HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	血管病の局在化におよぼす物理的・流体力学的因子の影響
Author(s)	和田, 成生; 狩野, 猛
Citation	電子科学研究, 4, 22-32
Issue Date	1997-02
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/24370
Type	departmental bulletin paper
File Information	4_P22-32.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

血管病の局在化におよぼす物理的・流体力学的因子の影響

自律調節研究分野　狩　野　　猛，和　田　成　生，内　貴　　猛

近年，日本人の食生活の欧米化が進み，動物性蛋白質の摂取量が多くなるにつれて，動脈硬化が原因となって起こる心臓・血管病が増え，大きな問題になりつつある。本稿では，この動脈硬化症の第一の危険因子であるところのコレステロールの血管壁への取込の局所的な過不足によって引き起こされると考えられる動脈硬化症，吻合部内膜肥厚および脳動脈瘤形成について，それぞれがどのような疾患で，どのようなところに起こるのか，そして，その局在化のメカニズムはどうなっているのかに関して，我々がこれまで行ってきた研究の結果をもとにして紹介させていただくことにする。

はじめに

血栓症，動脈硬化症および動脈瘤形成など，ヒトの循環系に発生する血管病のほとんどが，比較的大きな血管の分岐部や湾曲部および狭窄部下流域など，流体力学的観点よりみて血流の乱れやすい場所に局所的に発生することが臨床研究及び剖検の結果示され，これらの血管病の発症に血流が深く関与していることが示唆された。そのため，このトピックは，1960年代より医学，工学，物理学などの分野の多くの研究者の関心を集めるようになり，今日まで，30年以上もの長きに渡って色々な角度から研究が行われてきた。特に動脈硬化症に関しては，血流と動脈硬化の好発部位との関係を検討する目的で，さまざまな血管のモデルを用いた流れの実験が行われ，その結果，この血管病の局在化に最も深く関与している流体力学的因子として壁剪断応力が挙げられるようになった。また，分子生物学的観点からの研究の結果，血管内皮細胞によるリポ蛋白（コレステロールの担体）の取込や代謝の機構が明らかにされた。しかしながら，肝心の局在化の機構に関しては，剪断応力の関与が指摘されているだけで，それが具体的にどのような役割を果たしているのかは未だ不明であり，現在，世界中の研究者がその機構の解明を目指して研究を続けているといった状況である。我々も早くからこの問題に関心をいだき，主に流体力学的観点から理論的・実験的研究を行って来た。本稿では，まず，狩野が開発した方法[1]によりヒトおよび犬の血管を透明化し，トレーサー粒子による流れの可視化および16 mm高速度シネカメラによる撮影・フィルム解析により得られた動脈硬化症，吻合部内膜肥厚，および脳動脈瘤の好発部位と，そこにおける流れの特徴についての知見を要約し，続いて，この一連の実験的研究の結果に基づいて導き出されたこれらの血管病の局在化に関する我々の仮説，およびそれを実証するために現在行っている理論的・実験的検討によりこれまで得られた結果を紹介させていただくことにする。

血管病の好発部位と流れとの関係

(1) 動脈硬化症

動脈硬化症は，肝臓で製造されるかあるいは腸壁によって食物から摂取されたコレステロール（細胞膜やホルモンの原料となる重要な物質で，血液中では，主に低密度リポ蛋白の成分として存在する）が，動脈壁の一番内側にある単一層より成る内皮細胞とその下にある内弾性板との間に多量に蓄積することによって始まる病変であり，その後，白血球の一種である単核細胞がそのコレステロールを回収しようとして内皮細胞の接合部を壊して内腔より血管壁内へ入り込んでくるが，コレステロールを食べ過ぎて肥大し，血中に戻れ

なくなり，気泡をたくさん含んだ泡沫細胞となってそのままそこに滞ってしまったり，血管の中膜より内弾性板の網目をくぐり抜けて遊走して来た平滑筋細胞が異常に増殖したり，コラーゲンやエラスチン等の結合組織が産生されたりして体積が増大することにより，血管内面が内腔側に隆起する。この隆起した部分は，初めは粥状で柔らかいが，病変が進行するに連れて細胞の壊死，結晶状コレステロールの析出，およびカルシウムの沈着などが起こり，最終的には硬化してしまうので動脈硬化症と呼ばれている。これは，血圧の高い動脈だけに発生する血管壁の病気であり，血中コレステロール濃度および血圧の高い人，そして喫煙者に発生しやすいことが知られている。

動脈硬化症は，脳および心臓を含む血管系の比較的大きな動脈（直径１mm 以上）の分岐部や湾曲部に集中して起こり，これらの部位では，流れの剝離，跳ね返り，および流量の不斉合などにより血流が局所的に乱れていることが分かっている。以下にその代表的な例をいくつか示すことにする。図１は，ヒトの左冠状動脈回旋枝より鈍縁枝が枝分かれする部分におけるフローパターンを示したものである。側枝のつけ根の部分（分岐頂の真向い）のＳ点で管壁に沿った流れが剝離し，その下流に分岐頂付近で跳ね返された流体素子が流れ込み，ゆっくりと逆流した後，突然流れの方向を変え，流れの速い主流に引き込まれるようにしてこの領域から出て行くといった流れをしている。このようなゆっくりとした逆流に隣接した部分で動脈硬化の

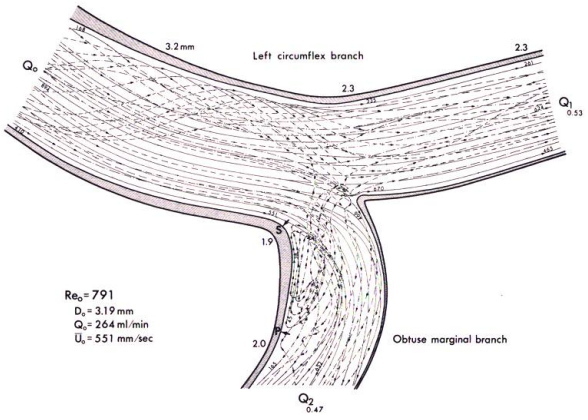

図１　ヒト心臓の左冠状動脈回旋枝より鈍縁枝が枝別れしている部分におけるフローパターン[2]。
鈍縁枝のつけ根のゆっくりとした逆流の起こっている部分で動脈硬化が進行している。

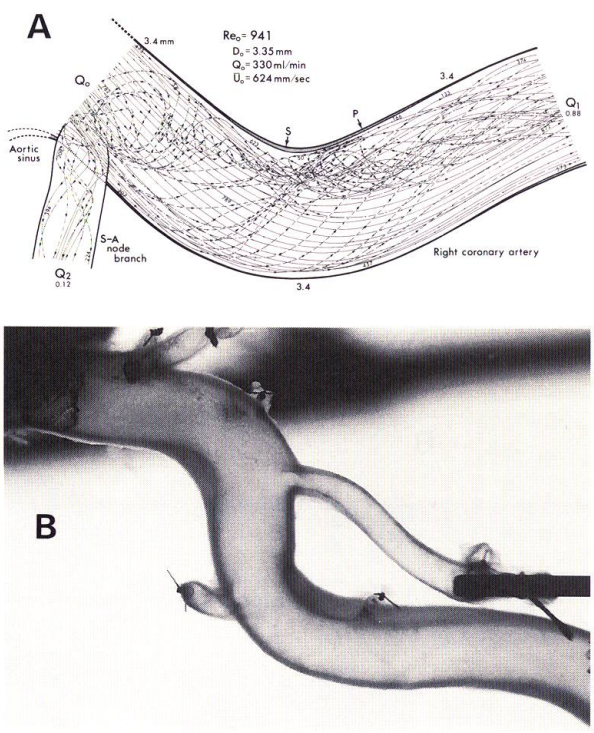

図２　ヒト心臓の右冠状動脈の湾曲部におけるフローパターンと動脈硬化の好発部位[2]。
Ａ：湾曲部内側壁に沿ってゆっくりとした逆流が起こっている。
Ｂ：湾曲部内側壁に沿って動脈硬化が進行している。

病変が進行するのである[2]。図２Ａは，右冠状動脈によくみられる湾曲部における典型的なフローパターンを示したものである。湾曲部内側壁のＳ点で流れの剝離が起こり，その下流の剝離流域に外側壁の管壁近くにあった流体素子が管壁に沿って流れ込み，ゆっくりと逆流し，Ｓ点付近で突然方向を変え，直径面より流れの速い主流に引きずり込まれるようにして出て行くといった流れをしている。このようなゆっくりとした逆流の起こっている部分に，加齢とともに動脈硬化が進行し，ついには図２Ｂに示したような顕著な内膜肥厚が形成されるものと思われる[2]。最後に図３Ａは，透明化した若い人より採取した病変のない腹部大動脈内で，定常流の条件下でみられたフローパターンである[3]。動脈硬化が全く起こっていない健常な血管でも，上腸間膜動脈分岐部から左右の腎動脈分岐部下流にかけての腹部大動脈の後壁（背中側）に沿って，かなり広範囲の領域にわたってゆっくりとした逆流が生じており，そのために壁剪断応力が非常に小さい値になっている。老齢者の血管では，多くの例において図

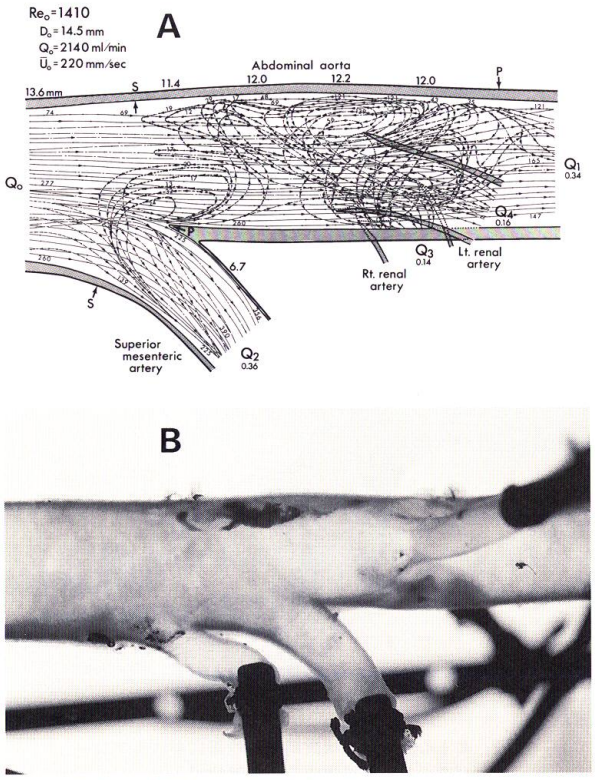

図3　ヒト腹部大動脈におけるフローパターンと動脈硬化の好発部位[3]。
A：上腸間膜動脈分岐部から左右の腎動脈分岐部下流にかけての腹部大動脈の後壁（背中側）に沿ってゆっくりとした逆流が起こっている。
B：図3Aでゆっくりとした逆流が起こっていた部分に加齢とともに動脈硬化が進行する。

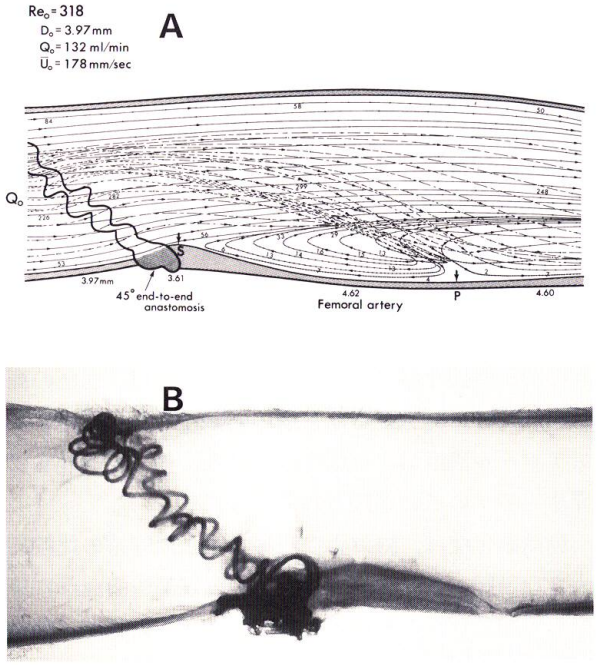

図4　犬総頸動脈を45°の角度で切断し，そのまま端端吻合した部分におけるフローパターンと内膜肥厚の好発部位[4]。
A：端端吻合尾部にゆっくりとした逆流が起こっている。
B：図4Aの逆流の起こっている領域で内膜肥厚が進行している。

3Bに示したように，この部分に局所的に動脈硬化が発生し[3]，紡錘状の大動脈瘤の形成へと進行するケースも珍しくない。

(2)　吻合部内膜肥厚

これは，天然血管どうし，または人工血管と天然血管を縫合手術した際に，平滑筋細胞や線維芽細胞の病的な異常増殖およびコラーゲンやエラスチンなどの結合組織の増大により，吻合部の内膜（血管壁の一番内側の層）が異常に厚くなる現象である。この人為的に誘発された血管病は，動脈硬化症と同様に，病変が進行するにつれて血管の内腔を狭め，最終的には血管を閉塞に導く。特に，小口径（直径3mm以下）の人工血管では，縫合手術後の遠隔期における血管閉塞の最大の原因となっている。末期の病変は，動脈硬化症と非常に良く似ており，実際に動脈硬化へ移行するケースもある。また，動脈硬化症と同様に，喫煙や血中コレステロール濃度の増大により病変の進行が促進されることが示されている。狩野らは，雑種成犬の大腿動脈に90°および45°の角度の端端吻合，大伏在静脈の間置移植手術，および総頸動脈によるバイパス手術を行い，3カ月後にその血管を摘出・透明化し，内膜肥厚の好発部位とそこにおける流れとの関係について検討を行った。その結果，縫合した血管の接合部における内壁が連続的で滑らかな場合には，流れが乱れず，内膜肥厚もほとんど起こらないが，段差ができたり，縫合糸の過度の引き締めにより狭窄が形成されたりした場合には，図4Aに示したように流れの剝離が起こり，局所的にゆっくりした流れの渦が形成され，その流れの極端に遅い逆流部の壁剪断応力の小さい領域に，選択的に内膜肥厚が起こることが分かった。その位置は，90°吻合の場合には円環状の切断線に沿って1～数個所に（内膜の不連続点の数によると思われる），また，45°吻合の場合には，図4Bに示したように常に切断線の尾部に発生することが分かった[4]。

(3) 脳動脈瘤

動脈瘤は，その形成過程の違いにより2種類に分けることができる。一つは，動脈硬化性のもので，これは，動脈硬化の進行により脆弱化したり炎症を起こしている部分の血管壁の組織が，高い動脈圧の下で部分的に断裂を起こし，局所的に内腔が大きくなったものであり，大動脈に形成される動脈瘤のほとんどがこれに属する。もう一つは，真性動脈瘤とでも言うべきもので，動脈硬化とは全く無関係で，動脈壁の中膜が局所的に薄く，弱くなり，嚢状又は紡錘状に外側に突出したものであり，頭蓋内動脈に形成される動脈瘤のほとんどがこれに属する。それで，特に後者を脳動脈瘤と呼んで前者と区別している。脳動脈は，手足や心臓の血管のように組織によって保護されておらず，血管がそのままむき出しになっているために動脈瘤が形成されやすい。しかしながら，脳動脈瘤は，脳血管のどこにでも形成されるというものではなく，ある特定の部位に選択的に形成されることが知られている。脳には，左右の内頸動脈および脳底動脈の3つの大きな動脈が血液を供給しているが，これらは脳底部分において交通動脈によって結ばれ，ウイリス環（circle of Willis）と呼ばれる動脈の輪を形成している。嚢状脳動脈瘤は，そのほとんどがこの部分の特定の分岐部および中大脳動脈の分岐部に集中的に形成されることが統計的データにより示されている。これら，脳動脈瘤の好発部位では，いずれの場合にも，流入血管の管軸付近の速度の大きい流体素子が管壁を直撃する形になっている。図5は，その一例であり，前大脳動脈と前交通動脈の接合部に形成された初期的な嚢状動脈瘤近傍におけるフローパターンを示したものである。近位前大脳動脈の管軸近傍に位置し，最も大きな速度を持った流体素子が，ほぼ直角に管壁に当たり，分流部で真横に跳ね返された流れが螺旋状の強い二次流となり，動脈瘤の両側にある前交通動脈および前大脳動脈へと分かれて行っている。嚢状動脈瘤は，大きな速度を持った流体素子が血管壁を直撃し，局所的に大きな力（圧力，張力および壁剪断応力）を課している部分に形成されている[5]。

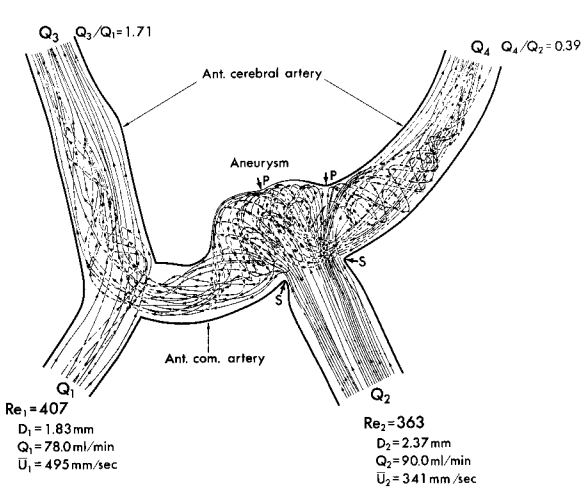

図5　ヒト前大脳動脈と前交通動脈の接合部に形成された初期的な嚢状動脈瘤近傍におけるフローパターン[5]。速い流れが血管壁を直撃し，大きな力（圧力，張力および壁剪断応力）を課している部分に動脈瘤が形成されている。

血管病の局在化に関する我々の仮説
―― 血管内壁表面上におけるリポ蛋白の流速依存性濃縮・枯渇現象 ――

前節では，ヒトの循環系に起こる動脈硬化症，吻合部内膜肥厚，および脳動脈瘤の好発部位と流れとの関係について述べ，これらの血管病の局在化に流体力学的因子が重要な役割を果たしている可能性があることを示した。上記の血管壁の病的な変化とは別に，ヒトにおいても動物においても，動脈や静脈は，血流の変化に対して適応的にその内腔の直径や管壁の組織構造が変化し，大きな流速に晒された血管は内腔が拡大し，あるいは瘤状になり，反対に，小さな流速に晒された血管は内腔が縮小することが知られている。後者の場合には内腔の縮小が内膜の肥厚によって達成されることもある。この血管径の流速に対する適応的変化に関して，神谷・戸川[6]，Zarins ら[7] は，それぞれ犬および猿を用いて詳細に検討し，血流量の増減に伴って管径が変化することを確認するとともに，その変化が，壁剪断応力の値が約 15 dynes/cm² に達した時点で完了することを示した。このような結果と Murray[8] によって提唱された最適モデル（minimum work load model）との関係から，彼らは，動脈系の全ての血管に対して共通な，最適レベルの壁剪断応力が存在し，流速変化に対する動脈硬化や内膜肥厚などの病変を含むあらゆる適応的変化がこの最適値（15 dynes/cm²）に達した時点で終了するという仮説（一定壁剪断応力説）を提唱している。しかしながら，なぜ循環系における壁剪断応力に最適レベルがあるのか，また，どのよう

にして血管壁が壁剪断応力を感知してその管径を自己調節するのかに関する説明はなされていない。

我々は，冠状動脈にバイパスグラフトとして移植された自家静脈が，それがもともと置かれていた静脈系におけるよりも流速の大きい（従って壁剪断応力の大きい）動脈系の環境に置かれても内膜肥厚を起こすこと，および人工血管を下肢に移植した場合に，ホスト動脈と同じ内径で，同じレベルの壁剪断応力に晒されているにもかかわらず，疑似内膜が形成され肥厚することなどから，動脈系に移植された静脈や人工血管に対しては，上記の仮説による説明が不可能であること，さらには，壁剪断応力は，単なる物理量（エネルギー）であり物質ではないので，それ自体がこの流速に依存した血管現象を直接支配する因子としては考えにくいことから，この現象には何らかの化学物質が関与しているものと考えた。そして，先に述べた一連の実験的検討の結論として，肥厚性血管病（動脈硬化症および吻合部内膜肥厚）と中膜欠損による延伸性血管病（嚢状脳動脈瘤の形成）の病変発生および局在化は，いずれも血流速度およびそれによって生じる壁剪断応力と直接関係があり，血流速度の大小両極端の条件下で起こる相反する血管現象であること，また，臨床学的事実として，動脈硬化症および吻合部内膜肥厚は，血中におけるコレステロールの濃度の高い人に発生しやすく，脳動脈瘤は，一般に動脈硬化性内膜肥厚の少ない血管に見られ，血中コレステロール濃度の低い人に発生しやすい傾向にあることから，これらの血管病のいずれにも血流速度と作動物質としてのコレステロールの両方が関与しており，従って，コレステロールの血中における濃度および血管壁への物質移動がこれらの血管病の病変発生ならびに進展に直接影響を及ぼしているものと考えた。そこで我々は，微視的な観点から血中におけるコレステロールの挙動について考えてみた。

コレステロールは，細胞膜の重要成分であり，従って細胞分裂および増殖に不可欠な物質である。血中におけるコレステロールは，全てリポ蛋白の形で存在し，そのほとんどが直径210～250Åの球形をした低密度リポ蛋白（LDL）の主成分として存在する。その血管壁への輸送は血流に依存しており，従って，それは血管壁近傍における局所血流速度によって直接影響されることになる。

図6は，水透過性を有する血管壁に沿って，流れに乗って移動するリポ蛋白粒子の挙動を模式的に示したものである。血管壁近傍にあるリポ蛋白粒子は，血流によって血管壁にほぼ平行に下流へ運ばれると同時に血管壁が血漿に対して透過性を有することにより生じる管壁方向への流れにより管壁方向へも運ばれる。ここで，もしも流れが遅い場合には，管壁に密着した流体層における流体の管壁に向かう速度が管軸方向の速度と同等あるいはそれ以上に大きな値になり，このことにより血管内壁表面上でリポ蛋白粒子の停滞，付着，さらには濃縮が起こることになる。これと同時に，これらの粒子のうちのあるものは分子拡散により壁表面より流れの本流へと移動する。その結果，血液—血管内壁境界面に存在するリポ蛋白粒子に，流れの状態に応じた，ある一定の平衡濃度が達成されることになる。その平衡濃度は，粒子を運ぶ血液の局所速度および血管壁における血漿の透過速度を変えるところの血圧の影響を受けるものと考えられる。それで，血液－血管内壁境界面におけるリポ蛋白粒子の濃度は，血管壁近傍における血流速度が遅いほど，また，血圧が高い（血管壁における血漿の透過速度を増大させる）ほど，高くなり，反対に，流れの速いところでは全く濃縮が起こらない，すなわち枯渇状態になるものと予想される。このことからさらに推論すると，血管系の全体を通じて，血管内壁表面上におけるリポ蛋白の濃度は，流れの状態，特に壁近傍における流速の大小によって局所

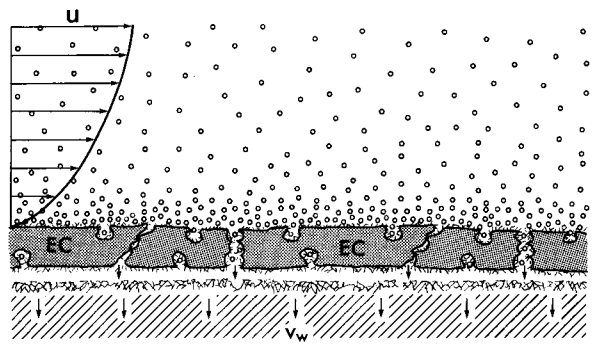

図6　水透過性を有する血管壁に沿って，流れに乗って移動するリポ蛋白粒子の挙動を模式的に示した図。管壁による一種の濾過作用により，血液—血管内壁境界面でリポ蛋白粒子の濃縮が起こることが予想される。EC：血管内皮細胞，V_w：管壁における水透過速度。

的に異なった値になっており，従って，そのことによりコレステロールの血管壁への取込も局所的に異なっている可能性がある。この血管内壁表面上におけるリポ蛋白の流速依存性濃縮・枯渇現象が原因となって，動脈分岐部の外側壁，湾曲部の内側壁，および血管吻合部下流域など，二次流や渦の形成により血流に乱れが生じ，流れが局所的に遅く，壁剪断応力が小さくなっているところでコレステロールの過剰蓄積が起こり動脈硬化や内膜肥厚が発生し，そして，分岐部の分流点近傍や湾曲部の外側壁など，速い流れが管壁を直撃し，局所的に高い応力（圧力，張力，剪断応力）を負荷しているところでコレステロールの供給不足のために血管壁構成細胞の痩せ細りや壊死が起こり，嚢状脳動脈瘤が形成されるのではないかというのがこれらの血管病の局在化に関する我々の仮説である。

リポ蛋白の流速依存性濃縮・枯渇現象に関する理論的検討

(1) 解析方法

前節で提唱した血管病の局在化機構に関する我々の仮説を実証するための一つの試みとして，図7に示したように内径6 mmのまっすぐな血管内を，粘度$\mu=0.035\,\mathrm{g/cm\ sec}$，密度$\rho=1.05\,\mathrm{g/cm^3}$を持った血液が放物線状の速度分布を持った定常流で流れている場合を想定し，コンピュータを用いたシミュレーションにより血管内壁近傍におけるリポ蛋白（コレステロールの担体）の濃度を計算し，それにおよぼすさまざまな因子の影響について検討を行った。以下にその解析の方法を簡単に述べることにする。

血流に伴うリポ蛋白分子の移動は，流れと拡散による物質移動を表す輸送方程式により規程され，円筒状の血管の場合，輸送方程式は次式で表される。

$$u\frac{\partial C}{\partial z}+v\frac{\partial C}{\partial r}=D\left\{\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}\left(r\frac{\partial C}{\partial r}\right)\right\} \tag{1}$$

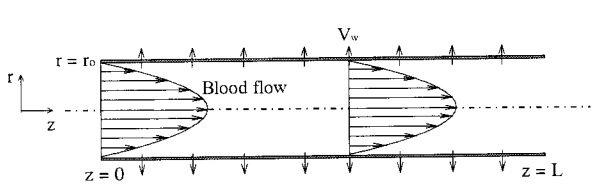

図7　リポ蛋白の物質移動の計算に用いられた円筒状のまっすぐな血管の模式図。

ここで，rおよびzは，それぞれ血管の半径方向および軸方向の座標，uおよびvは，それぞれ軸方向および半径方向の血液の流速，Cはリポ蛋白の濃度，Dはリポ蛋白の血中における拡散係数である。なお，管軸方向の物質移動は，対流による輸送が支配的となるので拡散による物質輸送は無視できるものと考えた。

血液を均質なニュートン流体と仮定すると，円筒状の血管内の定常流における速度分布は，壁面での水透過性を考慮に入れてポアズイユの式を修正した次式で表される。

$$u=2u_0\left\{1-\left(\frac{r}{r_0}\right)^2\right\}\left(1-\frac{2zV_W}{r_0u_0}\right) \tag{2}$$

$$v=2V_W\left\{1-\frac{1}{2}\left(\frac{r}{r_0}\right)^2\right\}\frac{r}{r_0} \tag{3}$$

ここで，r_0は血管の半径，u_0は軸方向の平均流速，V_Wは血管壁における水の透過速度である。境界条件は，流れが軸対称であるので，濃度分布も軸対称になるという条件

$$\left.\frac{\partial C}{\partial r}\right|_{r=0}=0 \tag{4}$$

および，流入部では一様な濃度C_0になっているという条件

$$C|_{z=0}=C_0 \tag{5}$$

を与えた。血管壁面における境界条件としては，リポ蛋白のような巨大分子は血管壁を容易に透過できないことを考慮し，水の透過によって管壁へ運ばれてくるリポ蛋白分子の量と拡散によって管壁から主流へと移動する量の差が管壁内に取り込まれたり透過して行く量に等しいという物質収支を表す式

$$V_WC_W-D\left.\frac{\partial C}{\partial r}\right|_{r=W}=nV_WC_W \tag{6}$$

を与えた。ここで，C_wはリポ蛋白の壁面濃度，nは血管壁に取り込まれるリポ蛋白の割合である。

コンピュータによるシミュレーションでは，管半径$r_0=0.3$ cm，長さ$L=20$ cmの血管内を血液が定常流で流れているものとして計算を行った。なお，管壁における水透過速度V_Wは，生理的条件下で得られた実測値$4.0\times10^{-6}\mathrm{cm/sec}$を用いた。

計算に際しては，半径方向を500要素，軸方向を300要素にとり，解析領域を分割し，輸送方程式(1)を上流型の有限要素法に基づいて離散化して得られた連立一

次方程式を共役自乗勾配法により反復法を用いて解いた。

㈡ 解析結果

図8は，レイノルズ数（Re＝2 $r_o u_o \rho/\mu$で定義された流れの状態を表す無次元量）Re＝100（流量Q＝1.57 cm³/sec，壁剪断速度 $\gamma=37.0\ sec^{-1}$），血管壁における水透過速度を動脈に対する実測値 $V_W=4.0\times10^{-6}$cm/secとし，分子の大きさに応じて異なる拡散係数を持った種々のリポ蛋白分子の輸送を考えた場合の流出部（Z＝20 cm）における半径方向の濃度分布を示したものである。これより，拡散係数が小さいほど，すなわち分子サイズが大きいほど，血管内壁近傍でのリポ蛋白の濃度が高くなることが分かった。例として直径200Å程度の低密度リポ蛋白（LDL）を考えると，血中における拡散係数が約5×10^{-8}cm²/sec程度になるので，この図から見ると血管内壁表面上では管中心部に比べて3割程度濃度が高くなることが予想される。

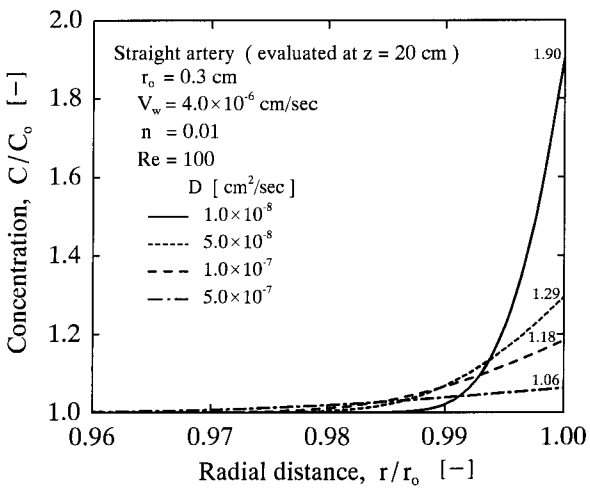

図8　分子の大きさに応じて異なる拡散係数を持った種々のリポ蛋白分子の流出部における半径方向の濃度分布。拡散速度の小さい，サイズの大きなリポ蛋白分子ほど壁面濃度が高くなることを示している。

図9は，上記の直径200Å程度のリポ蛋白について異なった流量（レイノルズ数）で血液が流れている場合に血管内壁表面上における濃度が血管の下流に行くにつれてどのように変化するかを示したものである。これより，いずれの流速（Re）においても，リポ蛋白の濃度は，血管の入口から下流に行くほど高くなり，しかも，流れが遅いほど，すなわち壁剪断速度が小さいほど，壁面濃度の増加率が大きく，流入部から同じ距離の場所で比較すると，流れが遅いほど壁面での濃度が高くなることが分かった。

図10は，血管壁における水透過速度が流出部におけるリポ蛋白の壁面濃度にどのような影響を及ぼすかを

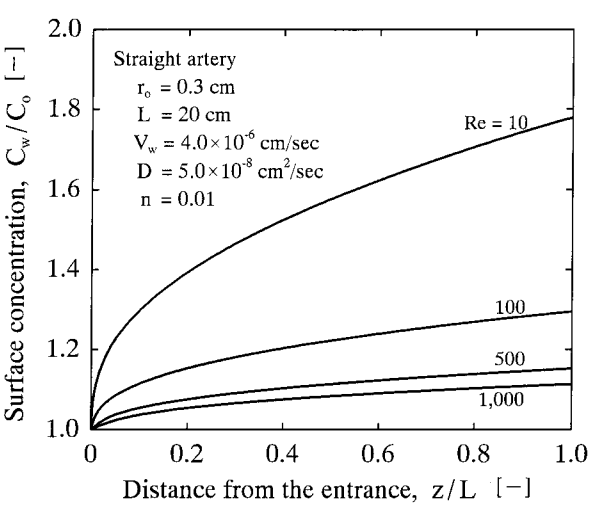

図9　異なった流量（レイノルズ数，Re）で血液が流れている場合の血管内壁表面上におけるリポ蛋白濃度の管軸方向の変化。リポ蛋白の壁面濃度は，流れが遅いほど，そして下流に行くほど高くなることを示している。

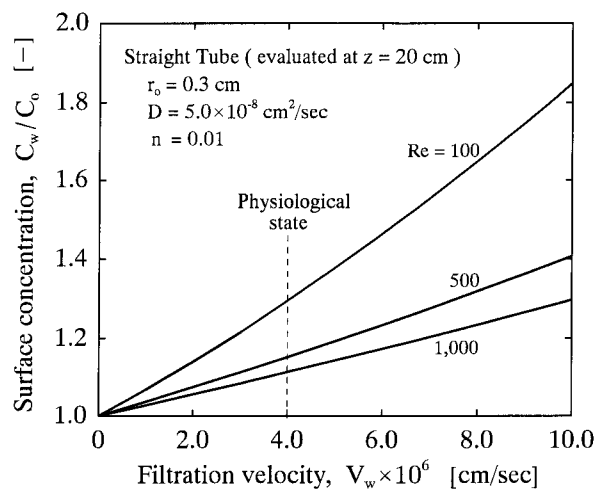

図10　リポ蛋白の壁面濃度と血管壁における水透過速度との関係。リポ蛋白の壁面濃度は，水透過速度が大きいほど，従って血圧が高いほど，そして流れが遅いほど高くなることを示している。

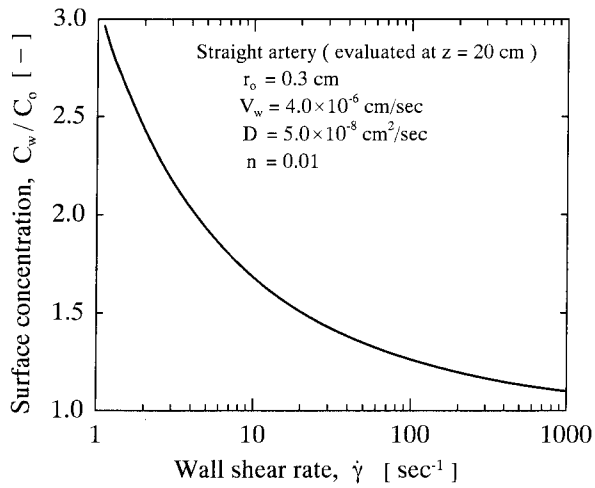

図 11　リポ蛋白の壁面濃度と壁剪断速度との関係。リポ蛋白の濃縮現象は，流れが極端に遅い（壁剪断速度がゼロに近い）所で起こり，反対に，流れの極端に速いところでは全く濃縮が起こらない，即ち枯渇状態になりうることを示している。

示したものである。図より明らかなように，リポ蛋白濃度は血管壁における水透過速度が大きいほど高くなることが分かった。血管壁における水透過速度が血圧の上昇とともに増大することを考慮に入れると，図 10 に示された結果は，血圧が高い人ほど血管内壁表面上におけるリポ蛋白の濃度が高くなっており，従って血管壁へ取り込まれるコレステロールの量も多くなる可能性があることを示唆していると見ることができる。

最後に，図 11 は，20 cm の長さの血管の流出口でのリポ蛋白の壁面濃度と壁剪断速度（$\gamma = 4u_0/r_0$で求められる壁面における速度勾配である）との関係を示したものである。これより，壁剪断速度が小さいほど，すなわち流れが遅いほど，リポ蛋白の壁面濃度が高くなることが分かった。

以上がコンピュータシミュレーションにより得られた結果であるが，これをまとめると，リポ蛋白の壁面濃度は，流れが遅いほど，血圧が高いほど，リポ蛋白（コレステロールを多く含む）のサイズが大きいほど，そして血管の下流に行くほど高くなることになる。この事から推察すると血管分岐部や湾曲部などのように流れの剝離やゆっくりとした二次流の形成などにより壁剪断速度が極端に小さな値になっている領域においては，局所的にリポ蛋白の壁面濃度が高くなっていることが考えられ，これが動脈硬化の局在化の直接の原因になっている可能性が高い。今後，血管分岐部や湾曲部，さらには種々の血行再建術を施した血管についても同様の解析を行い，リポ蛋白の壁面濃度と動脈硬化，吻合部内膜肥厚および脳動脈瘤形成の好発部位との関係を明らかにして行きたいと考えている。

リポ蛋白の流速依存性濃縮・枯渇現象に関する実験的検討

(1)　実験方法

血管壁が水に対して透過性を有することにより，血管内壁表面上でリポ蛋白の濃縮が起こり，その壁面における濃度が血圧（血管壁における水透過速度を変える）および血流速度（従って壁剪断速度）によって変化することが，コンピュータシミュレーションによる理論的解析の結果示された。しかしながら，不透明な血管内の，しかも，ごく壁近傍の流れの場で，動的平衡状態において起こっているこの流速に依存したリポ蛋白の濃縮・枯渇現象を，血管断面における半径方向のリポ蛋白の濃度分布を直接測定して実証することは現時点では全く不可能であり，間接的な方法に頼らざるを得ない。そこで，我々は，管壁における水透過速度がリポ蛋白の壁面濃度に応じて変化することを利用し，それが流速によっても影響を受けることを示すことにより，この現象が血管内壁表面上で起こることを実験的に証明することを試みている。実験は，血管壁のモデルとして，多孔質フィルター上に播種培養したウシ大動脈由来内皮細胞単層を用い，これを図 12 に示

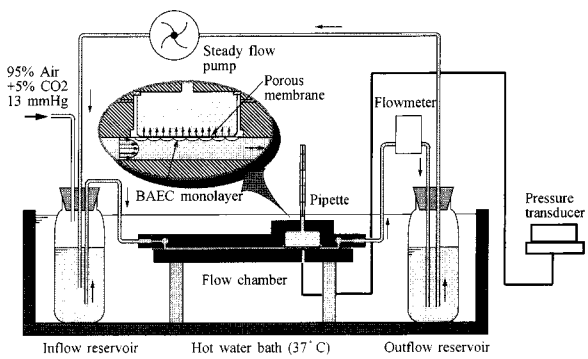

図 12　血管内壁表面上において，流速に依存したリポ蛋白の濃縮・枯渇現象が起こることを実験的に証明するために用いられた装置の概略図。

したような平行平板型フローチャンバー（幅 40 mm，高さ 0.5 mm）の流路の一部になるように装着し，循環システムを用いてウシ胎児血清，又はリポ蛋白を含む細胞培養液を定常流の条件下で流し，その時の内皮細胞単層よりの液体の透過量をフローチャンバーに取付けた毛細管流量計で測定し，それにおよぼすリポ蛋白濃度および流量（従って壁剪断速度）の影響について検討を行った。なお，上流側の灌流液の貯槽を CO_2 と空気の混合ガスで満たし，灌流液の pH を生理的範囲内の値に保つとともに，わずかに加圧して内皮細胞単層における水透過速度が生理的条件下の生体血管におけるとほぼ同じ値（4×10^{-6}cm/sec）になるようにした。実験は全てヒトの体温と同じ 37°Cで行った。

上記の実験とは別に，同様の装置を用い，フローチャンバー内にウシ胎児血清およびリポ蛋白とほぼ同サイズの蛍光ポリスタイレン粒子（直径 0.02 μm，最終濃度 4×10^{13}個/ml）をリポ蛋白のモデルとして混入した細胞培養液を流し，内皮細胞単層近傍のポリスタイレン粒子の蛍光強度を顕微測光装置を用いて測定し，内皮細胞単層表面近傍のリポ蛋白濃度におよぼす流れの影響についても検討を行った。

(2) 実験結果

図 13 は，種々の異なった血清濃度の灌流液をフローチャンバー内に満たし，流れのない状態で実験を行った場合の灌流液中の血清（リポ蛋白）濃度と内皮細胞単層における水透過速度との関係を示したものである。これより，灌流液中の血清濃度（正確に言うと内皮細胞単層表面上におけるリポ蛋白の濃度）と内皮細胞単層における水透過速度との間には，図に示したような一対一の関数関係が存在し，したがって水透過速度を測定することにより内皮細胞単層表面のリポ蛋白濃度を推定できることが分かった。そこで，以後の実験では，血清（リポ蛋白）濃度の異なった灌流液について，灌流液の流量を段階的に変化させ，その時の内皮細胞単層よりの透過液量を測定することにより，内皮細胞単層上におけるリポ蛋白濃度におよぼす流れの影響について検討を行った。図 14 は，その一例として体積濃度で 20%の血清を含む細胞培養液を用いて行った実験の結果を示したものである。図より明らかなように，灌流液の流量を縦の各点線の所で段階的に変えた場合，流量の増減に併ってほぼ可逆的に水透過速度が変化し，流量が大きいほど水透過速度も大きな値を示すことが分かった。この結果と図 14 に示した関係を合わせて考えると，内皮細胞単層表面上におけるリポ蛋白の濃度は，流量の増大とともに低下し，流れが極度に速い場合には全く濃縮が起こらず，即ち枯渇状態になり，反対に，流量が小さい場合，即ち流れが遅い場合には高くなり，濃縮が起こることが分かった。なお，血清濃度 40 および 100%の灌流液を用いて行った場合にも，濃度が高くなるにつれて水透過速度における変化は小さくなるが，同様の結果が得られている。最後に，図 15 は，リポ蛋白のモデルとしての蛍

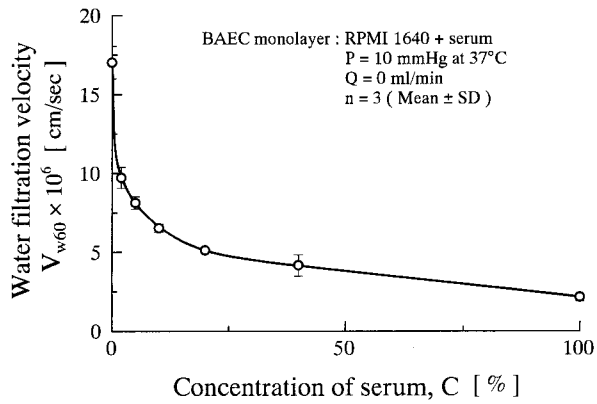

図 13　灌流液中の血清（リポ蛋白）濃度と培養血管内皮細胞単層における水透過速度との関係。

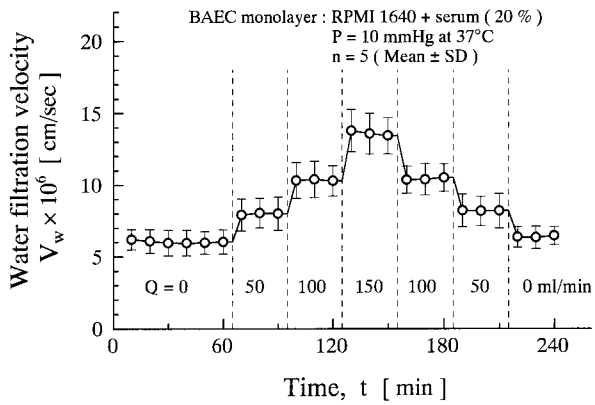

図 14　培養血管内皮細胞単層における水透過速度におよぼす流れの影響。流量（壁剪断速度）の変化に応じて，ほぼ可逆的に水透過速度が変化することと，図 13 に示した関係より，壁面におけるリポ蛋白の濃度が流れによって変化していることがわかる。

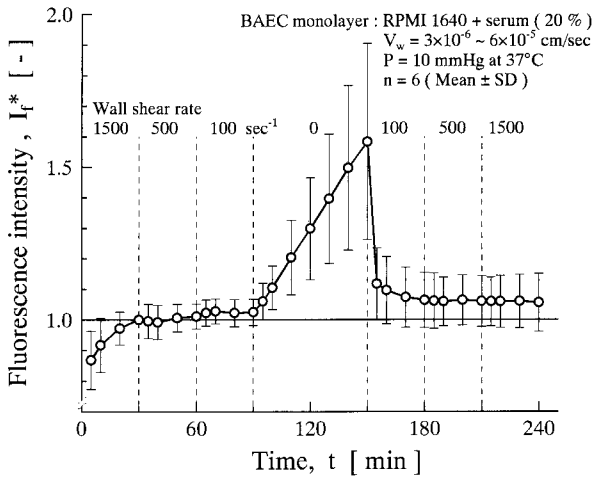

図15　培養血管内皮細胞単層の壁面近傍におけるリポ蛋白のモデルとしての蛍光ポリスタイレン粒子の濃度におよぼす流れ（壁剪断速度）の影響。

光ポリスタイレン粒子の壁面近傍における濃度（リポ蛋白濃度に比例するものと考えられる）におよぼす流れの影響を示したものである。この図からも，流れが極端に遅い（剪断速度がゼロに近い）ほど蛍光強度が高くなり，蛍光粒子の濃縮が起こることが分かる。

以上，血管内壁と血液のモデルとして，それぞれ，培養血管内皮細胞単層と血清を含む細胞培養液を用い，流れの実験を行うことにより，前述の理論的解析により示唆された流速に依存したリポ蛋白の濃縮・枯渇現象の起こることを確認することができた。しかしながら，これは，あくまでもモデル実験の結果であり，100%信頼できるものではない。今後は，実験用動物より採取した血管を用いた実験や，水透過性の異なる人工血管の移植実験などにより，この現象が確実に生体内で起こっていることを立証したいと考えている。

おわりに

動脈硬化症，内膜肥厚などの病変を含む血管系の流速依存性再構築に関する過去20数年間の研究は，そのほとんどが高剪断応力によるものか，あるいは低剪断応力によるものかの判定に関するものであり，血管内皮細胞の形態および生理的・生化学的機能に及ぼす剪断応力の影響に関してはかなり新しい知見が得られたが，病変の局在化の機構の解明に関しては全く進展が見られなかった。我々は，この流速の変化によって引き起こされる血管系の再構築が剪断応力によるものではなく，血管壁の栄養素としてのコレステロールの物質移動によって支配されるものであり，血管内壁表面上におけるリポ蛋白（コレステロールの担体）の濃度が，これまでほとんど無視されて来た血管壁の水透過性および管壁近傍の血流速度によって変化するために起こる，即ち，リポ蛋白の流速依存性濃縮・枯渇現象によるものであるとの全く新しい考えに基づいて理論および実験の両面より研究を進めて来た。その結果，未だ100パーセント確信できるまでには至っていないが，我々が提唱した仮説の通りに，血管壁が血漿に対して透過性を有することによる一種の濾過作用により，確かに血管内壁表面上でリポ蛋白の濃縮が起こり，そのリポ蛋白の濃度が血圧（血管壁における血漿の透過速度を変える）に比例し，流速（従って壁剪断速度）にほぼ反比例して変化し，流れの非常に遅い（壁剪断速度がゼロに近い）所では管中心部における値よりも数十パーセント高くなり，流れの速い所では濃縮が起こらず，ほとんど管中心部におけると同じ値になることが分かった。このことは，血管系の全体を通じて血管内壁表面上におけるリポ蛋白の濃度が流れの状態，特に壁剪断速度の大小によって局所的に異なった値になっており，従って，その事によりコレステロールの血管壁への取込みも局所的に異なることを示唆するものであり，動脈硬化症を始めとする血管病の局在化の直接の原因になっていることが考えられる。もしも，今後，解剖により得られたヒトの血管の組織標本作製による観察や動物を用いた慢性実験により，内膜肥厚や動脈瘤形成の好発部位と，コンピュータシミュレーションにより予測された血管内壁表面上におけるリポ蛋白の局所濃度との間の相関関係について検討することにより，この流速に依存した血管内壁表面上におけるリポ蛋白の濃縮・枯渇現象が生体の血管内で起こっていることを実証することができれば，これは，血管現象に関する重大な発見となり，動脈硬化症はもちろんのこと，嚢状脳動脈瘤の形成，狭窄後拡張，吻合部内膜肥厚，および流量変化に伴って起こる血管径の適応的変化など，ほとんどの血管現象に対して理論的説明が可能になり，今後，これらの血管病の予防および治療，さらには，内膜肥厚を阻止するような人工血管の開発や最適血行再建術の確立にも大いに役立つものと期待される。我々の努力が，近い将来において

重大な発見につながることを夢見て，研究室の総力を挙げてこの現象の更なる解明に取り組んでいるところである。

【参考文献】

[1] Karino, T., Motomiya, M.: Biorheology 20, 119-127 (1983).

[2] Asakura, T., Karino, T.: Circ. Res. 66, 1,045-1,066 (1990).

[3] 狩野　猛：診療と新薬 29(10)，20-23 (1992)．

[4] Ishibashi, H., Sunamura, M., Karino, T.: Surgery 117, 409-420 (1995).

[5] Karino, T.: Inter. Angio. 5, 297-313 (1986).

[6] Kamiya, A., Togawa, T.: Am. J. Physiol. 239, H14-H21 (1980).

[7] Zarins, C.K., et al.: J. Vasc. Surg. 5, 413-420 (1987).

[8] Murray, C. D.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 12, 207-214 (1926).