

< Editorial Comment >

今なぜ脂質代謝か？

Betamethylodophenylpentadecanoic acid (BMIPP) への期待

京都大学大学院医学研究科循環病態学 野原 隆司

心筋は脳と異なり種々の基質を利用してエネルギー産生を行う。この基質の利用も、環境条件によって、極めて巧妙に制御あるいは変換されるようになっている。特に心筋が虚血に陥ったり、不全状態になるとそのエネルギー産生系は微妙に変化し、その意義は未だ全て明らかで無いにしても、その代謝系の変化は臨床に応用される。例えば、生存心筋では虚血状態になると、正常時に60~80%を占める脂質代謝は糖代謝にその大部分を譲り、むしろ脂質代謝、乳酸代謝は30~40%に落ちてしまう。これが更に悪化すると、ミトコンドリアを介しないで細胞質内の乳酸産生系で少量の高エネルギーリン酸産生を行うが、細胞の機能維持は長くは続かない。単位酸素当たりには占めるエネルギー産生能がこの変化の有用性に関与すると考えられるが、そのswitchingのメカニズムは未だ不明である。この変化はpositron CT(PET)に応用され、虚血時の糖代謝の亢進、脂質代謝の低下、あるいは酸素代謝の低下現象として画像化され、更にその定量化が試みられる。これらの結果は臨床の分野で、診断、治療の決定<sup>1)</sup>、あるいは予後診断<sup>2)</sup>や機能回復の予測<sup>3)</sup>にまで応用されるにいたっている。

ここで脂質代謝に話を絞ると、エネルギー産生能は極めて高く、この産生はミトコンドリアにおいてβ酸化を経てTCAサイクルで行われる。このためβ酸化TCAサイクルの過程を見るべくC-11-palmitateでC-11 O<sub>2</sub>の産生、あるいは洗い出しをPET装置で解析が試みられた。これは極めて合理的なミトコンドリア、ひいては細胞の活性を見る方法と考えられた。しかし40%にものぼるC-11-palmitateのβ酸化への参加は、虚血時に有意に低下し、なおかつback-diffusion, TG, PLへのシャントが増える事実で定量化は難しくなった<sup>4)</sup>。しかし、脂質がエネルギー産生系において果たす役割を考えると、この基質の解析は重要であることに変わりはない。ここで登場してきたのが日本で大量の消費のある、今回、女子医大でも報告している脂質の代謝を見るBetamethylodophenylpentadecanoic acid(BMIPP)である。これはSPECTのトレーサーであり、一般病院でも簡単に入手可能で、早い代謝を受けないのでイメージングにも都合がいい<sup>5)</sup>。β位にメチル基を有するために末端部分はα酸化を要する。細胞質でα酸化の後、10%はミトコンドリアによるβ酸化を経て代謝を受ける。しかし細胞へのextraction後の大部分(60~70%)はTGプールへ貯蔵される<sup>6,7)</sup>。ミトコンドリア内でのATP産生過程への参加、そして利用可能なATPによるTGプールへの貯蔵ということで<sup>8,9)</sup>、これはエネルギー代謝としての脂質代謝を確認するトレーサーと理解される。実際、虚血の程度とβ酸化の最終産物のPIPA量、あるいはBMIPPとしてwashoutされる量とは各々負、正の良い相関を示す<sup>10)</sup>。さらにミトコンドリアのβ酸化に関わるhydroxy-acyl CoA dehydrogenase(HAD)、さらにTCAサイクルのcitrate synthase(CS)とこのBMIPPの取り込みも良く相関する<sup>11)</sup>。この意味で、脂質の中核部の代謝系を確認をしていることは間違い無い。

これらの事実は興味ある脂質の代謝系の変化に目を向けさせる。すなわち、病的代謝系と、胎児から新生児への代謝系の変化の相似である。実際、心不全でのβ酸化系のmedium-chain acyl-CoA dehydrogenaseが代償期の肥大心でm-RNAレベルで変化をきたし、非代償期の心不全期で酵素活性、蛋白量とも変化してくる<sup>12)</sup>。このように脂質代謝系の変化が、肥大そして心不全に深く関わる可能性が示される。またこの酵素系の欠損は、小児期に心筋症や突然死を招くとも報告される<sup>13)</sup>。また心筋細胞内でのBMIPP等の脂質の移動に関与するFatty acid binding protein(FABP)については殆ど不明であるがその存在意義を含めて興味のあるところである。さらに脂質系の代謝に関わるoxydation enzyme, carnitine palmitoyltransferase, FABP, acylCoA synthase等の脂質代謝関連蛋白の遺伝子座がperoxisome proliferator responsive elementを含むpromotorの領域の下流に群をなしていることが分かっており、転写過程の一連の統御が共通の刺激により生じることも考えられる。我々が確認したもの、すなわちBMIPPの代謝過程が虚血<sup>7,9)-11)</sup>や心不全<sup>14)</sup>で変化すること、あるいはATPそのものの濃度で変化すること<sup>8,9)</sup>、更にCarnitine shuttleのブロッカー(Etomoxir)で低下すること<sup>15)</sup>等この脂質の

統御過程に踏み込む余地をこのトレーサーが充分持ち合わせているのである。

また Stunning(一度の mild な虚血により生じる厳密な意味でのもの)でこの BMIPP 代謝の extraction, retention そしてミトコンドリア代謝産物は殆ど変化無く, 心機能の極度の低下と解離を示した<sup>10)</sup>。すなわち心機能の低下にもかかわらずエネルギー産生はなされているわけである。これは Pressure-Volume curve の解析からエネルギー代謝を解析する方法によっても指摘される<sup>16)17)</sup>。心不全状態ではエネルギーの産生低下があるのに, この Stunning ではエネルギーコストが増大するわけである。心不全でエネルギー産生の低下が生じて, 脂質代謝に極めて大きな変化の生じていることは現在我々が犬のペーシングモデルで証明し始めているところである<sup>14)18)</sup>。これは酸素代謝にも影響して, Acetate-PET で確認した Kmono も心不全状態の進行に伴い低下している<sup>19)</sup>。しかしいろいろな状況下での脂質代謝は未だ TG, PL を含めて極めて詳細が不明である。

このように, 脂質代謝が病態の形成や進行に重要な役割を持つことは間違い無いと考えられるが, これまで経過を追う意味での方法論が余りにも無かった。この意味である種の制約はあるにしろ極めて興味のあるトレーサーと言える。今回の女子医大でのトレーサー解析もこの延長上にある。方法論の追試がされようがこのアプローチに間違いは無いと考えられる。脂質代謝に焦点を合わせながらも, 種々の制約で酸素代謝, ブドウ糖代謝に任せがちになっている臨床代謝学によやく方法論が見えてきたというのは言い過ぎであろうか。今, なぜ脂質代謝か? そして BMIPP に期待するかはこれで説明したつもりだが, TG プールの存在, そしてその代謝に及ぼす意義を含め<sup>20)</sup> 種々のハードルを超えていかなければならない事も事実である。

## 文 献

- 1) Geltman EM, Biello D, Welch MJ, et al : Characterization of nontransmural myocardial infarction by PET. *Circulation* 1982 ; 65 : 747 755
- 2) Tamaki N, Magata Y, Nohara R, et al : Prognostic value of an increase in FDG uptake in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 1621 1627
- 3) Hata T, Nohara R, Fujita M, et al : Non-invasive assessment of myocardial viability by PET with C-11 acetate in patients with OMI. *Circulation* 1996 ; 94 : 1834 1841
- 4) Rosamond TL, Abendshein DR, Sobel BE, et al : Metabolic fate of radiolabeled palmitate in ischemic canine myocardium : Implications for PET. *J Nucl Med* 1987 ; 28 : 1322 1329
- 5) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM : New radioiodinated methylbranched fatty acids for cardiac imaging. *Eur J Nucl Med* 1986 ; 12 : S 539 S 544
- 6) Fujibayashi Y, Nohara R, Hosokawa R, et al : Metabolism and Kinetics of iodine-123-BMIPP in canine myocardium. *J Nucl Med* 1996 ; 37 : 757 761
- 7) Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y, et al : Myocardial metabolism of I-123 BMIPP in a canine model with ischemia : Implications of perfusion-metabolism mismatch on SPECT images in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Med* 1999 ; 40 : 471 478
- 8) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, et al : Myocardial accumulation of iodinated 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 I-123 BMIPP in a canine model. *J Nucl Med* 1996 ; 37 : 1403 1407
- 10) Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y, et al : Myocardial kinetics of I-123 BMIPP in canine myocardium after regional ischemia and reperfusion : Implication for clinical SPECT. *J Nucl Med* 1997 ; 38 : 1857 1863
- 11) 平井 拓, 野原隆司, 陳 麗光, 他 : ピンホール型 SPECT 装置を用いた, ラット心筋における脂肪酸代謝とミトコンドリア機能の評価。 *Jpn Circ J* 1998 ; 62 : 119 ( abst )
- 12) Sack MN, Rader TA, Park S : Fatty acid oxidation enzyme gene expression in down regulated in the failing heart. *Circulation* 1996 ; 94 : 2837 2842
- 13) Kelly DP, Straus AW : Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 1993 ; 330 : 913 919
- 14) 細川了平, 野原隆司, 平井 拓, 他 : 不全心の心筋エネルギー代謝 ペーシング心不全モデルを用いた実験的検討。 *Jpn Circ J* 1998 ; 62 : 117 ( abst )
- 15) Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y, et al : Metabolic fate of I-123 BMIPP in canine myocardium after administration of etomoxir. *J Nucl Med* 1996 ; 37 : 1836 1840
- 16) Stahl LD, Weiss HR, Becker LC, et al : myocardial oxygen consumption, oxygen supply/demand heterogeneity, and

- microvascular patency in regional stunned myocardium. *Circulation* 1988 ; 77 : 865 872
- 17) Ohgoshi Y, Goto Y, Futaki S, et al : Increased oxygen cost of contractility in stunned myocardium of dog. *Circ Res* 1991 ; 69 : 975 988
- 18) Nohara R, Hosokawa R, Hirai T, et al : Basic kinetics of I-123 BMIPP in canine myocardium. *J Cardiac Imaging* 1999 ( in print )
- 19) 細川了平, 野原隆司, 稲田秀郎, 他 : 慢性心不全患者の心筋酸素代謝 C-11-acetate PET を用いた検討 . *Jpn Circ J* 1998 ; 62 : 374 ( abst )
- 20) DeGella RF, Light RJ : Uptake and metabolism of fatty acids by dispersed adult rat heart myocytes. *J Bio Chem* 1980 ; 255 : 9731 9738
-