



Title	軸対称狭窄作製による血管壁の構造変化とフローパターンとの関係：動物実験による観察および流速依存性濃縮現象に基づく理論的検討
Author(s)	和田, 成生; 金川, 幸紀; 村上, 智也 他
Citation	電子科学研究, 5, 89-91
Issue Date	1998-01
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/24422">https://hdl.handle.net/2115/24422</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	5_P89-91.pdf



# 軸対称狭窄作製による血管壁の構造変化とフローパターンとの関係（動物実験による観察および流速依存性濃縮現象に基づく理論的検討）

自律調節研究分野 和田成生, 金川幸紀, 村上智也, 狩野 猛

ウサギの総頸動脈に軸対称の狭窄を施した場合に生じる血管壁の組織構造の変化を実験的に調べ、血液のフローパターンとの関係について理論的に検討した。その結果、フローパターンに応じて血管内壁表面上でのコレステロールの担体である低密度リポ蛋白の濃度が変化することが、細胞の増殖や減退に影響を与え、組織構造の変化を引き起こす要因の一つであることが示唆された。

## 1 はじめに

動脈を流れる血液の流量を生理的な状態より慢性的に増加あるいは減少させると、壁ずり応力がもとの値に戻るよう血管の内径が変化する<sup>[1]</sup>。また、血圧を上昇させると、壁内の周方向の応力が緩和されるよう血管壁の平滑筋層が肥厚する<sup>[2]</sup>。このような血管壁のリモデリングは、血圧や壁ずり応力などの流体力学的因子が血管壁の組織構造を変化させることを意味している。内膜の肥厚をとともう動脈硬化や、中膜の平滑筋層が減退する脳動脈瘤などの血管病が好発する部位も、血液のフローパターンと密接に関係していることが知られており<sup>[3]</sup>、流体力学的因子が組織構造を変化させるメカニズムを解明することは、これらの病変の発症や進展の機序を理解する上でも重要である。我々は、細胞分裂に必要な不可欠なコレステロールの担体である低密度リポ蛋白分子(LDL)が、血管壁における水分の濾過作用により、血管内壁表面上で濃縮され、その濃度がフローパターンに応じて変化することが細胞の増殖や減退に影響を与え、組織構造の変化を引き起こすのではないかと考えてきた<sup>[4]</sup>。

本研究では、ウサギ総頸動脈に人工的に軸対称の狭窄を施して狭窄部下流域に生じる組織構造の変化を詳細に観察し、流速依存性濃縮現象に基づいた理論計算から得られる血管内壁面におけるLDLの濃度との対応について検討した。

## 2 動物実験による検討

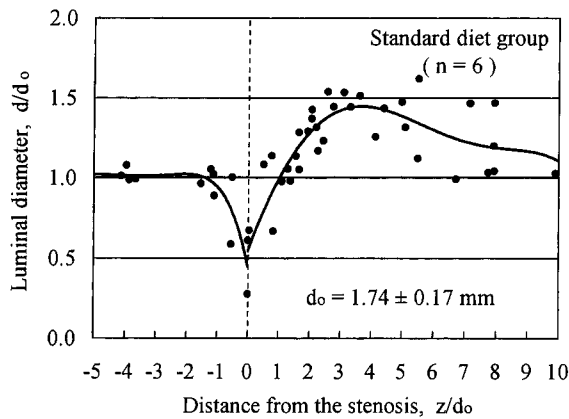
雌の日本白色家兎(計6羽)を、標準飼料を与えて飼育する群(標準食群;4羽)と標準食に1%コレステロールを混合した飼料を与えて飼育する群(コレステロール食群;2羽)とに分けて実験を行った。飼育を開始してから3週後の血中コレステロール濃度は、標準食群で約40 mg/dlであったのに対して、コレステロール食群ではその約40倍に上昇していた。

両群とも外科的に露出した左右の総頸動脈に、縫合糸を二重に巻き付けて内径が元の値の1/2程度となる軸対称の狭窄を作製した。狭窄を作製する前後に血流量を測定し、狭窄の下流域に渦を形成していることを確認した。術後3週、8週および20週で再び総頸動脈を露出し、血流量および血圧を測定した後、血管を摘出した。摘出した血管の内腔を生理食塩水で洗浄し、生前に測定した動脈圧と等しい内圧を負荷した状態で組織をホルマリン固定した。採取した血管から、縦断面、および狭窄部頂点からの距離がわかるようにとった横断面の病理組織標本作製し、顕微鏡観察により内径や血管中膜を構成している平滑筋細胞の層の数、ならびに局所的に見られる内膜組織の変化を調べた。

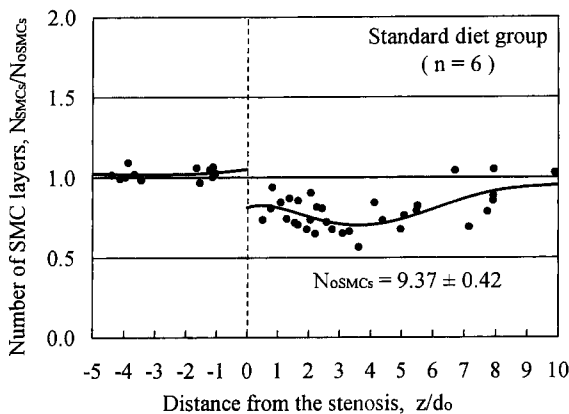
標準食群では、術後3週以降で狭窄部下流域の血管が拡張し、その拡張部分における血管壁の平滑筋層の数が有意に減少していた(図1)。一

方, コレステロール食群でも狭窄後に拡張を生じたが, 拡張部分における平滑筋層の数の減少はわずかであった. 拡張を生じた血管の内径と平滑筋層の数との相関係数は, 標準食群で  $r = 0.7$  に対してコレステロール食群では  $r = 0.58$  と低い値であった. これらの結果から, 狭窄後拡張が中膜に含まれる平滑筋細胞層の減退により生じるか否かについては言明できないが, 血中のコレステロール濃度が拡張部の組織構造の変化に関与しているものと考えられる.

局所的な内膜の組織変化としては, 狭窄部頂点に intimal pad と呼ばれる, 動脈の分岐部頂点に存在する細胞性組織と同様のものが形成されていた. また, 狭窄部頂点から 3~5 mm 程下流にかけて内膜肥厚が生じていた. この内膜肥厚は, 標準食



(a)



(b)

図1 狭窄後拡張部の組織構造の変化 (a) 内径の変化, (b) 平滑筋層の数の変化

群では術後8週以降に摘出した血管にのみ断片的に見られたのに対して, コレステロール食群では術後3週で摘出した血管で既に全周に渡って生じていた. さらに, より狭窄部に近い部位には粥状動脈硬化斑も見られた.

### 3 計算機シミュレーションによる理論的検討

図2に示すように, 軸対称の狭窄を有する直径 3 mm の血管形状モデルを考え, 流体解析ソフト (Ansys-Flotran ver.5.3) を用いて定常流れの計算を行った. 実測値を参考に流入部でのレイノルズ数は  $Re = 100$  とした. 得られた流速分布に基づいて輸送方程式を上流型有限要素法により解き, LDL の濃度分布を求めた. この際, 血管内壁面における LDL の透過特性を考慮し, 壁面での境界条件を

$$CV_w - D \frac{dC}{dn} = k CV_w \quad \text{at wall} \quad (1)$$

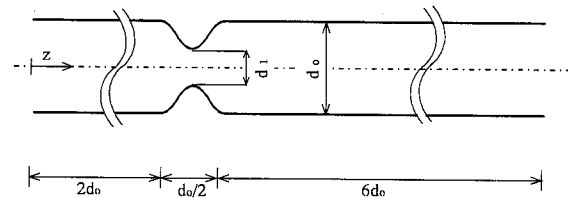


図2 軸対称狭窄血管の形状モデル

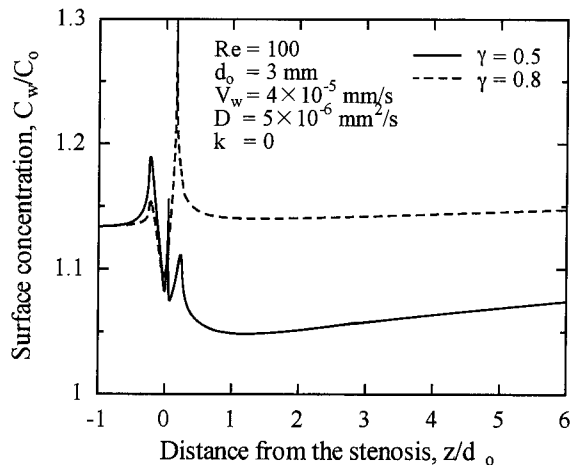


図3 狭窄を有する血管の内壁表面上の LDL 濃度分布

で与えた。ここで、 $n$  は壁面の法線方向を表し、 $V_W$  は血管壁の水透過速度、 $D$  は LDL の拡散係数、 $k$  は LDL の壁透過率である。

直管部に対する最大狭窄部の直径比 ( $\gamma = d_1/d_0$ ) を変えてシミュレーションを行った結果、 $\gamma = 0.8$  以下では狭窄部で流れが剥離し下流域に渦を形成した。渦の大きさは狭窄が強いほど長くなり、その逆流域の壁せん断応力の最大値は狭窄が無い場合の値より高くなった。図3は、 $\gamma = 0.8$  および  $0.5$  の場合の血管内壁面における LDL の濃度分布を示したものである。狭窄が弱く流れが剥離しない場合 ( $\gamma = 0.8$ ) の血管内壁表面上の LDL 濃度は、狭窄前後の壁せん断応力が一旦低下する箇所でも局所的に高くなり、狭窄後は狭窄が無い場合の壁面濃度に一致した。一方、狭窄が強く流れが剥離する場合 ( $\gamma = 0.5$ ) の壁面の LDL 濃度は、狭窄の前後と流れが剥離する箇所と周囲に比べて局所的に高くなり、狭窄部の下流域では狭窄が無い場合の値に比べて低くなった。このような LDL の濃

度分布は、実験において拡張部で平滑筋細胞層が減少し、狭窄部の前後で局所的な肥厚性の組織変化が見られたことに対応している。

## 4 おわりに

人工的に狭窄を施すことにより生じる血管壁の組織構造の変化と、フローパターンに応じて変化する血管内壁表面における LDL 濃度の高低とが対応する点について述べた。しかしながら、狭窄部の下流域全体で LDL の壁面濃度が低くなることや、壁面における LDL の濃度変化が、コレステロール食を与えることにより生じる濃度変化に比べて小さいことなど、実験結果を説明しきれない点もある。今後は、血管壁内への LDL の取り込みも考慮し、実験と理論の両面から、流体力学的因子が血管壁の組織構造の変化を引き起こすメカニズムを追求していく予定である。

---

### [参考文献]

- [1] Kamiya, A., Togawa, T.: Am. J. Physiol. 239, H14-H21(1980).
- [2] Wolinsky, H.: Circ. Res. 26, 507-522(1970).
- [3] Asakura, T., Karino, T.: Circ. Res. 66, 1045-1066(1990).
- [4] 狩野猛, 和田成生, 内貴猛, 電子科学研究, 4, 22-32(1996).