

# Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart

心筋は何をエネルギー源としているのか

—ヒト *in vivo* での定量により見えてきたもの—

Murashige D, Jang C, Neinast M, et al. *Science*. 2020;370:364–368.

## 背景：

心筋は生涯にわたり大量のエネルギーを消費する臓器であり、その大部分はミトコンドリアでの酸化リン酸化によって産生されている。ヒト心筋におけるエネルギー基質利用については、1950年代にBingらが冠静脈洞カテーテル法を用いた *in vivo* 解析を行い、安静時には脂肪酸が主要なエネルギー基質であることを示した。一方で、ヒト心筋が実際にどの基質をどの程度取り込み、あるいは放出しているのかを、同一条件下で網羅的かつ定量的に評価した研究は限られていた。

## 方法：

心不全の有無にかかわらず、臨床的適応により冠静脈洞カテーテルが留置された110例を対象とした。非心不全例の多くは心房細動アブレーション施行例であり、心不全例は左室駆出率40%未満の症例であった。橈骨動脈、冠静脈洞、ならびに大腿静脈から同時に採血を行い、動静脈較差に基づいて、心筋および下肢における代謝物の正味の取り込み・放出を評価した。代謝物は液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)により測定され、600種以上の代謝物のうち277種について信頼性の高い定量が得られた。この動静脈較差データに各代謝物の炭素数を組み合わせることで、単に「どの基質が取り込まれたか」ではなく、各基質が心筋のエネルギー供給にどの程度寄与しているかを定量的に評価した。

## 結果：

非心不全例において、心筋が最も多く取り込んでいた基質は脂肪酸であり、全体の70%以上を占めていた。ケトン体も一定量取り込まれていた一方で、グルコースの正味の取り込み量は平均するとごくわずかであった。また、心筋は多くのアミノ酸を放出しており、とくにグルタミンおよびアラニンの放出が顕著であった。アミノ酸動態から算出された心筋の蛋白分解量は、下肢骨格筋の約10倍に相当していた。左室駆出率の低下した心不全例では、脂肪酸の利用が相対的に低下する一方で、ケトン体および乳酸の取り込みが増加していた。しかし、これらの基質の取り込み量はいずれも血中濃度と強く相関しており、心不全における基質利用の変化が、基質供給量や循環動態と密接に関連して生じている可能性が示された。

## 結論：

本研究は、ヒト心筋におけるエネルギー基質利用を、網羅的に *in vivo* 定量評価した研究である。脂肪酸が主要なエネルギー源であること、グルコースの正味の取り込みが限定的であること、そして心不全心筋ではケトン体・乳酸利用および蛋白分解が亢進していることが示された。一方で、心不全で認められた基質取り込みの変化は、血中基質濃度や循環動態の影響も受けている可能性があり、その解釈には慎重さが求められる。

## コメント：

Murashige らの研究は、ヒト心筋が循環血中からどのエネルギー基質をどの程度取り込んでいるのかを、網羅的かつ定量的に示した点で画期的である。一方で、この論文は単独で完結した仕事というよりも、Zoltan Arany を中心とする研究グループが長年取り組んできた、ヒト心筋代謝を *in vivo* で評価する一連の研究の流れの中に位置づけることで、その意義はより正確に理解できよう。

Murashige 論文で示された主要な結論、すなわち脂肪酸が依然として主要なエネルギー基質であること、グルコースの正味取り込みが限定的であること、心不全ではケトン体や乳酸の取り込みが増加していること、そして蛋白分解が亢進していることは、同グループによる最近の総説 (Bornstein MR, Tian R, Arany Z. Human cardiac metabolism. *Cell Metab.* 2024;36:1456–1469.) において、ヒト心筋代謝を理解するための重要な枠組みとされている。その総説では、動物モデルから導かれてきた概念を無批判に当てはめるのではなく、「ヒトで直接測定すると何が実際に起きているのか」という視点の重要性が繰り返し強調されている。

とくに Arany review で明確にされているのは、ヒト心筋代謝を評価する際には、どの代謝段階を見ているのかを厳密に区別する必要があるという点である。循環血中と心筋との間の基質の収支、細胞内での貯蔵や中間代謝、そして最終的なミトコンドリアでの酸化による ATP 産生は、同一の「心筋代謝」という言葉で語られがちであるが、実際には異なるレイヤーの現象である。Murashige 論文が評価しているのは、この中でも最上流にあたる循環血中における基質の収支であり、その結果がそのままミトコンドリアレベルのエネルギー産生を反映していると即断することはできない。

Murashige 論文において、心不全例でケトン体や乳酸の取り込みが増加していた点についても、Arany review では慎重な整理がなされている。これらの基質利用の増加は、必ずしも心筋の内在的な代謝プログラムが能動的に切り替わったことを意味するものではなく、血中濃度や循環動態、すなわち利用可能性 (availability) や灌流条件の変化によって説明可能な側面もあることが示唆されている。実際、Murashige 論文でも、基質取り込み量が血中濃度と強く相関している点が明確に示されている。

このように考えると、Murashige 論文の本質的な貢献は、「心不全心筋ではどの基質が増えているか」という結論を与えたこと以上に、「ヒト心筋代謝をどのレイヤーで理解すべきか」という問いを明確にした点にあるように思われる。安静時ヒト心筋では脂肪酸が主要な基質であり続けているという事実も、蛋白分解が想定以上に亢進しているという所見も、ヒトで直接測定して初めて定量的に示されたものであり、従来の概念を単純に否定するのではなく、その前提条件を問い直すことが必要であろう。

心筋エネルギー代謝を理解する上で重要なのは、「どの基質が使われているか」という問いと同時に、「その基質がどの段階で、どのように評価されているのか」を常に意識することである。Murashige 論文は循環血中のエネルギー基質の収支という最上位のレイヤーを精緻に描き出し、Arany review はそれをヒト心筋代謝全体の中に位置づけ直した。この二つの論文を併せて読むことで、ヒト心筋代謝に関する理解はより立体的なものになると考えられる。

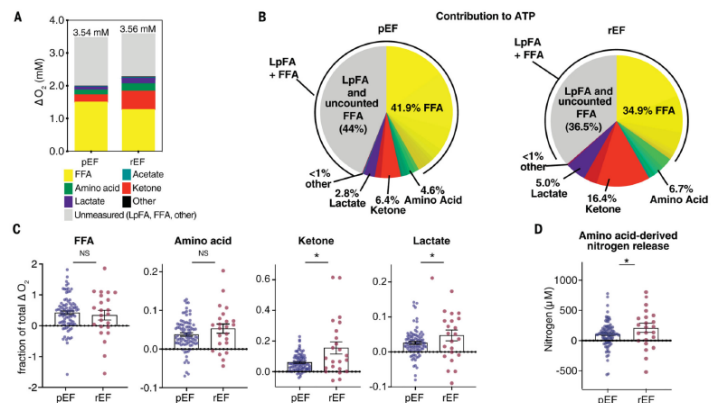


Fig. 3. Comparison of myocardial substrate use in patients with preserved versus reduced ejection fraction. (A) Calculated substrate-specific contribution to total cardiac oxygen consumption. Average measured myocardial O<sub>2</sub> consumption (ΔO<sub>2</sub>) is indicated above each bar. (B) Substrate-specific contribution to cardiac ATP generation in patients with preserved ejection fraction (pEF) versus reduced ejection fraction (rEF). (C) Proportion of total ΔO<sub>2</sub> accounted for by the catabolism of each indicated substrate class in pEF versus rEF. (D) Net amino acid-derived nitrogen release in patients with pEF versus rEF. \*P < 0.05 by t-test.