (冬眠心筋, myocardial hibernation, hibernating myocardium)

心筋ハイバネーションは, 冠血流量が低下しても心筋は酸素供給に見合うように心機能を低下させ虚血性



〔図 5-127〕 虚血・再灌流領域における心筋短縮率 15分虚血刺激後の心筋短縮率低下 (赤線) は SOD+カタラーゼ投与 (青線) により抑制される (Gross ら, 1986).



〈図 5-128〉一過性 Ca^{2+} 過負荷の左室発生圧に及ぼす影響

Ferret の Langendorff 心標本において、細胞外 Ca^{2+} を一過性に増加させると、左室発生圧は低下する (Kitakaze ら, 1988)。

代謝変化を呈さない状態をいう。この概念は臨床的に、冠動脈狭窄のある患者が冠動脈バイパス術をうけた後、心機能の改善がみられることから提唱されたものである。臨床的に左室造影、心エコー・核医学検査でアキネジアや運動障害を示した領域の 7% に、また運動低下を示した領域の 52% に剖検で正常心筋組織が含まれていることから、壊死に陥っていない心筋にも収縮能低下が認められることは確かである。一方、冠血行再建術により心機能の改善がみられ²⁰¹Tl 心筋シンチグラム像でも欠損が消失する症例が少なくない。ブタの冠動脈を 80% 狭窄すると、5 分で冠静脈血の pH は低下し局所心筋短縮率も減少し明らかな虚血変化を呈するが、40 分後には収縮性の低下は存在するにもかかわらず、乳酸産生および冠静脈血 pH は回復する。このような低灌流に対する適応のメカニズムは明確でないが、低灌流圧や冠血流量に依存して心収縮性が変化する Gregg 現象が一因と考えられている。PET でハイパネーション心筋を観察すると²⁰¹Tl の局所取り込みは低下し局所血流が少ないにもかかわらず、糖 (FDG) の取り込みは上昇している。したがって、解糖系による ATP 産生は亢進しており、ハイパネーションは、心筋代謝が虚血状態に適応している可能性が高い。しかし、一方で心筋ハイパネーションには繰り返す心筋虚血が関与しているとする考え方もある。慢性冠動脈疾患の患者の Holter 心電図解析により、無症候性心筋虚血が高頻度に生じていることがわかっている。Rahimtoola らは、心筋ハイパネーションを「安静時には無症候であるが可逆的な心筋虚血が持続している左室機能異常である」との仮説を唱えている。したがって、心筋ハイパネーションは種々の虚血状態よりなる病態である可能性がある。

(朝倉正紀・浅沼博司・北風政史)

■文献

- Gross GJ, Farber NE, et al: Beneficial actions of superoxide dismutase and catalase in stunned myocardium of dogs. *Am J Physiol*, 250: H 372-377, 1986.
- Hori M, Kitakaze M: Adenosine, the heart, and coronary circulation. *Hypertension*, 18: 565-574, 1991.
- Kitakaze M, et al: Contractile dysfunction and ATP depletion after transient calcium overload in perfused ferret hearts. *Circulation*, 77: 685-695, 1988.
- Murry CE, Jennings RB, et al: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 74: 1124-1136, 1986.

2) 狭心症 angina pectoris

【定義・概念】

狭心症は一過性の心筋虚血 (酸素不足) の結果、特有の胸痛発作 (狭心痛)、心電図変化、心筋代謝異常、心機能障害をきたす臨床症候群である。高度の貧血や大動脈弁膜症などの心筋に酸素不足をもたらす病態も狭心症の原因となるが、一般には冠動脈の異常により生じた虚血発作を狭心症とよぶ。心筋梗塞の既往を有する例も少なくない。なお心筋虚血があっても狭心痛を認めないこともしばしばある [無症候性心筋虚血 (5-6-3) 参照]。

【分類】

病態 (発症機序)、発作の誘因、経過の観点から分類されるが (表 5-42)、治療を考えるうえでは病態をどうとらえるかが最も重要である。

1) 病態よりみた分類: 器質的冠狭窄による器質性狭心症、冠攣縮性狭心症、急性冠症候群に分類される。冠動脈造影所見に基づいて診断されるが、症候から推定することも可能である (後述)。

2) 発作の誘因よりみた分類: 労作狭心症、安静狭心症、労作兼安静狭心症に分類される。必ずしも病

新・心臓病診療

P R A C T I C A L C A R D I O L O G Y

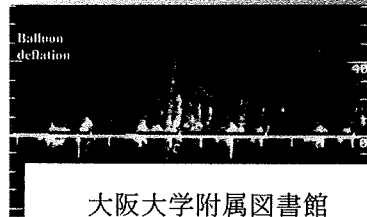
プラクティス

編集▶伊藤 浩・吉川純一

冠動脈疾患の 病態に迫る



12



Regional (NR R) Report Page

| | |
|---------|------|
| Page 01 | 587 |
| Page 02 | 374 |
| Page 03 | 155 |
| Page 04 | 2179 |
| Page 05 | 1422 |
| Page 06 | 426 |
| Page 07 | 399 |
| Page 08 | 257 |
| Page 09 | |
| Page 10 | 751 |

大阪大学附属図書館



14100225029

責任編集▶

吉川純一 [大阪掖済会病院]

笠貫 宏 [早稲田大学]

土師一夫 [市立柏原病院]

別府慎太郎 [大阪大学]

松崎益徳 [山口大学]

文光堂

II. 心筋虚血の病態に迫る

1. 心筋虚血の病態生理に迫る

1) 心筋虚血と心筋代謝異常

はじめに

心臓はポンプの原動力となる心筋細胞，その心筋細胞への酸素・栄養分を供給する冠血管系細胞，心臓を統合的に動かす刺激伝導系細胞および神経細胞，これらの支持母体である線維芽細胞から成り立っており，これらの協調的作用により毎分60～80回の割合で収縮と弛緩を繰り返しながら，毎分約6lの血液を全身に送り出している。いいかえると，心臓は1日に10万回の割合で収縮と弛緩を繰り返しながら，約9,000l（約9t）の血液を全身に送り出している。

全身臓器のパートとしての循環器系臓器は，心臓と末梢血管から成り立っており，前負荷や後負荷に応じて拍出量を速やかに変化させてホメオスタシスを保っている。さらに神経性調節および体液・代謝性調節によりその機能だけでなく構造をもストレスに応じて変化させる。

1. 心筋のエネルギー代謝

心臓はポンプ機能を維持するために，毎日3.5～5kgのアデノシン5'三リン酸 adenosine 5'-triphosphate (ATP) を産生しているが，その大部分がミトコンドリアにおける酸化的リン酸化によるものである。心筋内におけるエネルギー産生

プロセスを図1に示す。

酸化的リン酸化の過程には常に大量の酸素が必要であり，冠動脈による運搬に頼っている。酸素供給下における心筋細胞内では，ブドウ糖1分子から38分子のATPが産生される。解糖系で産生される2分子のATPを除いた36分子のATPは，ミトコンドリア内で酸素を消費して行われる酸化的リン酸化過程において産生される。

酸化的リン酸化によるATPは，TCAサイクルにおける基質のリン酸化と電子伝達系（呼吸鎖）において水素イオンの電子を酸素に渡して水になる過程でつくられる。産生されたATPは心筋細胞内でクレアチンと結合し，クレアチンリン酸として細胞内に貯蔵されるが，この反応を触媒するのが細胞質内に存在するクレアチンキナーゼ creatine kinase (CK) である。心筋収縮やカルシウムハンドリングの維持，イオンの能動輸送にはATPが必要であるが，そのATPの供給源はクレアチンリン酸が細胞質内のCKにより還元されたものと考えられている。細胞質内のCKは筋小胞体膜上や筋原線維上などのATPを必要とする場所に局在するといわれており，ミトコンドリアで生成されたエネルギーが必要とされるところに確実に届けられるシステムとして働いていることを示唆している（クレアチンシャトル）。心筋は骨格筋に比し，クレアチンリン酸の貯蔵が少ないため，心不全や虚血によって容易に枯渇してしまい，収縮障害や心筋壊死に陥る。一方，解糖系に関連する酵素類は細胞膜近傍に存在するといわれている。細胞膜上のナトリウムポンプはATPを用いてナトリウムイオン (Na^+) を細胞外に汲み出して膜電位を維持する役割を担うが，このためのエネルギーは主として解糖系から供給されている。

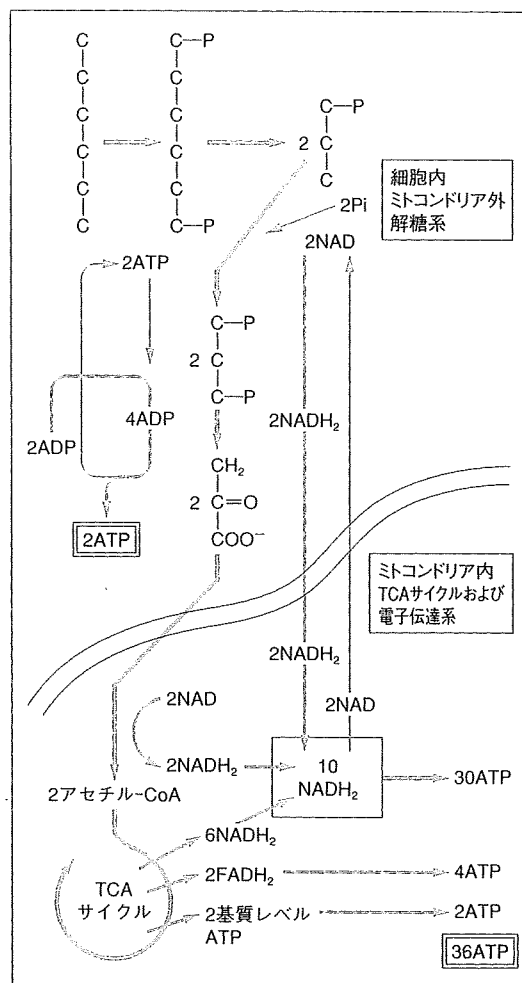
このように，心筋細胞内ではクレアチンシャトルと解糖系の2系統のエネルギー供給系が存在し，それぞれのエネルギー供給先は区別されている（ATPのコンパートメント化）。ATPが消費されるとアデノシン5'二リン酸 adenosine 5'-diphosphate (ADP) と無機リンが産生され，ADPは細胞質内でアデノシン5'一リン酸 adenosine 5'-

monophosphate (AMP) と ATP に、ADP はさらにミトコンドリア内で ATP に再生される。また ATP 産生には炭水化物（ブドウ糖と乳酸）や脂肪酸を要し、冠動脈によるこれら燃料の運搬も重要である。

空腹時では血液中の遊離脂肪酸の β 酸化により 60～70% のエネルギーが産生されるが、遊離脂肪酸は好気的環境下では細胞内でアシル CoA となり、最終的にアセチル CoA に分解され、ミトコンドリア内の TCA サイクルに入り 36 分子の ATP が産生され、解糖系から約 20%（ブドウ糖）、血中の乳酸から心筋細胞内の乳酸脱水素酵素 lactate dehydrogenase (LDH) の酸化作用によりピルビン酸となり、TCA サイクルで利用され、約 10% のエネルギー産生がまかなわれる。

一方、食後においてはブドウ糖から酸素を利用した解糖系により約 70%、乳酸から約 30% のエネルギー産生がまかなわれる。運動などによる心筋仕事量の増大、カテコールアミン投与などにより ATP の需要が高まり ATP の分解速度が再合成速度を上回ると、ATP の代謝産物である AMP が増加するが、AMP の分解産物であるアデノシンは冠動脈を拡張させ、冠血流量を増加させる。特に身体運動時には骨格筋で産生された乳酸を利用することにより、基質に占める乳酸の比率は 60% にまで上昇する。心筋虚血ではクレアチンリン酸や ATP などの高エネルギー化合物が減少し、心筋収縮障害が出現する。

心筋虚血状態では、ATP 産生は脂肪酸の β 酸化から酸素を利用しない解糖系へシフトする。これは嫌気性解糖系であり、ブドウ糖は嫌気性解糖を受けピルビン酸となり、産生されたピルビン酸は TCA サイクルに入らずに LDH の還元作用により乳酸に変換される。心筋へのブドウ糖の取り込みはグルコーストランスポーター glucose transporter (GLUT) を介して行われる。心筋には多くの臓器に普遍的に発現している GLUT1 と、骨格筋、心筋、脂肪組織に発現している GLUT4 の 2 種類の GLUT が存在する。GLUT4 はインスリン刺激により細胞質から細胞膜へと転移し、ブ



【図1】心筋内におけるエネルギー産生プロセス

ドウ糖の取り込みの機序となるが、虚血時もインスリンシグナルとは異なる伝達系により GLUT4 の転移をもたらす¹⁾。嫌気的条件下では乳酸は利用できないことから、心筋内に蓄積した乳酸は最終的には冠静脈血中に流出する。冠静脈洞に挿入したカテーテルより血中乳酸値を測定することで虚血の診断を行うことができるが、日常臨床では、ブドウ糖代謝を反映する F-18 デオキシグルコース (FDG)-PET (心筋虚血による GLUT4 の転移を利用) や脂肪酸代謝を反映する ¹²³I BMIPP SPECT (心筋虚血によりエネルギー源が脂肪酸からブドウ糖に移行するため、脂肪酸の取り込みが減少するのを利用) 検査などを用いて代謝異常