

## 動脈硬化巣における びらん性傷害に関与する血行力学的 因子の検討

鮫島直樹\*, 山下篤\*, 浅田祐士郎\*

\*宮崎大学 医学部 病理学講座 構造機能病態学 [〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200]

### 1. 緒言

急性心筋梗塞を代表とする急性冠動脈症候群は、冠動脈における動脈硬化巣（プラーク）の破綻とそれに伴う血栓の形成を主な契機として発症する。プラークの破綻には、脂質に富んだプラークの被膜の破綻（プラーク破裂）と、平滑筋や細胞外基質に富んだプラークの表層傷害（プラークびらん）が知られている。プラーク破裂の機序については、血行力学的因子に加え、炎症による被膜の脆弱化が重要視されている。一方、プラークびらんの発生では、血行力学的因子や細胞生物学的応答が原因として想定されているが、詳細は不明である。本研究では家兎動脈硬化モデルにおいて、プラークびらん部位とコンピューターシミュレーション上での血行力学的因子の関連性を検討し、加えて病理組織学的検討から、生物学的応答についても考察した。

### 2. 実験方法

5羽の家兎の大腿動脈をバルーン傷害し、肥厚内膜を形成した。同部位を不完全結紮により狭窄させ、乱流を発生させることでプラークびらんを誘発した。摘出・固定した動脈を100 $\mu$ m毎に輪切り組織標本とし、内皮細胞の有無を指標に、びらん（血管内皮細胞の一定領域以上の脱落、血栓の有無は問わない）の分布を組織学的に評価した。また、組織画像からコンピューター上で血管内腔を再構築した3次元モデルを作成し、血流シミュレーションにより、血行力学的因子（ずり応力、乱流エネルギー、血圧、圧勾配）を解析した。血流シミュレーションは非ニュートン流体の定常流で、壁の変形は考慮せず、Reynolds-averaged Navier-Stokes model を用いた。両実験の結果を統合し、組織学的に評価したびらんの局在と血行力学的因子の相関性を統計学的に検討した。これらの動物実験は、文部科学省の“研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針”ならびに“宮崎大学動物実験規則”に則り、愛護的に行った（承認番号2010-511）。

### 3. 実験結果

バルーン傷害により、平滑筋と細胞外基質から成る内膜肥厚層が形成され、結紮に伴いびらん性内膜傷害を起こすことが確認された。プラークびらんは、狭窄部を中心に前後に不規則に広がっていた。狭窄部から前後1 mm, 2 mm, 5 mmの観察面において、血管周上のびらんの広がり、ずり応力、乱流エネルギー、圧勾配と正の相関が見られた。さらに、これらの観察面において、びらん発生部位と非発生部位で、ずり応力・乱流エネルギーを比較したところ、これらの値はびらん発生部位で有意に高値であった。しかし、びらんの形成における、これらの物理量には明らかな閾値の存在は見られなかった。また、結紮により狭窄を生じた部分以外にも、内膜肥厚による狭窄部位が存在していたが、同部位においては、内皮傷害は見られなかった。傷害部位の内皮細胞においては病理組織学的にはアポトーシスの関与が示唆された。

### 4. 考察

以上の結果より、プラークびらんの発生において、血行力学的因子が深く関与していることが示唆された。上記力学的因子とびらん性内皮傷害には正の相関性が見られたが、閾値は見られず、単純な力学的構造破壊ではなく、アポトーシスを介した生物学的応答の側面があるものと考えられた。

### 5. 結言

物理的要因の関与する生体現象においては、力学的因子と生物学的応答の両者を統合的に解析していくことが重要と考えられた。

### 謝 辞

本研究は文部科学省の科学研究費助成事業「挑戦的萌芽研究（課題番号25560205）」の支援を受け行われた。