

未熟心筋における外科的虚血再灌流時の 脂肪酸代謝に関する実験的検討

(平成10年8月11日受付)

(平成11年2月3日受理)

東京女子医大心研循環器小児外科, 日本メジフィジックス株式会社創薬研究所*

坂本 貴彦 根本慎太郎 青木 満
常 徳華 森下 健一* 山道 芳弘*
白神 宜史* 高梨 吉則 今井 康晴

key words: 未熟心筋, 外科的虚血再灌流, 脂肪酸代謝, BMIPP, 数学的コンパートメントモデル

要 旨

未熟心筋の特徴の1つとして細胞内脂肪酸代謝経路の酵素活性が低いことが挙げられ, 外科的虚血再灌流時にはさらに低値となり機能障害の原因となると考えられる. そこで今回, 外科的虚血再灌流時における脂肪酸代謝に関して, ^{123}I -BMIPP (β -methyliodophenyl pentadecanoic acid) を用いて実験的検討を行った. 日齢7日の家兔摘出心 Langendorff 灌流モデル(希釈血液灌流:ヘマトクリット値15%, 95% O_2 , 5% CO_2 の混合ガスにて37℃で酸素化)を用い, 装着後30分の灌流を行った対象群(C群, N=9)と, 180分の冷却心虚血後30分間再灌流を行った虚血群(I群, N=9)とにおいて ^{123}I -BMIPP 40 μCi をBolusにて投与後30分間の取り込み(uptake)と排泄率(clearance)に関して検討した. 虚血群では心筋保護液として30分毎にSt. Thomas液を注入した. また心筋細胞内でのBMIPPによる脂肪酸代謝動態に関して, 数学的コンパートメントモデルを用いて解析を行った. 両群間で体重, 心重量およびBMIPP注入時の冠血流量に有意差は認めなかった. BMIPPのRIカウントは初期投与量に対する百分率(%ID), 心重量単位あたりの値(%ID/g)で表わしたところ, ピークに達した後は一貫してI群はC群より%ID, %ID/gが低値であった. 特に初期のclearanceはI群がC群に比べ速く, また後半のclearanceはI群の方が有意に遅かった. BMIPP投与後30分の時点では%IDはC群 7.04 ± 2.05 , I群 4.61 ± 1.29 , %ID/gはC群 14.38 ± 4.21 , I群 10.49 ± 3.49 であり, ともにI群の方が有意に低値を示し, 外科的虚血再灌流時には脂肪酸は脂質プールおよびミトコンドリア内への分布よりも早期逆拡散が優位で, またミトコンドリア内での脂肪酸代謝も低下していることが示された. また数学的コンパートメントモデルを用いて検討した結果, 脂肪酸がAcyl-CoAとなる過程が障害を受けることにより脂肪酸代謝活性が低下することが考えられた. これらの所見から, 今後は未熟心筋の虚血再灌流時において脂肪酸代謝活性を高める薬剤の投与等が有用であり, その結果外科的虚血再灌流時の心機能の回復が期待できることが示唆された.

はじめに

近年, 各種心筋保護法や体外循環技術の進歩に相

まって, 心臓外科手術の成績は著しい発展を遂げた. しかし, 新生児期, 乳児期の開心術の成績は成人のそれと比較し, いまだ満足のものではない. その中でも特に新生児期開心術においては, その心筋虚血時間の術後心機能に与える影響が非常に大きく, 心筋保

別刷請求先:(〒641 0052)和歌山市東高松2丁目2 18

坂本 貴彦

TEL: 0734 22 0211

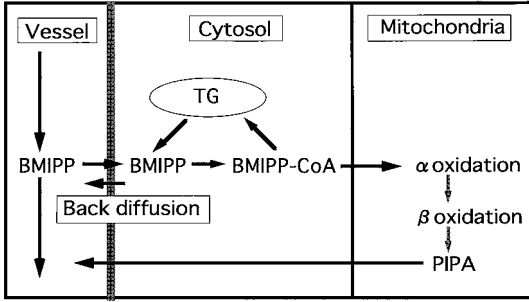


図1 Uptake and metabolism of BMIPP

BMIPP=β-methyliodophenyl pentadecanoic acid, TG=triglyceride, PIPA=para-iodo-phenylacetic acid

護法¹⁾とそれに引き続く再灌流障害の研究が急務であると考えられる。未熟心筋の特徴の1つとして細胞内脂肪酸代謝経路の酵素活性が低いことが挙げられ、虚血再灌流時にはさらにそれが顕著となり心機能の低下が懸念される。加えて今までの未熟心筋の心筋保護とそれに引き続く再灌流障害の研究では、脂肪酸代謝の面からの報告は皆無である。そこで今回、外科的虚血再灌流時における脂肪酸代謝に関して、最近臨床応用されている新しい心筋脂肪酸イメージング製剤である¹²³I-BMIPP (β-methyliodophenyl pentadecanoic acid)²⁾⁻¹³⁾を用いて実験的検討を行い、脂肪酸代謝動態について興味ある所見を得たので報告する。

対象と方法

実験モデル

実験動物として日齢7日の家兔を18羽使用した。麻酔はpentobarbital (0.2 ml, 2 mg)を用い、0.1 mlのヘパリンとともに腹腔内に投与し心臓を摘出後、1分以内にLangendorff灌流回路に装着した。灌流液は同種血液を5 mM HEPES溶液にて希釈し、ヘマトクリット値15%としたものを用い、冷温水槽にて温度調節を行った。また灌流液は95% O₂, 5% CO₂の混合ガスにて37℃で酸素化を行い、pHが7.4になるようにNaOHで補正して用いた。

実験プロトコール

家兔摘出心臓をLangendorff回路に装着後30分の灌流を行った対象群(C群, N=9), 180分の冷却心虚血後30分間再灌流を行った虚血群(I群, N=9)とに分け、それぞれ¹²³I-BMIPP (40 μCi, 0.2 ml)をBolusにて投与後30分間の取り込み (uptake) と排泄率 (clearance) に関して検討した。虚血群では心筋保護液として30分毎にSt. Thomas液を注入した。なお、¹²³I-

表1 Experimental baseline data

	Group C	Group I
Body weight (g)	99.8 ± 15.0	92.6 ± 11.4
Heart weight (g)	0.490 ± 0.066	0.447 ± 0.043
Coronary Blood Flow (ml/min) baseline	0.790 ± 0.073	0.784 ± 0.171
30 minutes of reperfusion during BMIPP injection	0.803 ± 0.093	0.921 ± 0.237

(mean ± SD)

BMIPPのRIカウントはHITACHI社製Chromato-Integratorを用い、初期投与量に対する再分率(%ID)、心重量単位あたりの値(%ID/g)で表わし、同時にその時間推移をTime-Activity curveとして表現した。

BMIPPの集積機序³⁾(図1)

天然の脂肪酸は血中から心筋の細胞質へ拡散にて移行した後、一部はトリグリセリド等の脂質プールへ移行し、残りはミトコンドリア内へ移行しβ酸化を受けてアセチルCoAとなりクエン酸回路に入る。そして脂質プールやミトコンドリアに移行しなかった残りの脂肪酸は早期逆拡散(Back diffusion)により血中に放出される。一方、BMIPPは脂肪酸としての心筋への取り込みは阻害されることなく天然の脂肪酸と同様に心筋内へ分布するが、メチル基の導入によりミトコンドリア内でのβ酸化への移行が遅れ、心筋内へ長く留まる。したがって、本剤の心筋内放射線量から脂肪酸代謝を評価することが可能となる。

統計処理

統計学的検討にはrepeated measures ANOVA, unpaired t-testを用い、p<0.05をもって有意とした。また心筋組織内でのBMIPPによる脂肪酸代謝動態に関して、数学的コンパートメントモデル¹⁴⁾を用いて解析を行った。

結果

1. 体重, 心重量, 冠血流量(表1)

(1) 体重: C群 99.8 ± 15.0 g, I群 92.6 ± 11.4 g と両群間に差を認めなかった。

(2) 心重量: C群 0.49 ± 0.07 g, I群 0.45 ± 0.04 g と両群間に差を認めなかった。

(3) 冠血流量: Langendorff灌流回路に装着時C群 0.79 ± 0.07 ml/min, I群 0.78 ± 0.17 ml/min, 大動脈遮断解除後I群 0.98 ± 0.24 ml/min, BMIPP投与測定時C

表 2 Clearance of BMIPP

	Group C	Group I	P value
uptake(%ID/g)			
peak (30 sec)	104.69 ± 33.17	113.92 ± 16.03	0.75
1 min	57.25 ± 24.28	45.92 ± 17.96	0.27
5 min	24.21 ± 5.94	17.07 ± 5.15	< 0.02
30 min	14.38 ± 4.21	10.49 ± 3.49	< 0.05
clearance(%ID/g/min)			
early stage	94.87 ± 45.64	136.00 ± 41.87	0.06
late stage	0.39 ± 0.08	0.26 ± 0.08	< 0.05

Clearance is indicated as %ID/g/min. Early stage means from 30 seconds to 1 minute, and late stage does from 5 minutes to 30 minutes

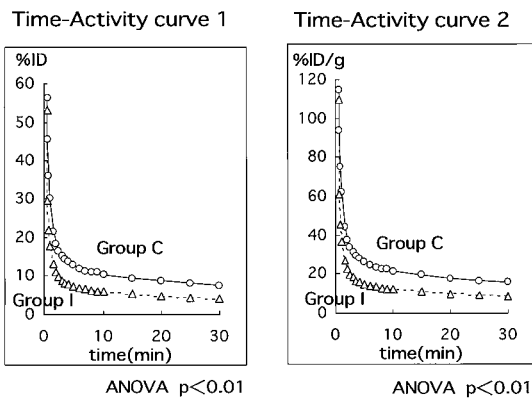


図 2 Time-Activity curve

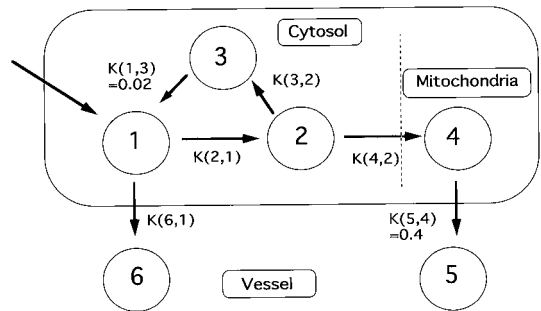


図 3 Mathematical compartment model

1=BMIPP, 2=BMIPP-CoA, 3=TG pool, 4=Mitochondria, 5, 6=Coronary vessel $k(1, 3)$ and $k(5, 4)$ were fixed as 0.02 and 0.4.

群 0.80 ± 0.09 ml/min , I 群 0.92 ± 0.24 ml/min と各点において有意差を認めなかった .

2 . Time-Activity curve (図 2)

両群を比較すると、ピークに達した後は一貫して I 群は C 群より %ID , %ID/g が低値であった .特に初期 (30 秒 から 1 分) の clearance (= %ID/g/min) は I 群が C 群に比べ速く、また後半 (5 分から 30 分) の clearance は I 群の方が有意に遅かった (表 2) .BMIPP 投与後 30 分の時点では %ID は C 群 7.04 ± 2.05 , I 群 4.61 ± 1.29 , %ID/g は C 群 14.38 ± 4.21 , I 群 10.49 ± 3.49 であり、ともに I 群の方が有意に低値を示した .

3 . 数学的コンパートメントモデル¹⁴⁾ (図 3 表 3)

心筋組織内での BMIPP およびその代謝産物の動態を知るために数学的コンパートメントモデルを用いて検討した . コンパートメントモデルに関しては心筋内脂肪酸代謝の動態を考慮して 6 コンパートメントモデルを用いた . コンパートメント 1 は心筋細胞内の

表 3 Parameters in compartment model

	Group C	Group I	P value
$K(2,1)$	0.441 ± 0.223	0.235 ± 0.056	$p < 0.05$
$K(3,2)$	0.715 ± 0.427	1.274 ± 1.195	n.s.
$K(4,2)$	0.637 ± 0.756	0.567 ± 0.576	n.s.
$K(6,1)$	2.345 ± 1.519	2.201 ± 0.491	n.s.
q1	0.054 ± 0.026	0.042 ± 0.022	n.s.
q2	0.025 ± 0.017	0.014 ± 0.015	n.s.
q3	5.886 ± 1.602	4.300 ± 1.255	$p < 0.05$
q4	0.021 ± 0.011	0.007 ± 0.003	$p < 0.05$
q5	6.851 ± 2.667	3.178 ± 1.127	$p < 0.01$
q6	87.163 ± 3.294	92.462 ± 1.222	$p < 0.01$

BMIPP を , コンパートメント 2 は BMIPP-CoA を , コンパートメント 3 は脂質プールを , コンパートメント 4 はミトコンドリアを , コンパートメント 5 , 6 は冠血管内をあらわすものである . また各コンパートメント間の k は速度定数をあらわし , q (%) は BMIPP 投与

後30分の時点での各コンパートメントにおける放射エネルギーの割合を示すものである。解析を簡単にするために $k(1,3)$ と $p(5,4)$ はそれぞれ0.02, 0.4に固定した(すべての速度定数 k を固定しないですべての症例のコンパートメントモデルのパラメータ計算を行うことは今回の測定値のみからは無理があるので、固定しても他に影響を及ぼしにくい $k(1,3)$, $k(5,4)$ を固定することにした。これらの値は多くの場合、それぞれ0.02, 0.4に収束するのでそのように固定した)。 $k(2,1)$, q_3 , q_4 , q_5 ではC群が有意に高値を示し、また q_6 ではI群が有意に高値を示した。他のパラメータは両群間に有意差を認めなかった。

考 察

心筋はエネルギー源として主に脂肪酸とブドウ糖を利用している。成熟心では通常の好气的状態においては、全酸素摂取量の60~70%を脂肪酸の β 酸化に依存し効率のよいエネルギー代謝を行っている¹⁵⁾。一方、新生児における未熟心では脂肪酸の利用は10~40%程度であると報告されている¹⁶⁾。さて脂肪酸の β 酸化は心筋虚血や低酸素状態により抑制され、この結果、心筋障害や心機能低下がもたらされるが、成熟心筋と異なり未熟心筋は細胞内脂肪酸代謝経路の酵素活性が低く、外科的虚血再灌流時にはより強い細胞障害が生じることが予想され心機能の低下が懸念される。事実、われわれはいままでに未熟心筋においては虚血再灌流時の心機能はコントロール時の80%程度にまで低下することを報告してきた¹⁾。一方、脂肪酸の β 酸化はそのエネルギー効率がよいため、脂肪酸代謝活性を高めることによってより良い心機能を得ることが期待できる。この点からも虚血再灌流時の心機能低下に関係する心筋代謝、とりわけ脂肪酸代謝のメカニズムの究明は重要であると考えられ、その結果によっては虚血再灌流時の心機能の回復手段を知ることが可能と成り得る。近年、心筋脂肪酸イメージング製剤の進歩は著しく⁴⁾⁻¹³⁾、これを用いれば虚血再灌流時における心筋障害や心機能低下の程度とその詳細が評価できる可能性がある。そしてその中でもBMIPPはその評価方法がSPECTであり、PETに比べて簡易でありかつ臨床応用されているものである¹⁷⁾。またBMIPPは投与後貯蔵型脂肪酸として長時間心筋内に留まり⁸⁾、その心筋集積はATPの濃度と関与があるとも報告されている⁹⁾⁻¹⁸⁾。さてBMIPPの心筋内代謝に関する報告は散見されるが⁶⁾⁻⁷⁾、未熟心筋におけるものは皆無である。そこで今回、未熟心筋における外科的虚血再灌流

時における脂肪酸代謝に関してBMIPPを用いて実験的検討を行い、心筋代謝の面から検討を加えた。

一般にBMIPPは細胞内に取り込まれた後、脂肪酸の利用に応じて一部は脂質プールおよびミトコンドリア内に分布し、また一部は早期逆拡散により血中に放出される。一方、ミトコンドリア内で代謝を受けたBMIPPは順次血中に放出される⁸⁾。今回の実験におけるTime-Activity curveは心筋組織および冠血管内に存在するBMIPPの量の時間推移を表したものである。C群においてはTime-Activity curve上、%ID、%ID/gはBMIPP投与後30秒程度でピークに達し、1分くらいまでは急激に低下し、また後半5分から30分までは漸減した。BMIPPの心筋集積と代謝回転から考えて、前半のclearanceはそのほとんどが早期逆拡散を示し、後半はミトコンドリア内での脂肪酸代謝を反映すると考えられる³⁾。これよりI群とC群を比較すると、ともに投与後30秒程度で%IDおよび%ID/gはピークに達したがその後は一貫してI群はC群より%IDおよび%ID/gが低値であり、心筋内の脂肪酸uptakeは低下していたと考えられる。また初期(30秒から1分)のclearanceはI群がC群に比べ速く、このことからI群では脂質プールおよびミトコンドリア内への分布よりも早期逆拡散が優位であったことが考えられる。そして後半(5分から30分)のclearanceはI群の方が有意に遅く、このことは虚血再灌流時のミトコンドリア内での脂肪酸代謝の低下の可能性を示唆するものである。以上、Time-Activity curveからは虚血群では早期逆拡散が多く、心筋内への脂肪酸の取り込みは低下しており、これに加えてミトコンドリア内での脂肪酸代謝が低下していると考えられた。同様に、Hosokawaらは開胸犬を用いた実験においてetomoxirという薬剤を用いて虚血時のミトコンドリアの機能がBMIPPで判定できることを報告している¹³⁾。

さて、上記の検討から虚血群では特に再灌流時に脂質プールあるいはミトコンドリア内へのBMIPPの取り込みが悪く、さらにミトコンドリア内での脂肪酸代謝の低下が考えられたわけであるが、実際に心筋組織内のどの部分でどのような代謝障害があるのかは不明である。そしてそれが解ればより適切な心筋保護法あるいは虚血再灌流時の代謝補助を考慮できる可能性がある。その意味からもさらに深く検討を加えるために、数学的コンパートメントモデル¹⁴⁾による検討を導入した。まず速度定数 k は各コンパートメント間のBMIPPあるいは代謝産物の移行し易さを表したもの

である。したがってこの値が有意に小さい場合はその箇所には何らかの障害がある可能性が高い。速度定数 $k(2,1)$ は C 群において有意に高値を示した(I 群において低値を示した)ことから、虚血再灌流時にはコンパートメント 1 からコンパートメント 2 への移行が遅れ、それによって脂肪酸代謝活性が低下したことが考えられる。つまり脂肪酸が Acyl-CoA となる過程が障害を受け細胞質内に停滞する可能性が考えられるが、これにより早期逆拡散が助長される可能性もあり、またすでに報告されているようにこの脂肪酸の停滞、蓄積が有害であり心機能の回復を遅延させるとも考えられる^{19,20)}。また高濃度の脂肪酸は糖代謝を抑制したり²¹⁾、さらには脂肪酸代謝自体を抑制するとの報告もあり²²⁾、虚血再灌流時のより強い細胞障害が懸念される。つぎに BMIPP 投与後 30 分の時点では I 群において q_3, q_4 は有意に低値を示したが、これは虚血再灌流時のミトコンドリア内および脂質プール内の BMIPP 量すなわち脂肪酸の uptake の低下を示唆するものであり、Time-Activity curve の結果を薬物動態の面から説明するものである。また逆に q_6 に関しては I 群で有意に高値を示した。 q_6 は心筋組織内に取り込まれずに逆拡散として血中に放出された BMIPP 量を示したものでありその大部分は早期逆拡散が占めるが、このことから I 群において脂質プールおよびミトコンドリア内への分布よりも早期逆拡散が有意であったことが示唆される。次に q_5 はミトコンドリア内で代謝されその後血中に放出された BMIPP 量を示したものである。したがってこのことは I 群すなわち虚血再灌流時のミトコンドリア内での脂肪酸代謝の低下を反映するものである。以上、数学的コンパートメントモデルを用いた検討からも外科的虚血再灌流時の脂肪酸代謝の低下が明らかで、「ミトコンドリア内での脂肪酸代謝の低下」+「Back diffusion (未変化体の逆拡散)の亢進」の両方が関与しているものと考えられた。加えてそのメカニズムとしては脂肪酸が Acyl-CoA となる過程が障害を受けることが大きく関与していると考えられた。今後は Acyl-CoA 合成酵素や Acyl-CoA のミトコンドリア内への移行を促進する Carnitine などの薬剤の投与等が脂肪酸代謝の活性化のために有用であり、その結果外科的虚血再灌流時の心機能の回復が期待できることが示唆された^{10,23)}。

結 論

1. 未熟心筋の外科的虚血再灌流時における脂肪酸代謝に関して、新しい心筋脂肪酸イメージング製剤で

ある¹²³I-BMIPP を用いて実験的検討を行った。

2. 外科的虚血再灌流時には脂肪酸は脂質プールおよびミトコンドリア内への分布よりも早期逆拡散が優位であり、加えてミトコンドリアへの能動輸送及びミトコンドリア内での脂肪酸代謝の低下が存在することが示唆された。

3. 今後は未熟心筋の虚血再灌流時において、脂肪酸代謝活性を高める薬剤の投与等による再検討を行う所存である。

本論文の要旨は第 33 日本小児循環器学会総会(1997 年 7 月、京都)にて発表した。

文 献

- 1) 常 徳華: 未熟心筋保護における至適 pH strategy 低温虚血再灌流時 pH の心機能回復への影響. 日小循会誌 1996; 12: 740-746
- 2) Goodman MM, Kirsch G, Knapp FF Jr: Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted α - and β -methyl branched fatty acids. J Med Chem 1984; 27: 390-397
- 3) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. Eur J Nucl Med 1986; 12: S 39-S 44
- 4) Knapp FF, Goodman MM, Callahan AP, et al: Radioiodinated 15-(p-iodophenyl)-3, 3-dimethylpentadecanoic acid: A useful new agent to evaluate myocardial fatty acid uptake. J Nucl Med 1986; 24: 521-531
- 5) Morishita K, Shirakami Y, Yamamichi Y, et al: Effects of ischemia and hypoxia on β -methyl-p-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP) metabolism in rat hearts. J Nucl Med 1995; 36: 47 P-48 P
- 6) Yamamichi Y, Kuroda H, Morishita K, et al: Metabolism of Iodine-123-BMIPP in Perfused Rat Hearts. J Nucl Med 1995; 36: 1043-1050
- 7) Morishita S, Kuroda H, Yamamichi Y, et al: Kinetics of radioiodinated species in subcellular fractions from rat hearts following administration of iodine-123-labelled 15-(p-iodophenyl)-3-(R, S)-methylpentadecanoic acid (¹²³I-BMIPP). Eur J Nucl Med 1996; 23: 383-389
- 8) 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
- 9) Nohara R, Okuda K, Ogino M, et al: Evaluation of Myocardial Viability with Iodine-123-BMIPP in a Canine Model. J Nucl Med 1996; 37: 1403-1407

- 10) Kim Y, Sawada Y, Fujiwara G, et al : Therapeutic effect of co-enzyme Q 10 on idiopathic dilated cardiomyopathy : assesment by iodine-123 labelled 15-(p-iodophenyl)-3-(R, S)methylpentadecanoic acid myocardial single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997 ; 24 : 629 634
- 11) Tadamura E, Kudoh T, Hattori N, et al : Impairment of BMIPP Uptake Precedes Abnormalities in Oxygen and Glucose Metabolism in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1998 ; 39 : 390 396
- 12) 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
- 13) Hosokawa R, Nohara R, Fujibayashi Y, et al : Metabolic of iodine-123-BMIPP in canine myocardium after administration of etomoxir. *J Nucl Med* 1996 ; 37 : 1836 1840
- 14) Ghezzi C, Keriell C, Pernin C, et al : Iodohexadecanoic Acid as a Tracer of Myocardial Metabolism. *Nuc Compact* 1990 ; 21 : 248 252
- 15) Liedtke AJ : Alteration of carbohydrate and lipid metabolism in acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1981 ; 23 : 321 333
- 16) Lopaschuk GD, Collins-Nakai RL, Itoi T : Developmental changes in energy substrate use by the heart. *Cardiovasc Res* 1992 ; 26 : 1172 1180
- 17) 根本慎太郎, 原田昌範, 押富 隆ほか : 新しい脂肪酸代謝イメージング剤(123 I-BMIPP)を用いた心筋 SPECT による冠動脈バイパス術の適応と効果の検討 . *日心外会誌* 1996 ; 25 : 113 119
- 18) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Tamaki N, et al : Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, iodine-125-15-9 p-iodophenyl)-3-(R, S) methylpentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* 1990 ; 31 : 1818 1822
- 19) Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD, et al : Decreased Postoperative Myocardial Fatty Acid Oxidation. *J Surg Res* 1988 ; 44 : 36 44
- 20) Steigen TK, Aasum E, Myrmet T, et al : Effects of fatty acids on myocardial calcium control during hypothermic perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 107 : 233 241
- 21) Saddik M, Lopaschuk GD : Myocardial Triglyceride Turnover and Contribution to Energy Substrate Utilization in Isolated Working Rat Hearts. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 8162 8170
- 22) Steigen TK, Tveita T, Hevroy O, et al : Glucose and Fatty Acid Oxidation by the In Situ Dog Heart During Experimental Cooling and Rewarming. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 65 : 1235 1240
- 23) Broderick TL, Quinney HA, Barker CC, et al : Beneficial Effect of Carnitine on Mechanical Recovery of Rat Hearts Reperfused After a Transit Period of Global Ischemia Is Accompanied by a Stimulation of Glucose Oxidation . *Circulation* 1993 ; 87 : 972 981

Fatty Acid Metabolism after the Surgical Ischemia and Reperfusion in the Neonatal Heart

Takahiko Sakamoto, M.D., Shintaro Nemoto, M.D., Mitsuru Aoki, M.D., Chang Dehua, M.D.,
Ken'ichi Morishita*, Yoshihiro Yamamichi*, Yoshifumi Shirakami, Ph.D. *,
Yoshinori Takanashi, M.D. and Yasuharu Imai, M.D.

Department of Pediatric Cardiovascular Surgery,
The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical University,
and Nihon Medi-Physics Central Research Laboratory*, Tokyo, JAPAN

Background : The enzyme activity in fatty acid metabolism is reported to be low in the neonatal heart compared with the adult heart. Ischemia and reperfusion may further impair the metabolism and may be a cause of cardiac dysfunction after surgical ischemia in the neonatal heart. Characteristics of fatty acid metabolism during reperfusion were studied using ^{123}I -BMIPP and mathematical compartment analysis in an experimental model of surgical ischemia in neonatal rabbit hearts.

Material and Method : Eighteen isolated, blood-perfused neonatal(7-day-old)rabbit hearts using Langendorff model were studied. They were divided into 2 groups ; Group C (n=9) : control group, perfused for 30 minutes without ischemia, Group I(n=9) : ischemia group, reperfusion for 30 minutes after 180 minutes of ischemia protected by St. Thomas cardioplegia. Forty microCi of ^{123}I -BMIPP was injected as a bolus at the onset of the perfusion/ reperfusion and the uptake and clearance were evaluated as the percentage of the injection dose(%ID). The myocardial time-activity curve was recorded with a detection system and mathematical compartment analysis of the external detection curve was performed to elucidate the fatty acid metabolism in myocardial cell. Repeated-measures ANOVA and unpaired t-test were used for statistical analyses.

Results : In both groups , %IDs had a peak within a minute after the injection. Thereafter, the %ID was consistently lower in Group I than in Group C($p<0.01$) . The clearance of the %ID was significantly ($p<0.01$) delayed in Group I compared with Group C. In mathematical compartment analysis, it was detected that the uptake of BMIPP was lower in Group I compared with the Group C and fatty acid metabolism was depressed in Group I.

Conclusions : The results showed that the uptake and clearance of fatty acid into the myocardium were depressed after ischemia suggesting inadequate fatty acid metabolism in the mitochondria. The activation of fatty acid metabolism may improve the cardiac function after surgical ischemia in the neonate.
