

# 不整脈発生誘因としての血中遊離脂肪酸 の作用機構に関する研究 (II)

東京慈恵会医科大学	酒井敏夫
(共同研究者) 同	栗原敏
同	松根洋右
東京厚生年金看護専門学校	小林啓三
東京学芸大学	渡辺雅之

## **Studies on the Mechanism of Arrhythmogenic Action of Free Fatty Acids in Blood (II)**

by

Toshio Sakai, Satoshi Kurihara and Yōsuke Matsune

*Department of Physiology,*

*Jikei University School of Medicine*

Keizō Kobayashi

*Nurse School of Tokyo Kosei-Nenkin Hospital*

Masayuki Watanabe

*Department of Exercise Physiology,*

*Tokyo Gakugei University*

### **ABSTRACT**

Many reports have appeared on the relationship between the increase of blood free fatty acids (FFA) and the occurrence of arrhythmia since Oliver pointed out it. In these reports, there are few evidence that FFA could be the cause of sudden death in untrained person during exercise and arrhythmia in the trained person. This is an urgent important problem in physical fitness research, in parallel with the relation between blood FFA concentration and acute myocardial infarction.

In the animal experiments, these are several reports that FFA could

cause arrhythmia in normal heart. On the other hand, no effects of FFA even on the heart under the pathological condition have been suggested. We have already reported that the rapid increase of blood FFA concentration up to 3.5 mEq/l did not cause arrhythmia in the anesthetized rat. However, the detailed analysis of ECG showed that the prolongation of P-R and Q-T intervals and blood FFA had an inhibitory action on the excitation conduction in the conducting systems. In addition to it, we indicated the specific inhibitory effects of oleic acid on the excitation-contraction coupling mechanism of the guinea-pig ventricular muscle.

In the present study, we intended to do experiments on the following subjects.

- (1) Which part of the conducting system is specifically inhibited by the increase of blood FFA level in anesthetized rat ?
- (2) Relationship between the inhibition of conducting system and FFA concentration in the solution in isolated perfusing heart preparation of the guinea-pig.
- (3) Effects of FFA on the pacemaker potentials of the isolated S-A node of the rabbit with microelectrode method.

Following results were obtained.

- (1) A rise in blood FFA level caused the prolongation of P-R interval in ECG record which might be due to the atrial and/or A-V conduction delay.
- (2) In the excised guinea-pig heart, oleic acid inhibited A-V conduction and caused A-V block depending on the concentration of oleic acid.
- (3) In the S-A node preparation of the rabbit, oleic acid changed the rhythm of spontaneous electrical activities, and especially diastolic depolarization phase was influenced.
- (4) The cellular mechanism of the effect of oleic acid on the S-A and A-V nodal cells was discussed.

## は し が き

血液中遊離脂肪酸の増加と不整脈発生との関連については、Oliver, M.F (1968) たち<sup>18)</sup>の報告以来、数多くなされている。これらの報告の中で、ヒトの心臓に関するものは、急性心筋梗塞患者と血液中遊離脂肪酸との関連を論じたものが多

く、特に体力医学領域で注目されている運動中の突然死または運動鍛練者の不整脈の多発という問題は取り扱われていない。

動物実験による報告の中でも、正常心臓に脂肪酸を作用させた場合にも不整脈の発生を観察することが出来たという報告<sup>19)</sup>に対して、異常心に脂肪酸を作用させても不整脈の発生は認められな

ったという報告<sup>2)</sup>もある。本報告書 Vol 4 (1983) の我々の成績<sup>17)</sup>では、麻酔下のラットの血液中遊離脂肪酸濃度を急激に約 3.5mEq/l にまで上昇させても、心電図による観察からは不整脈の発現は認められなかった。しかし、詳細な心電図学的解析により、P—Q および Q—T 間隔の延長が観察され、血液中遊離脂肪酸が興奮伝導系に対し、興奮伝導に抑制作用を有することの示唆を行った。さらに摘出心室筋細胞に対して、オレイン酸の興奮収縮連関機構の特異的抑制作用も指摘した。

これらの事実を背景に本年度は、

- 1) 血液中遊離脂肪酸上昇時の興奮伝導抑制部位の解明—麻酔下ラットを用いて
- 2) 興奮伝導抑制と遊離脂肪酸濃度との関係—モルモット摘出灌流心臓を用いて
- 3) 洞房結節のペースメーカーポテンシャルに対する遊離脂肪酸の作用—ウサギ洞房結節の微小電極による解析

以上の3課題についての研究を行った。

## 研究方法と結果

### 実験 1 麻酔下ラットの血液中遊離脂肪酸の上昇に伴う興奮伝導抑制部位について

#### (方法)

ウィスター系雄ラット (体重 350~410g) を用いた。Nembutal で麻酔 (50mg/kg I.P) 後、背位に固定し、標準肢 (第II) 誘導による心電図記録を行った。心電図波形は data recorder (日本光電 RMG-5204) に記録し、signal processor (三栄測器, 7TO7A) により解析した。この時の心電図波形のトリガー点は、QRS 棘として、加算を行った。

血液中遊離脂肪酸濃度の上昇手段として、Heparin (100IU/kg), Intralipos 10% (4ml/kg) の静脈内注入を行った。薬物の注入および採血は総頸静脈から行った。

## (結果)

図1は、各血液中遊離脂肪酸濃度での心電図波形を516回加算した時の心電図波形のうち、特にP—Q 間隔部分を示したものである。

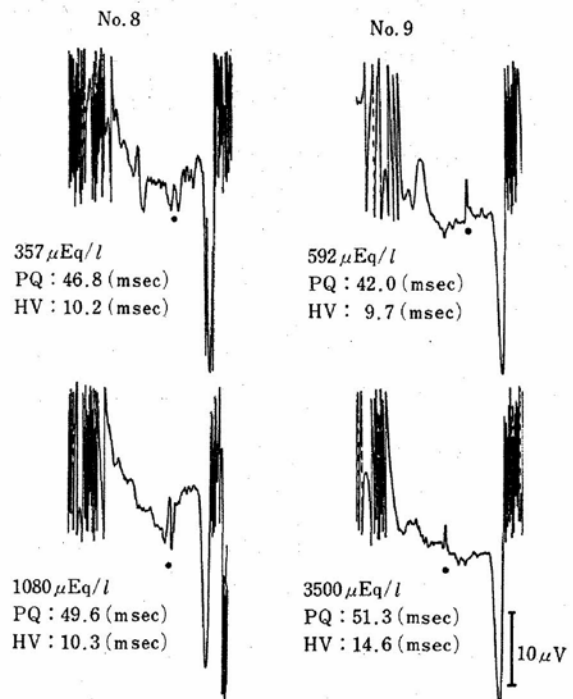


図1 加算法により求めた体表面ヒス束心電図  
 図中数字：血中遊離脂肪酸濃度、  
 P—Q時間ならびにH—V時間  
 図中・印：H波

各波形の左端が心電図 P 波に相当し、右端が QRS 棘に相当する。この時、心房波 (A) と心室波 (V) との間の基線部位にヒス束由来の棘波 (図中・印) が記録された<sup>1)</sup>。この棘波 (H) と心室波の開始までを H—V 時間、心電図 P 波の開始から H 波までが A—H 時間である。

図1 No. 8 の実験例では、血液中遊離脂肪酸濃度を約 1mEq/l にすることにより P—Q 間隔には延長が認められるものの、H—V 時間には延長が認められなかった。No. 9 の例では約 3.5mEq/l にした場合、P—Q 間隔、H—V 時間共に延長が認められた。

そこで、すべての実験例に対し加算法による H 波の検出を行い、H 波の出現が明らかに認められ

た例について、その時の血液中遊離脂肪酸濃度、P-Q 時間、A-H 時間の並びに H-V 時間の測定を行った (図 2)。

血液中遊離脂肪酸濃度の増加に伴って P-Q 間隔は延長した。この P-Q 間隔の延長とはほぼ同一

の割合で延長が認められたのは A-H 時間であった。H-V 時間に関しては、遊離脂肪酸濃度が約 0.3~0.4mEq/l 上昇することにより、対照群に比べやや延長するが、それ以上の上昇があっても変化は認められなかった。

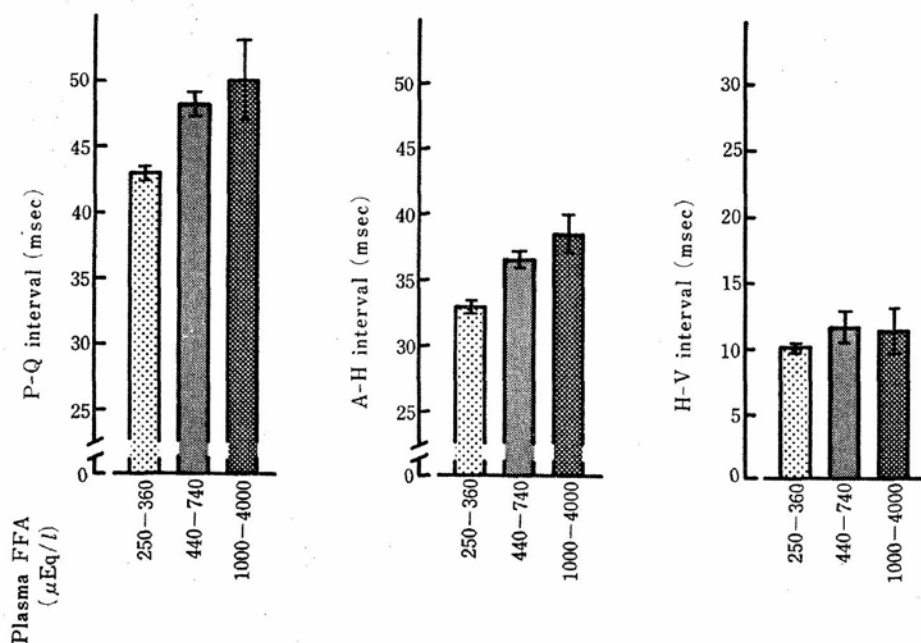


図2 血液中遊離脂肪酸濃度と興奮伝導時間の関係

## 実験 2 摘出灌流心臓における興奮伝導抑制と遊離脂肪酸濃度の関係

### (方法)

体重約 750 g のモルモットを用いた。撲殺・断頭の後、素早く心臓を摘出し、氷冷した Krebs 氏液に浸漬した。同液で冠動脈を灌流しながら、結合組織や脂肪組織を除去し、大動脈を剥離した。その後、Langendorff の装置 (36 ± 1°C, 95.6mmHg) で試験液による灌流を開始した。基本となる灌流液は、Krebs-Ringer 重炭酸緩衝液 (glucose 11.5 mM, insulin 5 IU/l, Ca<sup>2+</sup> 2.5 mM) である。この液に脂肪酸としてオレイン酸 (C 18-1) を超音波処理して添加 (0.75% アルブミン) した。また、アドレナリンは 10<sup>-7</sup>M とし添加し、この両物質の組合せを変え、4 つの条

件の試験液を作製して実験を行った。

心電図記録用電極は、大動脈に挿入したカニューレを通じ、電極の先端が大動脈起始部に位置するように固定した。心電図記録は、この電極を関電極とした単極誘導 (時定数 0.03~0.01 秒) 法により行った。心電図波形は data recorder (日本光電 RMG-5204) に記録し、signal processor (三栄測器, 7 TO 7A) により解析した。

### (結果)

図 3 は、オレイン酸単独添加 (543 μEq/l) 試験液による灌流の経時的な心電図波形の変化を示したものである。

対照時の P-Q 間隔は 72.9 msec であった。オレイン酸単独添加液による灌流によって P-Q 間隔は漸次延長し、灌流開始 140 秒後には 102.9

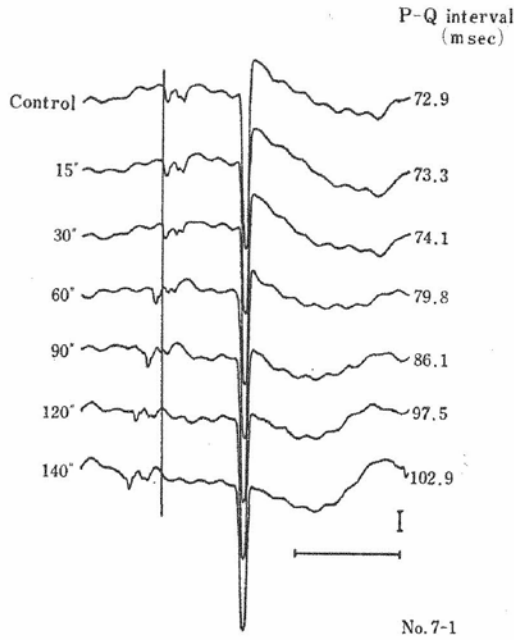


図3 オレイン酸 (543 $\mu$ Eq/l) 単独添加時の心電図波形の経時的变化 (校正: 横軸 100msec, 縦軸 1mV)

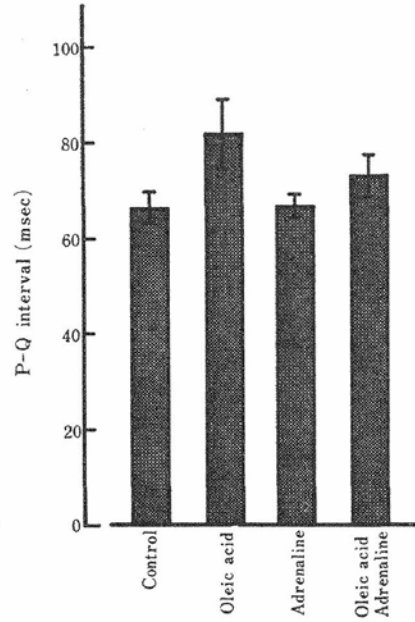


図4 各灌流液条件下での平均P-Q時間 (灌流後30~60秒の30秒間の全心電図波形から求める)

msec となった。

P-Q 間隔の延長は、試験液の条件により異なっていた。そこで、4条件下の試験液で灌流を行った時の平均 P-Q 間隔を、灌流開始後 30~60 秒の 30 秒間の全心電図波形から求め、図 4 に示した。

対照時  $66.3 \pm 3.38$  msec (mean  $\pm$  SE) であった P-Q 間隔は、オレイン酸単独添加 ( $603 \pm 40 \mu$ Eq/l) 液の灌流により  $77.9 \pm 7.76$  msec にまで延長した。アドレナリン単独添加 ( $10^{-7}$ M) 液による灌流では、対照時に比べ変化が認められなかった。さらに、オレイン酸とアドレナリンの両者を添加した試験液による灌流では、 $71.4 \pm 4.17$  msec となり、対照群に比べやや延長したが、有意差は認められなかった。

オレイン酸単独添加試験液で灌流を行うと、次第に P-Q 間隔は延長したが、そのまま灌流を継続すると、灌流開始約 60~150 秒後に第 II 度房室ブロックが出現した。第 II 度房室ブロックの出現後さらに灌流を続行すると、すべての実験例で完全房室ブロックへと移行することが認められた。

(図 5, 図 6)。

第 II 度房室ブロック出現までの灌流時間が約 60~150 秒であることは上述した。この第 II 度房室ブロック出現までの時間 ( $y$ ; 秒) と、試験液オレイン酸濃度 ( $x$ ;  $\mu$ Eq/l) との間に負の相関関係 ( $y = 329.3 - 0.34x$ ,  $P < 0.02$ ) が成立した。この回帰式は、オレイン酸濃度が 500~800  $\mu$ Eq/l の範囲内にあった実験例を抽出し算出した。オレイン酸濃度が 370  $\mu$ Eq/l であった試験液の場合、4 分 30 秒間の灌流期間中に第 II 度房室ブロックは出現せず、さらにそれ以下の濃度の時にも同様の結果が認められた。

オレイン酸とアドレナリンの両者を添加した試験液による灌流時にも、第 II 度房室ブロックさらに完全房室ブロックの出現が観察された。しかし、第 II 度房室ブロックの出現までの灌流時間は、オレイン酸単独添加試験液による場合に比べ約 60 秒遅延した。さらにこの時、5 分間の試験液による灌流を行っても、第 II 度または第 III 度の房室ブロックを生じなかった例が全実験例の約 30% に見られた。

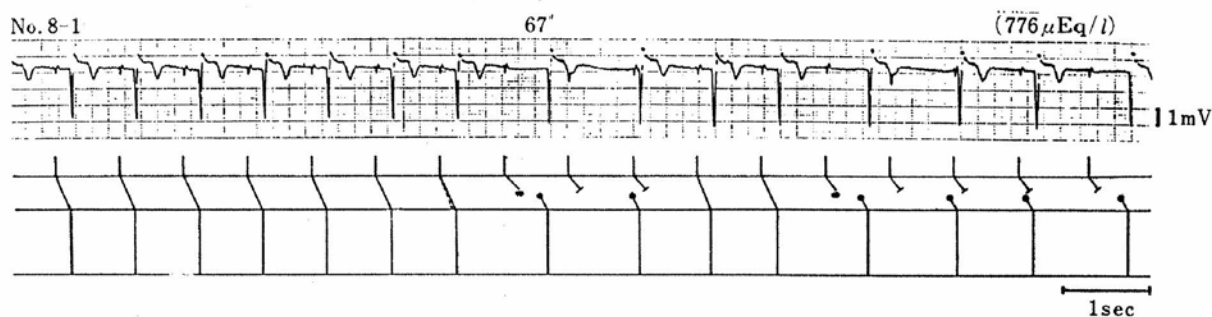


図5 オレイン酸単独添加時に生じた第Ⅱ度房室ブロックの心電図

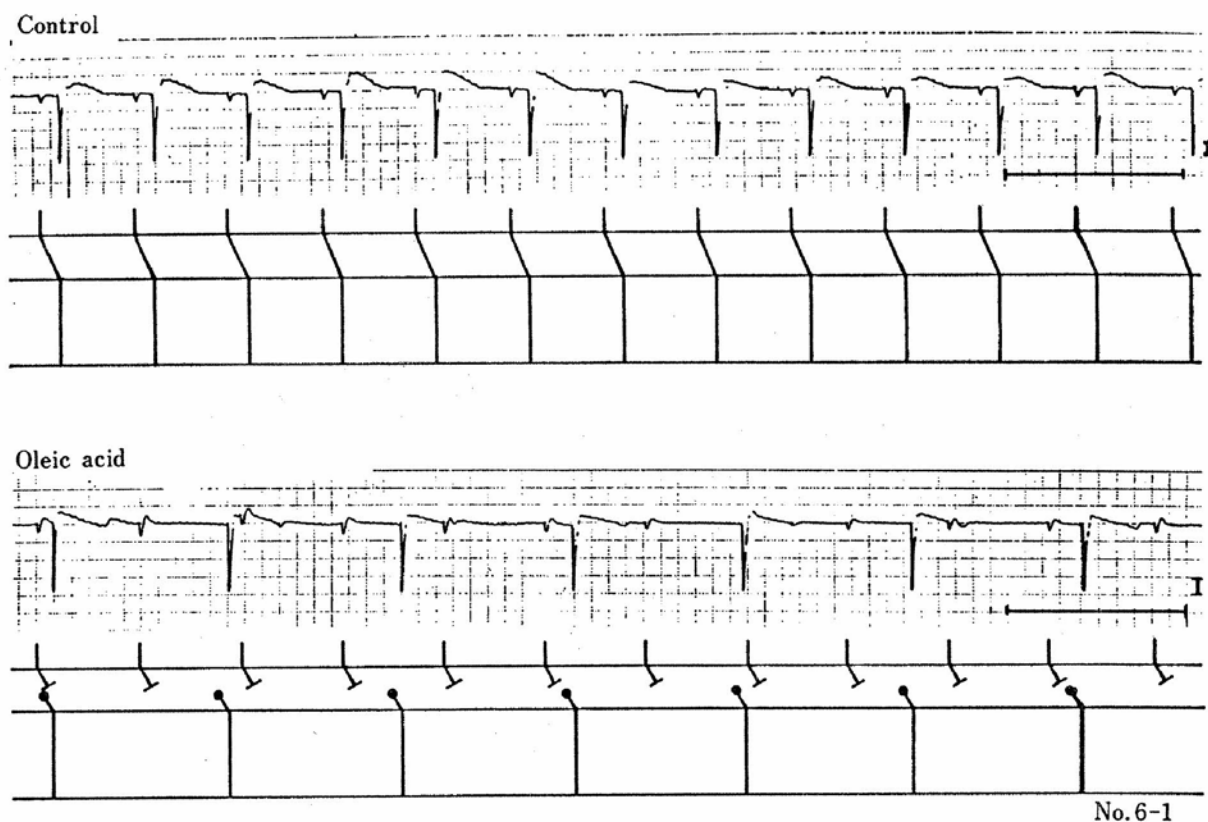


図6 オレイン酸無添加灌流液条件下(上段)オレイン酸添加灌流液条件下(下段)(第Ⅲ度房室ブロック)  
(校正:横軸 1sec, 縦軸 1mV)

**実験 3 ウサギ洞房結節ペースメーカーカポテンシャルに対する遊離脂肪酸の作用**

(方法)

1kg の家兎を Nembutal (20~30mg/kg I.V) 麻酔下で注意深く頸動脈を切断し脱血後、開胸した。上、下大静脈を傷つけないように注意しながら心臓を摘出した後、Tyrode 液中で室温下に心臓を切開した。分界稜 (crista terminalis) を目標にしながら上大静脈に向かって心室腹面から割

を入れ、分界稜とそれに隣接する洞房結節を摘出した。カミソリ刃で分界稜から洞房結節を切離し、実験標本として用いた。

用いた灌流液は Tyrode 液で、その組成は以下のものであった。NaCl 136, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 2.5, MgCl<sub>2</sub> 1.2, HEPES 4.7, glucose 11.4 (mM), Insulin 5IU/l, pH 7.3 (KOH で滴定した)。この液を 100% O<sub>2</sub> ガスで飽和させた。この正常 Tyrode 液中に脂肪酸としてオレイン酸 (C18-1)

を添加し実験に用いた。また、この時、オレイン酸添加のため3%アルブミンを用いたので、正常Tyrode液中にも同量のアルブミンを溶解して対照時とした。

活動電位の測定には、先端が $0.5\mu\text{m}$ 程のガラス毛細管電極を作り、その中に3M KClを充て込んで用いた。以下の記録は、灌流温度が $30^\circ\text{C}$ で一連の実験成績を同一細胞から連続記録出来たものであり、得られた活動電位は data recorder (ソニー, NFR-3515) にストアし, signal processor (三栄測器 7TO 7A) により再現し, X-Y レコーダで描記した。

(結果)

微小電極を正常 Tyrode 液中で洞房結節細胞に刺入すると、約 $-55\text{mV}$ の最大拡張期電位が得られ、ゆっくりとした脱分極相に続く活動電位の発生が観察された。 $30^\circ\text{C}$ での活動電位発生頻度は約27~30回/minであった。灌流液中に $1200\mu\text{Eq/l}$ のオレイン酸を添加して作用させても、最大拡張期電位、活動電位発生頻度、活動電位振幅に顕著な変化は認められなかった。しかし、オレイン酸濃度を $2260\mu\text{Eq/l}$ にまで上昇させると、オレイン酸作用後約4分30秒で、活動電位発生の周期に異常が認められ、活動電位発生頻度も18回/minに低下することが観察された(図7)。

この時には、最大拡張期電位や活動電位の振幅

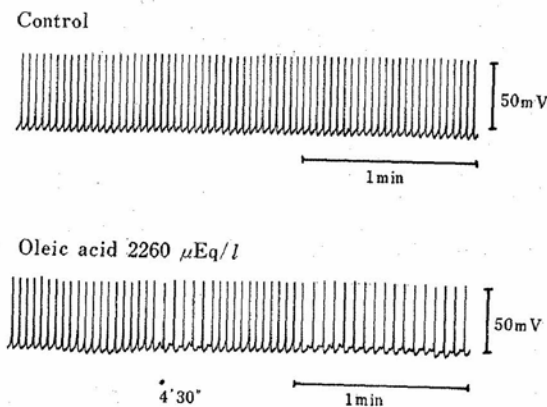
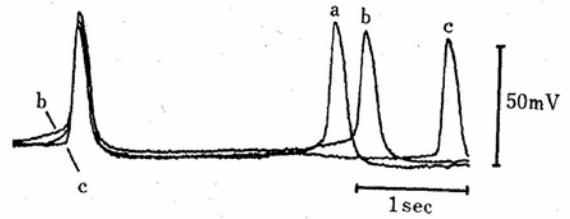


図7 ウサギ洞房結節活動電位



a : 対照時  
b : オレイン酸作用後 4 分30秒  
c : オレイン酸作用後 6 分30秒

図8

には著変はなかった。

次に、各時点での活動電位を速い時間掃引で観察した(図8)。

オレイン酸作用後に生じた初期の周期性異常時では、活動電位発生の閾膜電位が上昇しており、活動電位発生が抑制されている(図8b)ことがわかった。さらに灌流時間が経過すると(オレイン酸作用後6分30秒)、拡張期電位のゆっくりとした脱分極相の傾斜が緩徐になり、活動電位発生が遅延する(図8c)ことがわかった。すなわち、オレイン酸投与の早期には、活動電位発生の閾値が上昇するために、活動電位が欠落して活動電位発生の調律が変化する。さらに投与後、時間が経過するに従い、拡張期脱分極相の傾斜が緩徐になって、活動電位発生がより遅延することが知られた。

このようなオレイン酸の洞房結節に対する作用は非可逆的なものではなく、オレイン酸除去約17分後にはほぼ回復した(図9)。

実験結果に対する考察

哺乳類の心臓の規則正しい拍動は、洞房結節に存在する歩調取り細胞が自発的に発生するペースメーカー電位により制御されている<sup>10)</sup>。心筋の各部位は、洞房結節が自発的に発生するペースメーカー電位の発生頻度に依存して活動電位を発生し、その結果、心筋の収縮が生じて心臓から血液が駆出される。通常、洞房結節で発生するペース



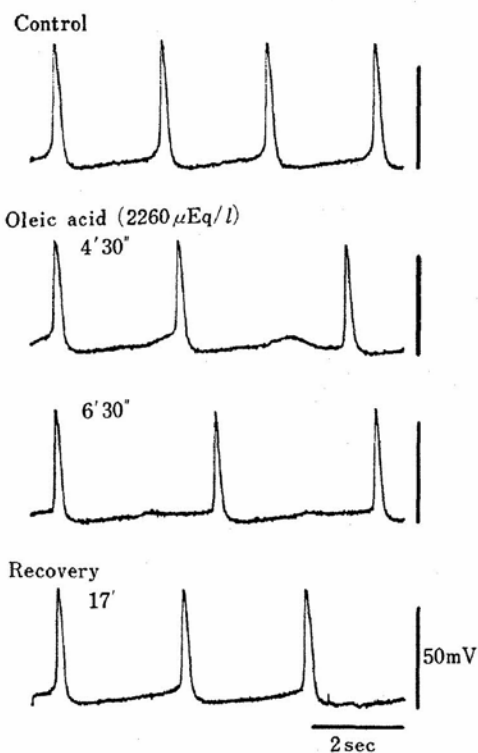


図9 ウサギ洞房結節活動電位

メーカー電位の発生頻度が心臓の他の部位（例えば房室結節，プルキンエ線維など）の興奮発生頻度よりも勝っているために，心拍動は洞房結節のペースメーカー電位に制御されていると考えられている。しかし，ある条件下で，洞房結節の自発興奮発生頻度が低下したり，他の部位の興奮性が高まったりすると，心拍動は，洞房結節以外の部位の興奮発生頻度により規定されるようになる。不整脈の発生要因にはいくつかの機構が考えられているが，①洞房結節細胞の自発興奮発生機構そのものに原因があるもの，②洞房結節細胞以外の心臓の部位の興奮性が高まった結果，異所性の興奮が生じたもの（房室結節・心房筋，心室筋など），③房室結節の興奮伝導に原因があるものなどに大別することが出来る。

心臓に対する遊離脂肪酸の効果として，不整脈発生誘因の他<sup>14)</sup>，収縮力の抑制<sup>6,17)</sup>，酸素摂取量の増大<sup>8)</sup>，糖摂り込み量の抑制<sup>9)</sup>，ATP 生産の減少<sup>21)</sup>などが報告されている。これら代謝的変化の

みが不整脈発生の直接的な原因として考えられず，この他に，遊離脂肪酸は電解質の動きに対する反応<sup>20)</sup>や，Thrombosis を引き起す作用も有しており<sup>3)</sup>，これら数多くの原因が種々組み合わさって不整脈が発生するものと思われる。

遊離脂肪酸が不整脈発生誘因の1つであると論じている報告の中で，具体的に記述されている心電図波形は心室性期外収縮，心室細動，房室伝導障害，心室内伝導障害，洞性または結節性不整脈，洞停止などさまざまである<sup>16)</sup>。これらの報告の中で興奮伝導障害に関しては，Opie, L.H (1970)<sup>15)</sup>はカプリル酸 (C<sub>8</sub>) により，Soloff, L.A (1970)<sup>18)</sup>はパルミチン酸 (C<sub>16</sub>) およびステアリン酸 (C<sub>18</sub>) などの飽和脂肪酸の急速注入で生じるが，飽和脂肪酸の緩徐な注入または不飽和脂肪酸の急速あるいは緩徐な注入で興奮伝導障害は発生しないと述べ，不整脈発生作用も脂肪酸の種類で異なり，飽和脂肪酸の方が不飽和脂肪酸に比べ強い作用を持っていると論じている。

我々の行った実験1の成績では，脂肪乳化液 (Intralipos) と Heparine の静注により血中遊離脂肪酸濃度を上昇させた場合，不整脈の発生は認められなかったが，興奮伝導系の抑制が観察された。この実験では，血液中にどの種の脂肪酸が上昇したかの定量を行っていないため不明であるが，Intralipos を構成する脂肪酸の80%は不飽和脂肪酸<sup>7)</sup>であり，飽和脂肪酸が急激に上昇したとは考えられない。さらに，モルモット摘出心臓に対してオレイン酸を作用させると，P-Q 間隔の延長，第Ⅱ度や第Ⅲ度の房室ブロックが出現した (実験2)。

これらの成績は，不飽和脂肪酸により興奮伝導系が抑制され，さらには不整脈が発生したものであり，不飽和脂肪酸も不整脈発生作用を有していることを示すものである。

また，脂肪酸の興奮伝導の抑制は図2から明らか



かなように、血液中遊離脂肪酸の上昇に伴って A-H 時間に延長が認められ、ヒス束から心室筋までの伝導系 (H-V 時間) にはさほどの延長は認められなかった。

以上の成績から、脂肪酸の興奮伝導系に対する抑制効果は、心房内伝導系および房室間伝導部位に対するものであると考えられた。

遊離脂肪酸の興奮伝導系に対する興奮伝導抑制作用は、実験 2 に示したように、低濃度のオレイン酸では発現しなかった。Opie, L.H の成績でも、カプリル酸 0.7mM で不整脈は生じないと報告している<sup>15)</sup>。このように、遊離脂肪酸により誘発される不整脈も、その閾濃度の存在が考えられた。

遊離脂肪酸の興奮伝導抑制作用は、アドレナリン存在下でやや弱まり、第Ⅱ度房室ブロック出現時間も遅延した。心臓を支配する交感神経は左右の星状神経節から出て、左右の心房、心室に至っている。この左右の交感神経のうち、右交感神経刺激により主に心拍数が増加し、左交感神経刺激により房室間伝導の短縮が認められるという報告<sup>5)</sup>がある。

この成績から、アドレナリンとオレイン酸の共存下で灌流を行った場合、平均 P-Q 間隔の延長が認められなかった現象 (図 4) ならびに房室ブロックの出現が遅延または生じなかったのは、アドレナリンの房室間伝導促進効果により、遊離脂肪酸の房室間伝導抑制作用が抑制されたためと考えられた。

次に我々は、洞房結節のペースメーカー電位に対する遊離脂肪酸の作用を観察し、その作用機構を検討した。その結果、摘出洞房標本を用いた実験で、2260 $\mu$ Eq/l のオレイン酸が不整脈を発生することを実際に確認した。不整脈の発生要因は前述したようにいくつかあるため、どの型の不整脈がオレイン酸によって誘発されたのかは詳細に

検討しなければならないが、少なくとも、洞房結節の自動興奮に対してもオレイン酸が影響を与えることは確かなようである。

洞房結節細胞の自動興奮発生機構は、現在においてもまだ明らかではないが、いくつかの可能性が考えられている。

第 1 には、膜電位が他の心筋細胞に比べて低いのは  $I_h$  電流が関与しており、このため自発興奮が生じやすい<sup>12)</sup>。

第 2 には、 $K^+$  に対する透過性が徐々に減少するために緩徐な脱分極がおこる<sup>19)</sup>。

第 3 には、閾膜電位に達した後には  $Ca^{++}$  電流が活性化されて、活動電位が発生する<sup>12)</sup>。

第 4 には、細胞内の ATP 濃度が増加すると、 $Ca^{++}$  電流、 $K^+$  電流の発生が影響を受けるので、ATP 濃度変化が細胞内代謝過程の変化の結果生じ、そのため二次的に膜電流系が影響される<sup>11)</sup>。

洞結節に由来する不整脈は多分、これらの種々の要因が重複して生じる結果、招来されると考えられるが、今回観察されたオレイン酸の作用は、拡張期脱分極相に対して顕著であった。このことは、 $K^+$  電流の活性化、不活性化に対し直接的または間接的に影響を及ぼしているものと考えられる。

しかしながら、 $K^+$  電流自身も細胞内 ATP 濃度や cyclic AMP による制御を受けているため、これらの細胞内物質の変化を介して、オレイン酸がペースメーカー電位を変化させた可能性もある。

以上、本成績で、遊離脂肪酸が興奮伝導系の興奮伝導抑制、さらに洞房結節細胞の自発興奮発生の抑制を認めることが出来た。しかし、その作用機序は明らかでなく、今後の問題として、オレイン酸などの遊離脂肪酸自体が直接  $K^+$  電流系などを変化させるのか、または細胞内 ATP, cyclic AMP などの細胞内物質を介して影響しているの

かを明らかにする必要がある。

## ま と め

血液中遊離脂肪酸不整脈発生機序を解明する目的で実験を行い、以下のような結果が得られた。

1) ラット血中遊離脂肪酸濃度を上昇させると、心電図の P-Q 間隔に延長が認められた。この延長は、心房内伝導および房室間伝導部位の伝導遅延によるものである。

2) モルモット摘出心臓に対するオレイン酸の効果は房室間伝導を抑制し、房室ブロックを生じさせた。この房室間伝導抑制効果はオレイン酸の濃度により変化する。

3) ウサギ摘出洞房結節に対するオレイン酸の効果は自発興奮の周期性に変化を与え、特に拡張期脱分極相に対し顕著な作用を示した。

## 文 献

- 1) Flowers, N.C., Hand, R.C., Orander, P.C., Miller, C.B., Walden, M.O. and Horan, L.G.; Surface recording of electrical activity from the region of the bundle of His, *Am. J. Cardiol.*, **33** : 384—389 (1974)
- 2) Hagenfeldt, L. and Wester, P.O.; Plasma levels of individual free fatty acids in patients with acute myocardial infarction, *Acta Med. Scand.*, **194** : 357—362 (1973)
- 3) Hoak, J.C., Connor, W.E., Eckstein, J.E. and Warner, E.D.; Fatty acid-induced thrombosis and death: Mechanisms and prevention, *J. Lab. and Clin. Med.*, **63** (5) : 791—800 (1964)
- 4) Hoak, J.C., Connor, W.E. and Warner, E.D.; Toxic effects of glucagon induced acute lipid mobilization in geese, *J. Clin. Invest.*, **47** : 2701—2710 (1969)
- 5) 入沢 宏; 心臓の生理学, 岩波書店 東京
- 6) Iwagaki, S., Kobayashi, K. and Ogino, Y.; Effect of exogenous substrates on endogenous metabolism in perfused heart, *Jikeikai Med. J.*,

**23** : 177—187 (1976)

- 7) ミドリ十字編; イントラリポス10%医学文献集, 医学書房 (1981)
- 8) Mjøs, O.D.; Effect of inhibition of lipolysis on myocardial oxygen consumption in the presence of isoproterenol, *J. Clin. Invest.*, **50** : 1869—1873 (1971)
- 9) Neely, J.R., Whitmer, K.M. and Mochizuki, S.; Effect of mechanical activity and hormones on myocardial glucose and fatty acid utilization, *Circu. Res.*, (suppl. 1) **38**, I 22—I 30 (1976)
- 10) Noble, D.; The initiation of the heart, Oxford Univ. Press (1975)
- 11) Noma, A.; ATP regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle, *Nature*, **305** : 147—148 (1983)
- 12) Noma, A., Morad, M. and Irisawa, H.; Does the “pace maker current” generate the diastolic depolarization in the rabbit S-A node cells?, *Pflügers Arch.*, **397** : 190—194 (1983)
- 13) Oliver, M.F., Kurien, V.A. and Greenwood, T.W.; Relation between serum-free-fatty acid and arrhythmias and death acute myocardial infarction, *Lancet*, **6** : 710—714 (1968)
- 14) 小野三嗣, 渡辺雅之, 春日規克, 小川芳徳, 小室史恵; パルミトオレイン酸の不整脈誘発作用, 体力科学, **27** : 31—36 (1978)
- 15) Opie, L.H.; Effect of fatty acids on contractility and rhythm of the heart, *Nature*, **277**. sep. 5 : 1055—1056 (1970)
- 16) Opie, L.H.; Metabolism of free fatty acids, glucose and catecholamines in acute myocardial infarction, *Am. J. Cardiol.*, **36** : 938—953 (1975)
- 17) 酒井敏夫, 栗原敏, 小林啓三, 渡辺雅之; 不整脈発生誘因としての血中遊離脂肪酸の作用機構に関する研究, デサントスポーツ科学, 4巻 20—34 (1983)
- 18) Soloff, L.A.; Arrhythmias following infusion of fatty acids, *Am. Heart J.*, **80** : 671—674 (1970)
- 19) Trautwein, W. and Kassebaum, D.G.; On the mechanism of spontaneous impulse generation in the pacemaker of the heart, *J. Gen. Physiol.*, **45** : 317—330 (1961)
- 20) Wasilewska-Dziubinska, E., Czarnecka, M., Beresewisz, A. and Lewartowski, B.; Influence of sodium palmitate on the cellular action potential of the left ventricle of isolated, perfused

- guinea-pig heart, *Acta Physiol. Pol.*, **26** : 1—11 (1975)
- 21) Williamson, J.R., Browning, E.T. and Scholz, R.: Control mechanisms of gluconeogenesis and ketogenesis. 1. Effect of oleate on gluconeogenesis in perfused rat liver, *J. Biol. Chem.*, **244** (17) : 4607—4616 (1969)