OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Reduction of Endothelial Microfilament Bundles in the Low Shear Region of Canine Aorta : Its Association with Intimal Plaque Formation in Hypercholesterolemia
Author(s)	上松, 正朗
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37332
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

氏名・(本籍)	上松正朗
学位の種類	医学博士
学位記番号	第9476号
学位授与の日付	平成3年2月4日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Reduction of Endothelial Microfilament Bundles in the Low Shear Region of Canine Aorta: Its Association with Intimal Plaque Formation in Hypercholesterolemia (大動脈内ずり応力分布と血管内皮マイクロフィラメント束の変化ならびに内膜病変形成との関連に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 志賀 健　教授 井上 通敏

論文内容の要旨

【目　的】

動脈硬化は，血管内の一定の部位に好発することから，その発生には局所血流とくに低ずり応力の関与がいわれているが，生体内の微細な血流構造の解析は困難であったため，未だ推測の域をでない。一方，動脈硬化の発生には内皮細胞傷害が引金となると考えられている。とくに最近，細胞骨格を形成するマイクロフィラメントが血管内皮の形態・機能維持に重要であり，in vitroではずり応力の負荷によりマイクロフィラメントは増加するという報告がなされた。従って，生体内の低ずり応力領域では内皮マイクロフィラメント束が低形成となることにより，内皮の形態・機能が変化して動脈硬化初期病変発生につながる可能性がある。そこで本研究では，イヌ大動脈に軽度の狭窄を作成することによりその前後でずり応力を変化させ，マルチゲート高周波超音波ドプラー法を用いて生体内in situでのずり応力を計測し，さらにずり応力と内皮マイクロフィラメント束ならびに高脂血症負荷時の内膜病変形成との関連を検討した。

【方　法】

ビーグル犬11頭(体重8－11*kg*)を用い，ペントバルビタール麻酔下に開腹し，左腎動脈分岐部から5*cm*尾側の大動脈を絹糸にて軽度に結紮した。この時ドプラー血流速計により血流速を計測し，最大血流速が80%増加するようにした。11頭中5頭は普通餌を，6頭は高脂肪餌(5%コレステロールおよび10%ココナツオイル添加)を6週間投与した。6週後の血清コレステロール値は普通餌群＝147±31mg／dl 高脂肪餌群＝315±59mg／dlであった。血流計測は6週後80チャンネル・マルチゲート高周波超音波ドプラー血流速計(発振周波数20MHz，パルス繰り返し周波数50KHz)を用いて，①狭窄部の10*mm*上流，②狭窄部直上，③狭窄部直下の3箇所で行った。計測された血管壁近傍の血流速プロファイルから，血管

壁における速度勾配をずり速度として求め，ずり速度に血液の粘度（0.035 poise)を乗じることによりずり応力を算出した。血流計測後大動脈を2％グルタルアルデヒドおよび0.1Mカコジル酸にて灌流固定し，血流計測部位の血管壁の thin sectionを作成し，透過型電子顕微鏡にて血管内膜を観察した。内皮細胞におけるマイクロフィラメント束分布の指標としては，血管内皮細胞の連続写真（20,000X）において，直径6－7 nmのフィラメント状あるいは点状構造物をマイクロフィラメント束として，ディジタイザーを用いたプラニメトリーを行い，細胞全体の面積に対する内皮マイクロフィラメント束の占める面積の比（F／C）を求めた。血流計測部位における内膜病変の有無の検索は，透過型電子顕微鏡切片作成前のトルイジンブルー染色切片を光学顕微鏡にて観察することにより行った。

【成　績】

① 血流速プロファイル：上流および狭窄部直上では血管内最大血流速プロファイルは軸対称な台形を示したが，狭窄部直下では乱れたプロファイルを呈した。

② ずり応力：ピークずり応力は上流では43.0±6.9 dynes／cm²，狭窄部直上では83.2±13.2 dynes／cm²（$p<0.01$）および狭窄部直下では23.3±2.7 dynes／cm²（$p<0.01$）：平均ずり応力は上流では24.0±6.2 dynes／cm²，狭窄部直上では46.1±7.3 dynes／cm²（$p<0.001$），狭窄部直下では9.4±0.3 dynes／cm²（$p<0.01$）であった。すなわち，ずり応力は上流に比し狭窄部直上で増大し，狭窄部直下では低値であった。

③ 内皮マイクロフィラメント束：内皮細胞は上流および狭窄部直上では紡錘形を呈し，特に狭窄部直上ではマイクロフィラメント束が著明に発達していたのに比し，狭窄部直下での細胞は敷石状でマイクロフィラメント束の発達は認めなかった。F／C値は，上流（8.9±1.8％）に比し狭窄部直上で増大(21.8±5.4％，$p<0.001$）したが，狭窄部直下では減少（2.5±0.8％）した。すなわち，ずり応力と内皮マイクロフィラメント束分布の程度とには正の相関が認められ，低ずり応力領域ほどマイクロフィラメント束は低形成であった。

④ 内膜病変の形成：高脂肪餌群では全例に狭窄部直下に限局して動脈硬化初期病変と考えられる内膜肥厚を認めたが，上流および狭窄部直上には病変は形成されなかった。

【総　括】

イヌ大動脈狭窄モデルにおいて，マルチゲート高周波超音波ドプラー血流計測システムを用いてずり応力を計測し，ずり応力と内皮マイクロフィラメント束分布ならびに内膜病変形成との関連について検討した。内皮マイクロフィラメント束は高ずり応力領域で増加し，低ずり応力領域では減少した。内膜病変は高脂肪餌群において低ずり応力領域に限局して形成された。従って，局所血流は血管内皮マイクロフィラメント束の形成に影響を及ぼし，低ずり応力領域では内皮マイクロフィラメント束が低形成となって内皮機能が変化し，動脈硬化の易形成性に結びつくことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は，動脈硬化の発生機序に関連して，生体内血流が血管内皮細胞ならびに動脈硬化初期病変発生におよぼす影響を明らかにするため，ビーグル犬腹部大動脈に軽度狭窄を作成することにより生体内血管壁ずり応力を変化させ，マルチゲート超音波ドプラー法を用いて，生体内のずり応力を計測し，ずり応力の変化による血管内皮細胞の形態変化ならびに動脈硬化初期病変形成の有無を実験的に検討したものである。その結果，低ずり応力領域では内皮細胞のマイクロフィラメント束は低形成となり，高脂血症下では低ずり応力領域に限局して内膜初期病変が発生した。

本研究により，局所血流が生体内において血管内皮の形態および動脈硬化初期病変形成に影響をおよぼすことが明らかとなった。よって，動脈硬化発生・局在化の機序の解明における本論文の意義は大きく，学位に値するものと考える。