



Title	血管内膜表面上におけるリポ蛋白の濃縮現象：水透過速度に及ぼす血清濃度及び流れの影響
Author(s)	内貴, 猛; 狩野, 猛
Citation	電子科学研究, 1, 88-89
Issue Date	1993
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/24292
Type	departmental bulletin paper
File Information	1_P88-89.pdf



血管内膜表面上におけるリポ蛋白の濃縮現象 (水透過速度に及ぼす血清濃度及び流れの影響)

自律調節研究分野 内 貴 猛, 狩 野 猛

動脈硬化の発症に関与していると考えられる, 血管内膜表面上でのリポ蛋白の流速依存性濃縮現象に関して, 血管のモデルとして半透膜チューブを用いて実験を行った。その結果, 水透過速度は測定開始からの経過時間と共に低下するが, 血管の場合と同様に, リポ蛋白濃度が高いほど, また灌流流量が低いほど低い事がわかった。これらの結果から, 血管の水透過速度が流量に依存して変化する現象は単なる物理的現象であり, 血管内膜表面上におけるリポ蛋白の濃縮現象によるものである事が明らかになった。

はじめに

動脈硬化症 (アテローム性動脈硬化症) は, コレステロールが血管内膜中に蓄積し, マクロファージの侵入や, 平滑筋細胞の増殖等が起こり, 血管内面が粥状に盛り上がり起こる血管病である。この病変には, 大きな動脈でしか起こらず, 小さい動脈や静脈では起こらないという特徴がある。更に, 血流が乱れる様な動脈分岐部や彎曲部に起こりやすいと言う性質を示すため, 血流が何らかの形で発症に関与しているのではないかと考えられて来た。多くの研究の結果, 現在では血管壁近傍の流れが遅い所 (低壁せん断応力部) で動脈硬化が発生することがわかってきた[1, 2]。

コレステロールは血液中ではリポ蛋白に含まれて輸送されるため, 血管壁へのその浸透量を決めているのは血圧と血管内膜表面上でのリポ蛋白濃度, 水透過速度である。何らかの原因で, リポ蛋白の浸透量が多くなると, 栄養の供給過剰となり, 平滑筋細胞の増殖を促し, あるいは内弾性板の内側に貯まるコレステロールの量が増えることになり, 動脈硬化へ発展していくと考えられる。

我々は血管内膜表面上でのリポ蛋白濃度に着目し, 血管が分子の大きいものほど通しにくいという, 半透膜のような性質を示すことから, 血管内膜表面のごく近傍ではリポ蛋白を含む巨大分子の濃度が高くなっているのではないかと考えた。そしてこの現象は血流速

度と拡散速度とのバランスから, 近傍の血流速度が遅いほど濃度が高くなり, その結果, 血管壁へのリポ蛋白の浸透量が多くなると考えた。このリポ蛋白の濃縮現象によって, 動脈硬化以外にも血管内に起こる様々な血管病の発生のメカニズムを説明することが出来る。

リポ蛋白の濃縮現象は非常に重要な現象であるが, その現象が実際に血管内で起こっているかどうかはまだわかっていない。当研究室では, いろいろな方法を用いて, この仮説を実証するための研究を行っている。〔これまでの研究〕 Deng と狩野[3] は, 血管を水透過速度が一定な半透膜と仮定し, リポ蛋白を含む液を3段階の流量で流し, リポ蛋白濃度が半径方向にどの様に変化しているのかを数値計算により調べた。その結果, 血管壁のごく近傍でリポ蛋白の濃度が上昇していること, 濃度の上昇割合は流速が遅いほど大きくなっていることがわかった。次に, 犬の総頸動脈と大腿静脈の水透過速度を測定し, 灌流液中のリポ蛋白濃度の増加にともなって水透過速度が低下することを明らかにした。灌流液中のリポ蛋白濃度の増加に伴って血管内膜表面上のリポ蛋白濃度も同時に増加しているので, この結果から, 血管壁面上のリポ蛋白の濃度の増加に伴って水透過速度が減少する事がわかった。また, 灌流液の流量と水透過速度との関係を調べた結果, 動脈・静脈とも灌流液流量の増加にともない, 水透過速度が上昇することがわかった。これらの結果から, 血

管内膜表面上におけるリポ蛋白の流速依存性濃縮現象の存在が間接的に証明された。

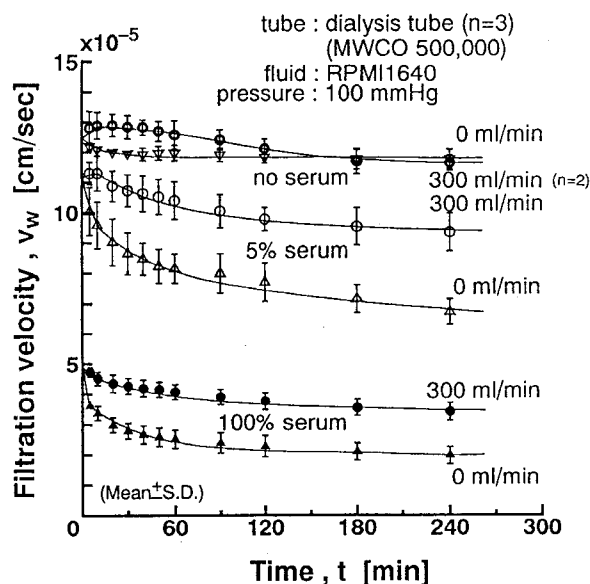
〔半透膜による研究〕 本研究では、上述の血管で見られたリポ蛋白存在下での流速に依存した水透過速度の変化が単なる物理的現象であるのか、あるいは血管内皮細胞特有の生化学反応を伴う現象であるのかを調べた。これを解明するため、血管のモデルとして半透膜チューブを用い、血管の場合と同様の実験を行い、水透過速度に及ぼす血清濃度及び流れの影響について検討した。

方法

水透過速度測定用のアクリル製密閉容器内に外径7.5 mmの透析用半透膜チューブ (Spectra/por CE, MWCO 500,000) を装着し、その内部に牛胎児血清及びそれを含む細胞培養液 (RPMI 1640) を一定圧力の下で十分に発達した層流状態にして流した。実験は25°Cで行った。密閉容器に取り付けたメスピペット内の液面の上昇速度から透過流量を求め、それを半透膜チューブの表面積で除して水透過速度を求めた。

結果

半透膜チューブの水透過速度は生体血管の場合と同様に、灌流圧の増大と共に直線的に増加する事がわかった。また、図からも明らかなように、灌流圧一定の条件下では水透過速度は時間的な変化を示し、時間の経過と共に低下した。更に水透過速度は、灌流液中の血清濃度 (リポ蛋白濃度) が高いほど低く、灌流流量が大きいほど減衰が少ないことがわかった。また、流れがない状態での測定後 (4時間後)、流れを加えると水透過速度は流れのある時の値近くまで上昇した。これらの結果より、半透膜においても生体血管同様に、水透過速度は灌流液の流量変化に追従して可逆的に変化することがわかった。この実験から、血管の水透過



水透過速度に及ぼす血清濃度と流量の影響

速度が流量に依存して変化する現象は単なる物理的現象であり、血管内膜表面上におけるリポ蛋白の濃縮現象によるものである事が明らかになった。

おわりに

以上の研究から、血管内膜表面上においてリポ蛋白の濃縮現象が起こっており、壁近傍の流れが遅い所ほどリポ蛋白の濃度が高く、血管壁への浸透量が増大し、動脈硬化の発症を促すことが強く示唆された。現在、この現象を直接観察する方法として、リポ蛋白を蛍光物質でラベリングし、蛍光顕微鏡下で蛍光強度を測定する事により、管壁近傍のリポ蛋白の濃度分布を測定することを考えている。また、当研究室ではこのリポ蛋白の濃縮現象を別な角度から検証する事を目的として、生体血管に近い水透過性を有する生体由来の人工血管の移植実験や、高分子物質の定期的な静脈注射による動脈硬化の抑制機序の解明も行っている。

【参考文献】

- [1] Zarins CK, Giddens DP, Bharadvaj BK, Sottiurai VS, Mabon RF, Glagov S, Circulation Research, 53, 502 (1983).
- [2] Asakura T and Karino T, Circulation Research, 66, 1045 (1990).
- [3] Deng X, Ph.D. Thesis, McGill University, Montreal, (1991).