

心筋代謝の heterogeneity

—虚血に対する心内膜層と心外膜層の代謝反応—

安孫子 保* 酒井兼司* 指田裕子*

はじめに

心筋は多量のエネルギーを消費する臓器であるから、ATPを多量に生産しなければならない。したがって心筋はATP生産の効率の高い好気的な代謝を行っており、そのため心筋細胞の中にはたくさんのミトコンドリアがある。一方、エネルギー消費の小さい腸管にはミトコンドリアが少ない。そのかわり腸管は心筋にくらべると酸素低下に強い。摘出家兎腸管は栄養液につけて冷蔵庫に入れて2～3日保存しても、冷蔵庫から取り出して暖めると再び動き出す。しかし摘出家兎心臓は2～3日の冷蔵保存後に再び動き出すことはほとんどない。このように生体内のすべての臓器はその機能を発揮するために必要なだけのATPを生産できるようにつくられており、このことが生体内において臓器のおかれている環境ともよく適合している。それだからこそ、現存する生物は長い進化の歴史の中で生き残ってきたのである。

このような生存の原理は同じ臓器の中でも部位によってそれぞれ適用されていると考えられる。たとえば、同じ心臓であっても多量のエネルギーを消費する部分と、それほどエネルギーを消費しない部分とでは、ATP生産に関係する環境が少し異なっているはずである。すなわちエネルギーをたくさん消費する部分では、ATP生産に必要な原料(グルコース、酸素など)や道具(酵素など)も豊富にあるにちがいない。また、ATP生産に必要な原料の供給がおくられても、短い期間であれ

ば原料の供給がなくてもATP生産を続けることができるようなメカニズムが発達していなければならない。このような考え方は目的論的な都合の良い考え方ではあるが、生体の構造と機能を調べてゆけばゆくほど、この考え方が正しいことが証明されてきた。むしろ人間の頭で考えるよりもっと合理的で、単純で、完全な形で生体は自らの生命を維持するための調節を行っていることを知っておどろくことの方が多い。

これから述べようとするのは、冠動脈からの血液供給が減少した場合—ATP生産のための原料の供給が減少した場合—、心筋はどのような手段でこの状態から抜け出すことができるかについてである。そのなかでもとくにATP生産に直結する代謝反応を取り上げ虚血に対する心筋内膜層の代謝反応と心筋外膜層の代謝反応を区別して考えてみた。心筋内膜層と外膜層を取り上げた理由については、次を読んでいただければ明らかになるはずである。

I. 虚血による左心室内膜層と外膜層の形態変化と血流分布の変化

冠動脈に狭窄が起こり、心筋への血液供給が減少すると心筋細胞に形態変化が起こる。形態変化の程度は狭窄の程度や狭窄の時間によって異なるが、心筋を内膜層と外膜層に分けて調べてみると、内膜層の方が虚血による変化が著しいことが指摘されている。このような傾向はヒトの心筋硬塞において認められるが¹⁻³⁾、動物を使用しての実験的な心筋硬塞においても認められる⁴⁾。冠動脈内に色素を注射してその分布を調べると、冠動脈灌

* 旭川医科大学薬理学教室

流圧を下げると心内膜層への色素の分布が著しく減少する⁵⁾。したがって心内膜層は冠動脈の閉塞によって障害を受けやすい場所であり、血流が減少しやすい場所であることが示唆される。ラットでは心筋内膜層の毛細血管密度は外膜層のそれに比較して少ないという報告⁶⁾があるが、このことも冠動脈閉塞によって心内膜層が障害を受けやすいことと、関係があると思われる。

心筋の内膜層と外膜層とでは正常の状態でも血流量を差があるのではないかという考え方があった。すなわち心内膜層へゆく血管は心外膜の表面を走る冠動脈から心外膜面に直角に心筋壁を貫いて心内膜層へとゆくので、心収縮のたびにその血管は圧迫され、そのために心筋内膜層は外膜層よりも常に血流量が少ないという考え方である。確かに収縮時には内膜層を流れる血流量は外膜層を流れる血液量の約半分しかない⁷⁾。しかし収縮・弛緩を通じて平均的な血流量を測定すると、内膜層と外膜層とでは大差がないというのが現在の一般的見解である⁸⁾。ところが冠動脈が閉塞された場合には、心内膜層と心外膜層の血液分布は大きく変化する。すなわち内膜層の血流量は外膜層のそれに比較して著しく減少する。この事実は radioactive microsphere を用いても⁹⁾、⁸⁶Rb を用いても¹⁰⁾、iodoantipyrine-¹³¹I を用いても¹¹⁾証明されている(上記の方法はそれぞれ臓器の局所的な血流量を測定する方法である)。また心筋 PO₂ は冠動脈狭窄によって心内膜層の方がより著しく下降する⁹⁾。これらの事実から、心内膜層は冠動脈になんらかの通過障害が起こると血液循環が非常に悪くなり酸素の供給が著しく低下する特別の部位であることがわかる。エネルギー消費の面から考えるてみると、心内膜層は外膜層にくらべてよりエネルギーの消費量が大いのではないかと推察される。その理由は、心内膜層の収縮は心内圧の上昇に直接関係するからである。したがって冠動脈に通過障害が起こった場合にもっとも虚血による影響を受けやすいのは心内膜層であろうということになる。このように解剖学的見地からみても、生理学的見地からみても心内膜は虚血に弱い、この虚血に弱い心内膜層は心筋が虚血になった場合にどのような機構によってその弱点を守ろうとしているのであろうか。それらの機

構のひとつとして代謝を考えてみようというのが本章の主題である。

II. 心内膜層と心外膜層の糖代謝中間体の含量と代謝反応

1. グリコーゲン

虚血時における熱源として重要な意味をもつのはグリコーゲンである。グリコーゲンが分解して生じたグルコース-1-リン酸はグルコース-6-リン酸となって Embden-Meyerhof 経路に入り、たとえ酸素が存在しなくてもグルコース-1-リン酸 1 モルあたり、4 モルの ATP を生ずる(フルクトース-1,6-ニリン酸はアルドラーゼの働きで2つの3単糖になるのでグリセリン酸キナーゼとピルビン酸キナーゼの段階で生ずる ATP はそれぞれ2モルずつである)(図1)。しかしフルクトース-6-リン酸からフルクトース-1,6-ニリン酸になる過程で1モルの ATP を消費するので、差し引き3モルの ATP を生産することになる。グルコースが Embden-Meyerhof 経路に入るためにはヘキソキナーゼの働きでグルコース-6-リン酸にならなければならないが、そのときに ATP 1 モルを消費する。ゆえにグルコース 1 モルは嫌氣的代謝によって2モルの ATP しか生じない。したがってグリコーゲンからの ATP 生産の方がグルコースからの ATP 生産よりもいくらか有利である。虚血になれば血液からのグルコースの補給も途絶えるわけであるから、組織のグリコーゲン含量が多いということは細胞の生命維持という面からみて有利であると考えてよい。事実、組織のグリコーゲン含量が多ければそれだけ虚血や低酸素に強いという報告¹²⁾がある。グルコースをあらかじめ与えておいて心筋グリコーゲンの含量を増やしておくと、anoxia に対する抵抗性が強くなる¹³⁾。心筋内膜層は冠動脈閉塞に対して弱い、もしグリコーゲンの含量が多ければこの弱点を少しでも緩和できるはずである。心筋内膜層と外膜層のグリコーゲン含量を測定して、内膜層の方が外膜層よりも含量が多いことをはじめて発表したのは Jedeikin¹⁴⁾ である。われわれはイヌの心筋(左心室壁筋)を表面からの深さによって4つにわけてグリコーゲンを測定したところ、外膜層から内膜層へとゆくに従ってグリコーゲン含量が上昇する

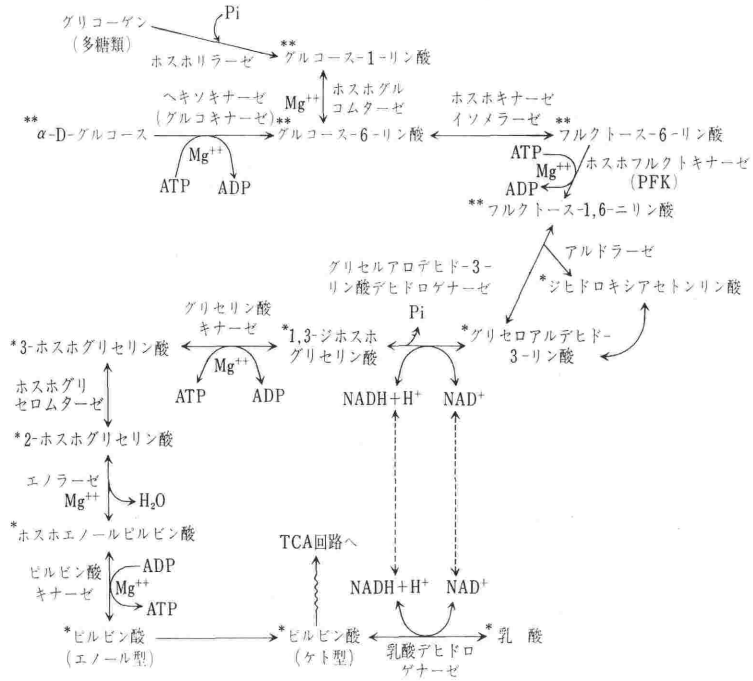


図 1. グリコーゲンの分解と Embden-Meyerhof の経路

* 3単糖 ** 6単糖

ことを認めた (図 2)¹⁵⁾. なぜ心内膜層は外膜層にくらべてグリコーゲン含量が多いのかについての理由は明らかではない. Purkinje 線維にはた

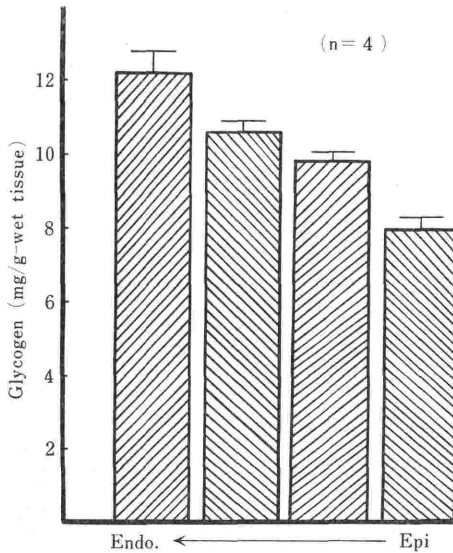


図 2. イヌ左心室筋グリコーゲン含量の内膜層と外膜層における差異

(Abiko, et al.¹⁵⁾ による)

くさんのグリコーゲンが含まれており, Purkinje 線維は心内膜層に存在するから心内膜層のグリコーゲン含量が多いのであろう. 心内膜層にある他の心筋細胞のグリコーゲン含量も心外膜層のそれにくらべて多いのか否かについては不明である.

冠動脈を結紮すると心筋のグリコーゲン含量は急激に低下するが, 心筋内膜層のグリコーゲンの減少の方が外膜層の減少よりもやや大きい¹⁶⁾. このことは今までの考えとよく一致する. グリコーゲンの減少は虚血後約3分でピークに達し, その後はグリコーゲンの含量はまた元のレベルに回復し(約7分後), それからまた次第に減少する(図3). すなわち冠動脈結紮によって心筋グリコーゲン含量は複雑な変動をする.

2. ホスホリラーゼ

ホスホリラーゼの活性は全活性も a 型活性も心内膜層の方が心外膜層よりも高い¹⁶⁾. このことをはじめに発見したのは Jedeikin¹⁴⁾である. この事実はグリコーゲン含量は心内膜層が高いという事実とよく一致する. 冠動脈を結紮すると虚血部の内膜層でも外膜層でもホスホリラーゼ a 型が増加

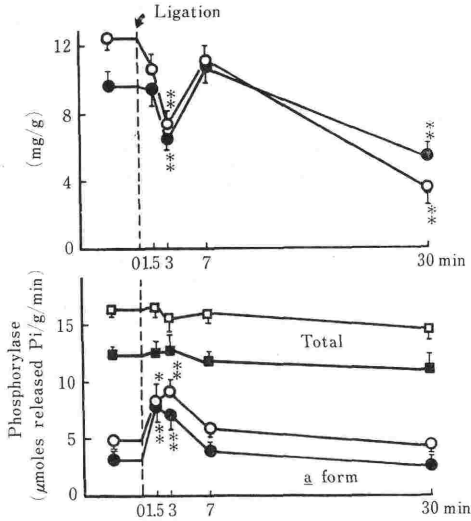


図 3. イヌ左心室内膜層(白丸および白四角)および外膜層(黒丸および黒四角)におけるグリコーゲン含量とホスホリラーゼ活性

冠動脈結紮(Ligation)によって一時的にグリコーゲン含量は低下しホスホリラーゼ活性は上昇する。(Ichihara and Abiko¹⁶⁾による)

する¹⁶⁾. この増加のピークは冠動脈結紮3分後で、グリコーゲンが減少した時間とよく一致する. 冠動脈を結紮してもホスホリラーゼの全活性は変化していないので、b型からa型への型転換が起きているものと考えられる. その原因は虚血になるとカテコールアミンが遊離するからであろう¹⁷⁾. いずれにせよ、心筋内膜層のホスホリラーゼ活性は外膜層のそれよりも高いということは、内膜層の虚血に対する代謝反応は外膜層のそれにくらべて活発であることを示す. ホスホリラーゼの全活性が心筋内膜層の方が外膜層よりもつねに高いということは、内膜層でのホスホリラーゼの合成が外膜層よりも速いか、内膜層でのホスホリラーゼの分解が外膜層よりも遅いかのどちらかである. 心筋内外膜層間でホスホリラーゼ合成能に差異があるのか否かはまだ知見はない. またホスホリラーゼの分解の速度についても報告がない. したがって、心筋内膜層と外膜層とのあいだの全ホスホリラーゼの量的な差異の原因を議論することは現段階ではむずかしい.

3. グルコース-6-リン酸 (G6P) と乳酸

G6P や乳酸の含量も心筋内膜層の方が外膜層

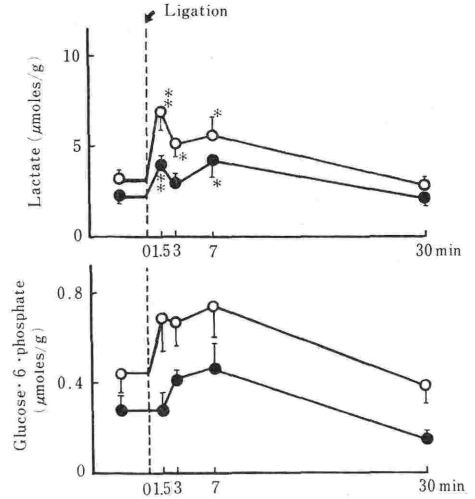


図 4. 図3で用いたイヌでの乳酸とグルコース-6-リン酸の含量

(Ichihara and Abiko¹⁶⁾による)

よりも高い(図4). この事実は心内膜層のグリコーゲン含量とホスホリラーゼ活性が心外膜層のそれらより高いということとよく一致する. 冠動脈結紮後心筋のG6P含量も乳酸含有も上昇するが、心内膜層のレベルの方がつねに高い. Lundsgaard-Hansen¹⁸⁾によれば、G6Pデヒドロゲナーゼ、グリセロアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼならびに乳酸デヒドロゲナーゼの活性は心内膜層の方が心外膜層よりも高い. しかし生体から酵素を取り出して試験管のなかでその活性を測定しても、拍動している心筋内では酵素の存在する環境は試験管のなかとは違ふし、また虚血という特殊条件下では酵素の周囲の環境が大きく変化するわけであるから、試験管内で認められた心内膜層と外膜層での酵素活性の差異が、どの程度拍動している虚血心筋の酵素活性を反映しているのか疑問である. 彼ら¹⁸⁾はさらにフルクトース-1,6-ニリン酸アルドラーゼ、ピルビン酸キナーゼは心筋外膜層の方が内膜層よりも高かったと報告しているが、同様の理由でそのデータをそのまま生体内でのデータに読みかえることはできない. 心筋内膜層のNAD⁺/NADH比と心筋外膜層のそれを比較すると、内膜層の方がやや低い¹⁹⁾. ゆえに心筋内膜層と外膜層とではピルビン酸/乳酸などの比も異なっている可能性がある. しかしこ

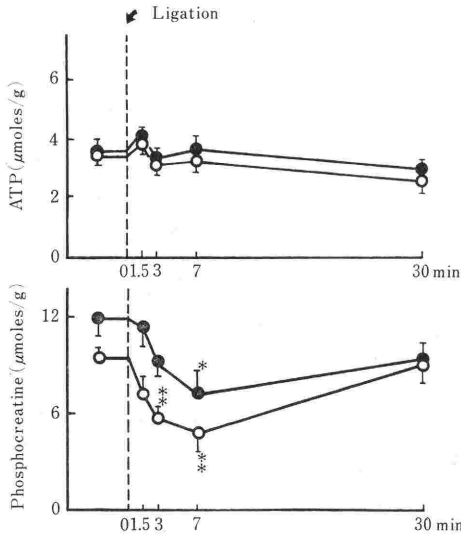


図 5. 図 3 で用いたイスでの ATP とクレアチンリン酸の含量 (Ichihara and Abiko¹⁶⁾ による)

これらの差は大きな差ではなく、正常の拍動心筋の内膜層と外膜層とで細胞の酸化還元状態に大きな差異があるとは考えられない。

4. ATP とクレアチンリン酸

ATP 含量は心筋内・外膜層で大きな差はないが、クレアチンリン酸含量は外膜層の方が高い (図 5)。ATP の量に差がないというのはむしろ当然であろう。ATP のレベルが一定であることが細胞にとって重要であり、この ATP のレベルを一定に保つために、すべてが回転していると考えてもよい。心外膜層の含量が内膜層のそれに比較して高かったのはクレアチンリン酸だけであったが、同様のデータは Boerth ら²⁰⁾ や Dunn ら²¹⁾ も報告している。なぜクレアチンリン酸は心筋外膜層の方が多いのかは不明である。むりに考えれば、心内膜層は外膜層にくらべてエネルギーの需要と供給のバランスが悪く需要に対して供給が追いつけないのでクレアチンリン酸が減少したままになっているとも考えられる。しかしこの考えを支持する証拠はない。

冠動脈を結紮すると心筋内外膜層のクレアチンリン酸は急激に下降する。とくに内膜層の下降は著しい。ATP は冠動脈を結紮してもほとんど変化しなかった (図 5)。虚血になると ATP 含量が低

下するというのが一般的な見解であり、これはまちがいのない事実である。しかし虚血になるとすぐ ATP が減少するのではなく、それまでに種々の代償過程—たとえばクレアチンリン酸と ADP からの ATP 合成や嫌氣的代謝による ATP の生産など—によって細胞内 ATP レベルを一定に保つように調節されている。この代償過程が働いてもなおかつ ATP の消費と需要のバランスがとれないときにはじめて、細胞の ATP は減少すると考えられる。拍動している心筋のなかのクレアチンリン酸や、ATP の含量を経時的に測定できる現在もっとも進んだ方法—超伝導核磁気共鳴法—で虚血の影響を調べると、虚血によって下降するのはクレアチンリン酸であって、ATP はほとんど変化しない²²⁾。同様の事実は Dunn ら²¹⁾ も報告している。

III. 心筋内膜層と外膜層とのあいだにみられるその他の差異

1. トリアシルグリセロール(トリグリセリド) 脂肪酸は糖質と同様に細胞のエネルギー源として重要である。とくに正常状態での心臓において、脂肪酸のエネルギー源としての果たす役割は大きい。心筋にトリグリセリドがたくさん存在することは知られている²³⁾。Jesmok ら²⁴⁾ は正常心筋において外膜層のトリグリセリド含量は内膜層のそれよりも高いことを報告し、虚血直後 (30分) で

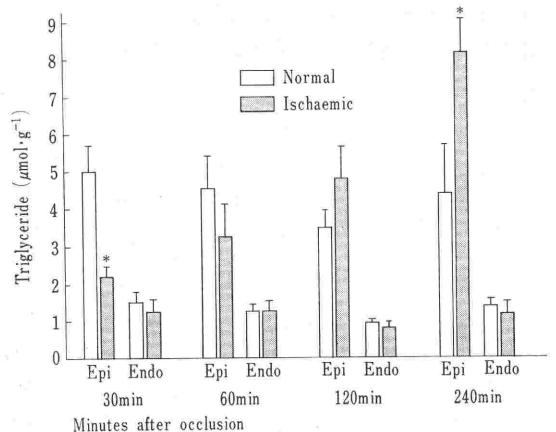


図 6. 虚血による心筋トリグリセリド含量の変動 Epi: 心外膜層 Endo: 心内膜層 (Jesmok ら²⁴⁾ による)

は外膜層のトリグリセリド含量が減少するが、2時間以後では反対に増加することを認めた。これに対して内膜層のトリグリセリドは虚血によってほとんど変化しない(図6)。Crassら²³⁾も冠動脈結紮4時間後にトリグリセリド含量が増加するのを認めた。冠動脈結紮直後におけるトリグリセリドの減少は β -遮断薬で抑制されるが、結紮2時間以後における増加は抑制されない²⁴⁾。虚血直後のトリグリセリドの減少はカテコールアミン遊離によってリパーゼ活性が上昇したためと考えられるが、このような反応がなぜ心外膜層においてのみ観察されたのか不明である。

脂肪酸についてももうひとつ考えておかなければならないことは、遊離脂肪酸は虚血心筋に対して障害を与えるということ²⁵⁾、トリグリセリドがリパーゼによって加水分解すると細胞内に遊離脂肪酸が蓄積して細胞に障害を与える可能性がある²⁶⁾。細胞内に遊離脂肪酸が増加すれば細胞内の長鎖脂肪酸アシル CoA エステルが増加し、このエステルはアデニンヌクレオチドのミトコンドリア膜の通過を抑制する²⁷⁾。また脂肪酸のエネルギー源としての利用は酸素の存在においてのみ可能であるということを考えると、虚血状態においてトリグリセリドがリパーゼによって加水分解して遊離脂肪酸が生ずるということは細胞にとっては、かえって不都合のように思える。しかしこのような現象は心外膜層においてのみ起こることであり、虚血時における心外膜層の血流は内膜層のそれよりも良いということを考えると、虚血に対する心外膜層と内膜層のトリグリセリド反応の差異がある程度理解することができる。

2. リゾソーム加水分解酵素

虚血が長く続くと組織に不可逆的な形態変化が起こるが、同時にリゾソームから種々の加水分解酵素が遊離してくる。おそらくはこれら加水分解酵素の働きが組織の不可逆的な形態変化の原因になっているのであろう。心筋の酸性ホスファターゼは虚血になると減少することが示されている²⁸⁾。虚血になると心筋内膜層の血流が、とくに障害されることは前に述べたが、もし心内膜層が虚血に弱いとすればリゾソームからの酵素遊離も心内膜層の方が多いたことが考えられる。Gottwikら²⁹⁾は心筋内膜層と外膜層のリゾソームを遠心分離して、

その酸性加水分解酵素の活性を測定したところ、虚血になるとそれら標本の酸性加水分解酵素活性が減少することを認めた。とくに心内膜層からとった標本では減少が著しかったという。虚血になれば組織 pH は減少するから³⁰⁾、これら酸性加水分解酵素の活性は、虚血心筋の中では一層高まっていることが考えられる。

3. タウリン (taurine)

脳の中のタウリンは、てんかん様発作と関連があることが示されており、発作のはじめには脳中のタウリン含量が増加する³¹⁾。心臓でもタウリンは細胞の電氣的活動と関係があり、各種薬物による心電図変化を修飾する^{32,33)}。心筋のタウリンを測定してみると、内膜層含量は外膜層含量にくらべて高く、冠動脈を結紮すると内外膜層ともタウリン含量が低下する(表1)³⁴⁾。心筋を24時間虚血にすると静止膜電位は低下し、活動電位の振幅と立ちあがりは減少し、持続時間は延長する³⁵⁾。心筋表面からの心電図においては、虚血によって著明な ST 上昇がみられる³⁶⁾。しかし心筋細胞電気活動の虚血による変化にタウリンがどの程度関係しているのかについては明らかではない。

4. ナトリウム, カリウム, および水分

心筋内膜層細胞内のナトリウムは 9.6 mEq/kg cell H₂O であり外膜層のそれは 8.0 mEq/kg cell H₂O で、両者間に有意差はない³⁷⁾。心筋内膜層細胞内のカリウムは 120 mEq/kg cell H₂O で外膜層のそれは 122 mEq/kg cell H₂O で、両者間に有意差はない³⁷⁾。虚血になると細胞内ナトリウム濃度は 3~4 倍に増え、細胞内カリウム濃度は $\frac{2}{3}$ ~ $\frac{1}{2}$ に減少する³⁷⁾。虚血による細胞内ナトリウム、カリウム濃度の変化は心筋内、外膜層間に大きな差異はない。細胞内水分量も心筋内外膜層間に大きな差異はなく^{37,38)}、虚血によっても細胞内水分量は大きな変動を受けない³⁷⁾。

表 1. イヌ左心室筋の非虚血(対照)部分と虚血部分のタウリン含量

		タウリン含量 ($\mu\text{mol/g dry weight}$)		
		外膜層	中間層	内膜層
対	照	44.97 ± 3.76	53.73 ± 3.11	68.00 ± 2.05
	虚	25.26 ± 2.60	27.74 ± 2.55	35.57 ± 4.37

(Crassら³⁴⁾による)

5. 温度

Lepeschkin³⁹⁾は心外膜層は心室内血液にくらべて温度が約1度高いことをはじめて明らかにした。Engelkingら⁴⁰⁾も同様の事実を認めている。Reynoldsら⁴¹⁾はヒトにおいても同様の事実のあることを認めた。心室細動のときには心外膜層と心内膜層の温度差は消失するというので、心内膜層は血液によって熱が奪いとられるので、心外膜層よりも温度が低いのではないかとみられている⁴¹⁾。もちろん熱は代謝過程において産生される⁴²⁾ので、心内膜層と外膜層とでは熱産生をともなう代謝の速度が異なるのではないかということも考えられるが、この点については報告はない。ともあれ温度が心内膜層と外膜層で違えば酵素反応の速度も、心内膜層と外膜層で異なる可能性がある。したがって心内膜層と外膜層の代謝速度に多少の差異があることは予想される。

6. ミトコンドリアの呼吸機能

心筋内膜層からとったミトコンドリア標本と、心筋外膜層からとったミトコンドリア標本とのあいだに、呼吸機能においてなんらかの差があれば、興味ある問題として取り上げられる。

林ら⁴³⁾はイヌの左心室筋の内膜層から取ったミトコンドリアと、外膜層から取ったミトコンドリアの呼吸機能をくらべた。基質としてクエン酸を用いてもグルタミン酸を用いても、酸素消費速度、呼吸調節率、ADP/O比に心筋内膜・外膜層の差異はなかった⁴³⁾。内膜層から取ったミトコンドリアの臨界酸素張力 (critical PO_2 ; ミトコンドリアが酸素を取ることができなくなる最低限度の溶液中の酸素張力) が、外膜層から取ったミトコンドリアのそれと、同じであるのか否かについては興味がある。もし内膜層から取ったミトコンドリアの critical PO_2 が、外膜層から取ったミトコンドリアのそれよりも低ければよく理解できるが、これについての報告はまだない。

7. ミオグロビン

左心室壁のミオグロビン含量は、右心室壁のそれよりも多いという報告はある⁴⁴⁾。しかし心筋内膜層のミオグロビン含量が心筋外膜層のそれよりも多いという報告はない。ミオグロビンの酸素解離曲線は、ヘモグロビンのそれとは異なって双曲線であり、細胞内の酸素の貯蔵庫のような役目を

している。細胞内の PO_2 が一定レベル以下に減少すると酸素化ミオグロビンは酸素を離す。したがってもしミオグロビン量が多ければ、虚血になってもミオグロビンから離れてくる酸素が、一時的に ATP 生産を助ける結果となる。

8. ノルアドレナリン

心筋のノルアドレナリン含量は高く、虚血または低酸素状態になると、ノルアドレナリンが遊離してくると考えられている^{45,46)}。確かに心筋を虚血にして24時間経つとノルアドレナリンの含量は、著明に低下する⁴⁷⁾。酒井ら⁴⁸⁾はイヌの左心室筋の内膜層と外膜層のノルアドレナリン含量を測定したが両者のあいだに有意の差をみつけることができなかった。しかし正常心筋でも、回旋枝支配領域のノルアドレナリン含量は、前下行枝支配領域のそれにくらべて有意に高かった⁴⁸⁾。また冠動脈を結紮すると、非虚血部分のノルアドレナリン含量の方が、虚血部分のそれよりも急速に減少するという結果⁴⁸⁾を得た。またホスホリラーゼの活性は冠動脈結紮後、虚血部分ばかりではなく、非虚血部分でも上昇するという興味ある知見⁴⁸⁾を得ている。

ま と め

左心室の内膜層と外膜層とでは、ある種の代謝中間体の含量が異なることは確かである。また虚血に対する代謝反応の速度が多少異なると思われるが、いずれも量的な差であって、質的な差があるとは考えられない。代謝反応の差は虚血に弱い内膜層の ATP 生産を助けるためのものであると考えれば、代謝反応の差の意味をよく理解することができる。

左心室の代謝反応は前下行枝支配領域、回旋枝支配領域などの部位によっても異なる可能性があるが、このことに関しては将来の研究にまたなければならぬ。

文 献

- 1) Horn, H., Field, L. E., Dack, S. and Master, A. M.: Acute coronary insufficiency: pathological and physiological aspects. *Am. Heart J.* **40**: 63~80, 1950.
- 2) 浜本祐二, 武内敦郎, 河合忠一: 心筋硬塞“臨床診断のための病態生理と形態(循環器編)” p. 181~217, 南江堂, 1973.

- 3) Master, A. M., Jaffe, H. L., Field, L. E. and Donoso, E.: Acute coronary insufficiency: its differential diagnosis and treatment. *Ann. Int. Med.* **45**: 561~581, 1956.
- 4) Jennings, R. B., Sommers, H. M., Smyth, G. A., Flack, H.A. and Linn, H.: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch. Path.* **70**: 68~78, 1960.
- 5) Salisbury, P. F., Cross, C. E. and Rieben, P. A.: Acute ischemia of inner inner layers of ventricular wall. *Am. Heart J.* **66**: 650~656, 1963.
- 6) Gerdes, A. M., Callas, G. and Kasten, F. H.: Differences in regional capillary distribution and myocyte sizes in normal and hypertrophic rat hearts. *Am. J. Anat.* **156**: 523~532, 1979.
- 7) Kirk, E. S. and Honig, C. R.: Nonuniform distribution of blood flow and gradients of oxygen tension within the heart. *Am. J. Physiol.* **207**: 661~668, 1964.
- 8) 安孫子 保: 心筋の内層と外層における血流と代謝. *心臓* **6**: 1384~1395, 1974.
- 9) Becker, L. C., Fortuin, N. J. and Pitt, B.: Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ. Res.* **28**: 263~269, 1971.
- 10) Moir, T.W. and DeBra, D. W.: Effect of left ventricular hypertension, ischemia and vasoactive drugs on the myocardial distribution of coronary flow. *Circ. Res.* **21**: 65~74, 1967.
- 11) Griggs, D. M., Jr. and Nakamura, Y.: Effect of coronary constriction on myocardial distribution of iodoantipyrine- I^{131} . *Am. J. Physiol.* **215**: 1082~1088, 1968.
- 12) Friedman, P. L., Stewart, J. R., Fenglio, J. J., Jr. and Wit, A. L.: Survival of subendocardial Purkinje fibers after extensive myocardial infarction in dogs: in vitro and in vivo correlations. *Circ. Res.* **33**: 597~611, 1973.
- 13) Scheuer, J. and Stezoski, S. W.: Protective role of increased myocardial glycogen stores in cardiac anoxia in the rat. *Circ. Res.* **27**: 835~849, 1970.
- 14) Jedeikin, L. A.: Regional distribution of glycogen and phosphorylase in the ventricles of the heart. *Circ. Res.* **14**: 202~211, 1964.
- 15) Abiko, Y., Ichihara, K., Sakai, K. and Izumi, T.: Antianginal drugs and pathophysiology of the ischemic heart. In *Advances in Experimental Medicine: A Centenary Tribute to Claude Bernard*, ed. by H. Parvez and S. Parvez. Elsevier/North-Holland, Amsterdam, pp. 199~241, 1980.
- 16) Ichihara, K. and Abiko, Y.: Difference between endocardial and epicardial utilization of glycogen in the ischemic heart. *Am. J. Physiol.* **223**: 1585~1589, 1975.
- 17) Ichihara, K. and Abiko, Y.: Inhibition of endo- and epicardial glycogenolysis by propranolol in ischemic hearts. *Am. J. Physiol.* **222**: H 349~H 353, 1977.
- 18) Lundsgaardss-Hansen, P., Meyer, C. and Riedwyl, H.: Transmural gradients of glycolytic enzyme activities in left ventricular myocardium. I. The normal state. *Pflügers Arch.* **237**: 89~106, 1967.
- 19) Hayashi, A., Takano, S., Hashikawa, T. and Abiko, Y.: Redox state of nicotinamide-adenine dinucleotide in the inner and outer layers of canine left ventricle, and effects of coronary dilators on the redox state. *Jap. J. Pharmacol.* **24**: 763~770, 1974.
- 20) Boerth, R. C., Covell, J. W., Seagren, S. C. and Pool, P. E.: High-energy phosphate concentrations in dog myocardium during stress. *Am. J. Physiol.* **216**: 1103~1106, 1969.
- 21) Dunn, R. B. and Griggs, D. M., Jr.: Transmural gradients in ventricular tissue metabolites produced by stopping coronary blood flow in the dog. *Circ. Res.* **37**: 438~445, 1975.
- 22) Hollis, D. P., Nennally, R. L., Taylor, G. J., III, Weisfeld, M. L. and Jacobus, W. E.: Phosphorus nuclear magnetic resonance studies of heart physiology. *J. Magnetic Resonance* **29**: 319~330, 1978.
- 23) Crass, M. F., III and Sterrett, P. R.: Distribution of glycogen and lipids in the ischemic canine left ventricle: biochemical and light and electron microscopic correlates, Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism, vol. 10, 251~263, 1975.
- 24) Jesmok, G. J., Warltier, D. C., Gross, G.J. and Hardman, H. F.: Transmural triglycerides in acute myocardial ischemia. *Cardiovasc. Res.* **12**: 659~665, 1978.
- 25) Oliver, M.F. and Yates, P. A.: Induction of ventricular arrhythmias by elevation of arterial free fatty acids in experimental myocardial infarction. *Cardiology* **56**: 359~364, 1971/72.
- 26) Kurien, V. A. and Oliver, M. F.: A metabolic cause for arrhythmias during acute myocardial hypoxia. *Lancet* **1**: 813~815, 1970.
- 27) Shug, A. L., Shrago, E., Bittar, N., Folts, J. D. and Koke, J. R.: Acyl-CoA inhibition of adenine nucleotide translocation in the ischemic myocardium. *Am. J. Physiol.* **228**: 689~692, 1975.
- 28) Hoffstein, S., Gennaro, D. E., Weissman, G., Hirsch, J., Streul, F. and Fox, A. C.: Cytochemical localization of acid phosphatase activity in normal and ischemically injured dog myocardium. *Am. J. Path.* **79**: 193~206, 1975.
- 29) Gottwik, M. G., Kirk, E. S., Hoffstein, S. and Weglicki, W.: Effect of collateral flow on epicardial and endocardial lysosomal hydrolases in acute myocardial ischemia. *J. Clin. Invest.* **56**: 914~923, 1975.

- 30) Ichihara, K., Ichihara, M. and Abiko, Y.: Involvement of beta adrenergic receptors in decrease of myocardial pH during ischemia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **209**: 275~281, 1979.
- 31) Iwata, H., Yamagami, S., Lee, E., Matsuda, T. and Baba, A.: Increase of brain taurine contents of El mice by physiological stimulation. *Jap. J. Pharmacol.* **29**: 503~507, 1979.
- 32) Chazov, E. I., Malchikova, L. S., Lipina, N. V., Asafov, G. B. and Smirnov, V. N.: Taurine and electrical activity of the heart. *Csrc. Res.* **34**: (Suppl. III): 11~21, 1974.
- 33) Read, W. O. and Welty, J. D.: Effect of taurine on epinephrine and digoxin induced irregularities of the dog heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **139**: 283~289, 1963.
- 34) Crass, M. F., III, Song, W. and Lombardini, J. B.: Cardiac muscle taurine: effects of acute left ventricular ischemia in the dog and anoxic perfusion of the rat heart, Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism, vol. 12, 259~263. 1978.
- 35) Karagueuzion, H. S., Fenoglio, J. J., Jr., Weiss, M. B. and Wit, A. L.: Coronary occlusion and reperfusion: effects on subendocardial cardiac fibers. *Am. J. Physiol.* **238**: H 581~H 593, 1980.
- 36) Beller, G. A., Hood, W. B., Jr. and Smith, T. W.: Effects of ischemia and coronary reperfusion on regional myocardial blood flow and on the epicardial electrogram. *Cardiovasc. Res.* **11**: 489~498, 1977.
- 37) Regan, T. J., Broisman, L., Haider, B., Eaddy, C. and Oldewurtel, H. A.: Dissociation of myocardial sodium and potassium alterations in mild versus severe ischemia. *Am. J. Physiol.* **238**: H 575~H 580, 1980.
- 38) Griggs, D. M., Jr., Tchokoev, V. V. and Chen, C. C.: Transmural differences in ventricular tissue substrate levels due to coronary constriction. *Am. J. Physiol.* **222**: 705~709, 1972.
- 39) Lepeschkin, E.: Role of temperature gradients within ventricular muscle in genesis of normal T wave of electrocardiogram and ventricular gradient responsible for it. *Fed. Proc.* **10**: 81, 1951.
- 40) Engelking, R. and Bienroth, W.: Untersuchungen über der intramuskularen Temperaturgradienten des Herzens und seiner Einfluss auf das Elektrokardiogramm. *Cardiologia* **34**: 147~163, 1959.
- 41) Reynolds, E. W., Jr. and Yu, P. N.: Transmyocardial temperature gradient in dog and man: relation to the polarity of the T wave of the electrocardiogram. *Circ. Res.* **15**: 11~19, 1964.
- 42) Hochachka, P. W.: Regulation of heat production at the cellular level. *Fed. Proc.* **33**: 2162~2169, 1974.
- 43) 林 敦子, 安孫子 保: 犬心筋の内層と外層のミトコンドリアの呼吸機能について. *日薬理誌* **72**: 483~492, 1976.
- 44) Turek, Z., Ringnald, B. E. M., Grandtner, M. and Kreuzer, F.: Myoglobin distribution in the heart of growing rats exposed to a stimulated altitude of 3500 m in their youth or born in the low pressure chamber. *Pflügers Arch.* **340**: 1~10, 1973.
- 45) Wollenberger, A. and Shahab, L.: Anoxia-induced release of noradrenaline from the isolated perfused heart. *Nature (London)* **207**: 88~89, 1965.
- 46) Dobson, J. G., Jr. and Mayer, S. E.: Mechanism of activation of cardiac glycogen phosphorylase in ischemia and anoxia *Circ. Res.* **33**: 412~420, 1973.
- 47) Gudbjarnason, S., Puri, P. S. and Mathes, P.: Biochemical changes in non-infarcted heart muscle following myocardial infarction. *J. Molec. Cell. Cardiol.* **2**: 253~276, 1971.
- 48) 酒井兼司, 安孫子 保: 虚血部および非虚血部心筋の noradrenaline 含量と phosphorylase の活性. 第53回日本薬理学会総会(岐阜), 1980.