

---



---

 シンポジウム
 

---



---

## 血管障害の発生メカニズムと予防

Mechanism of Vascular Disorders and the Prevention

第 473 回新潟医学会

日 時 平成 3 年 11 月 16 日 (土)

会 場 新潟大学医学部研究棟 第 II 講義室

司 会 岡田正彦教授 (検査診断学)

演 者 小野輝夫 (第二生化学), 皆河崇志 (桑名病院脳神経外科), 川野修司 (眼科), 上野光博 (第二内科), 小山 晃 (燕労災病院神経内科)

発言者 小川 宏 (桑名病院神経病理部), 竹内茂和 (脳神経外科)

司会 本日のシンポジウムのタイトルは、「血管障害の発生メカニズムと予防」ということですが、主に血管障害の中でも動脈硬化を中心に考えたいと思っております。ご存知の通り、一口に血管障害、あるいは動脈硬化と申しましても、臓器によって疫学的、臨床的な起り方

がかなり違うわけですが、そこにどんな違いがあるのか、本質的な違いがあるのか、あるいは何か統一の原理のようなものがあるのか、その辺を考えたいと思い、このシンポジウムを企画いたしました。まず最初に私から、イントロダクションと問題提起を申し上げます。

### 1) 血管障害の発生メカニズムを推理する

新潟大学医学部検査診断学教室

岡 田 正 彦

Mechanism of Vascular Disorders and Possible Risk Factors

Masahiko OKADA

*Department of Laboratory Medicine,  
Niigata University School of Medicine*

In this paper, we discuss the recent theory of pathogenesis of atherosclerosis. Endothelial cells of the vascular wall play an important role for controlling vascular tone, preventing thrombus formation, exchanging substances between blood and tissues, and so on. The

Reprint requests to: Masahiko OKADA,  
Department of Laboratory Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata City, .951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1 番町  
新潟大学医学部検査診断学教室

岡 田 正 彦

increased level of low density lipoprotein (LDL), especially modified LDL will cause migration of monocyte-macrophages into sub-endothelial area. Modified LDL is taken up by the macrophages, which become foam cells. Smooth muscle cells contribute to this process as well. These events are thought to be main parts in the pathogenesis of atherosclerosis. Some kinds of modifications of LDL, i.e., oxidative modification of LDL, are also essential part of it. Shear stress which is caused by blood flow can accelerate the process.

Key words: atherosclerosis, modified LDL, shear stress, risk factor

動脈硬化症, 変性 LDL, ずり応力, 危険因子

## 1. はじめに

全身の血管の内側には、内皮細胞が一層の膜として存在している。1980年、この内皮細胞で、一種の血管拡張因子(EDRF)が生成されていることが発見された<sup>1)</sup>。それまで、あまり目立たない存在であったこの細胞が、生体の恒常性維持に極めて重要な働きをなしていることが示されたことになり、一躍、注目を集めることとなった。一方、時を同じくして、LDLレセプターが発見され、コレステロール代謝の研究も一挙に進捗することとなった<sup>2)</sup>。

いずれの研究も、血管障害、特に動脈硬化症の発症を考える上で極めて重要なヒントを与えてくれた。そこで、本稿では、最近の知見をもとに、血管障害の発生メカニズムについて考察してみたい。

## 2. 内皮細胞の役割

内皮細胞の主な役割は、3つある。第1は、血管を主に拡張させる因子を産生することによって、管壁を過度に収縮させないという働きである。冒頭に述べた EDRF (endothelium derived relaxing factor) もその1つであるが、この物質に関しては、本態がまだよく分っていない。ごく最近、これが NO (一酸化窒素) であるとの見解が出されて、これを支持する意見も多いが、複数の物質が関与している可能性もある。また、よく知られたプロスタサイクリンも内皮細胞で産生され、血管拡張作用がある。基本的には、これら物質は、血小板由来のエンドキサンを始めとする多数の液性血管収縮因子と拮抗して血管の緊張を制御している。

第2は、抗凝固・線溶促進作用である。前述のプロスタサイクリンは極めて強力な血小板凝固阻止作用を有しているが、その他にもプラスミノゲン活性化因子、プラスミンなども内皮細胞で産生される。一方、フォンビルブラント因子など逆の作用をする物質も作られており、制御機構の複雑さがうかがえる。

第3は、物質の交換あるいは取り込みの機能である。血液中のコレステロールなど各種栄養素や酸素が組織に取り込まれる際に最初に通過する場所でもあり、きわめて重要な意味を持っている。

## 3. 脂質代謝

動脈硬化症の主役は、やはりコレステロールである。脂質は水に溶けないため、内側が脂溶性、外側が水溶性の性質を持つ両親媒性脂質および蛋白質の膜がコレステロールや中性脂肪を包む形で血中に存在している。この粒をリポ蛋白という。血中では、種々の大きさのリポ蛋白が存在するが、サイズが大きいほど、比重は小さくさり、それぞれカイロミクロン、超低比重リポ蛋白 (VLDL)、低比重リポ蛋白 (LDL)、高比重リポ蛋白 (HDL) などと呼ばれる。リポ蛋白は、腸管より吸収された食餌由来と肝臓で合成させたものの2種類があるが、コレステロール量でみると、前者は、全体の25~30%程度である。リポ蛋白の内、実際に細胞に取り込まれ、組織で利用されるのは LDL である。

リポ蛋白の膜を構成する蛋白質(アポリポ蛋白)は、脂質を可溶化させる役目の他に、コレステロール代謝の補酵素としての機能なども有している。さらに、アポリポ蛋白BやEなどは、後述の LDL レセプターとの結合部位として重要な意味を持っていることが分かってきた<sup>3)</sup>。

内皮を始めとする種々の細胞の表面には、リポ蛋白を取り込むためのレセプターが多数、存在している。このレセプターは、細胞の膜上を移動し、かつ、周囲の状況により分解や生成を繰り返している。レセプターの先端部はマイナスに荷電しており、一方、アポリポ蛋白は部分的にプラスに荷電しているために、両者が結合しやすいようになっている。LDL と結合したレセプターが数個集まると、周辺の細胞膜が陥凹を始め、しだいにレセプターを包み込み、風船状になって細胞内に落込んでいく。この風船は、細胞内でライソゾームと結合し、レセ

ブターと LDL が切り離される。自由になったレセプターは、再び細胞表面にもどるが、この一巡の時間がほぼ10分とのことである。

#### 4. 変性 LDL

動脈壁にできる粥状硬化巣は、一言でいえば内皮細胞下で、マクロファージと平滑筋細胞がコレステロールを貪食して泡沫化した残骸から成っている。最近の知見によれば、マクロファージは変性した LDL のレセプターだけをもっており、正常な LDL は取り込まない<sup>4)</sup>。したがって、まず、なんらかの機序で血中あるいは内皮細胞下の LDL が構造変化を起こし、マクロファージに取り込まれるものと考えられる。変性 LDL のレセプターにはフィードバック機構が働かないため、際限なく LDL を取り込み、泡沫化していく。さらに、マクロファージ由来の細胞成長因子 (MDGF) が分泌され、周辺の細胞を呼び寄せるとともに、貪食細胞に転化させる。周辺には、平滑筋が多いため、結果的に、この細胞が動員されることになる。

しかし、この推理には、LDL がどこでどのような変性を受けるのか、なぜ変性 LDL が内皮細胞下を集めるのか、マクロファージがどのようにして呼び寄せられるのか、など不明な点が多い。LDL の変性に関しては、糖化、酸化などが重要と考えられるが、もしそうであれば、糖尿病、フリーラジカル、活性酸素などとの関係が整理できることになる。

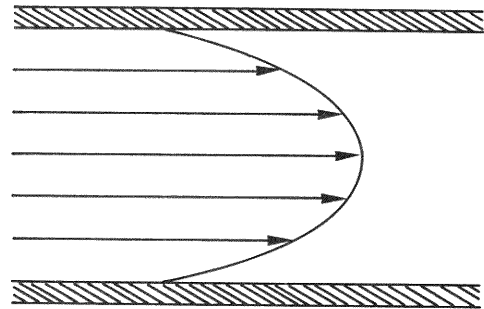
#### 5. ずり応力

動脈硬化の病巣は、血管の全体にできるわけではなく、好発部位がある。この事実を説明するために有力と思われる因子が血行の力学的変化である。

末梢の動脈硬化症は下肢に多く、上肢にはほとんどみられないが、その理由を詳細に検討した研究がある<sup>5)</sup>。この報告によれば、上肢と下肢との血管の構造を丹念に調べた結果、唯一の相違点が分岐の角度にあったという。

つまり、上肢は分岐角度が鋭角で、下肢は直角に近いという。他の部位の血管についても同様の検討がなされており、鈍角に分岐した血管ほど動脈硬化巣が多いという結論が導かれている<sup>6)</sup>。血管が鈍角に分れていれば、当然、分岐直後の血流が複雑に変化することが想像される。この点は、模型を使った実験やコンピュータ・シミュレーションでもすでに検討されており、血流が加速されて強く血管壁に当たる部位や乱流のために血行の悪くなる部位などが複雑に生ずることが示されている。

血流により血管に加わる力の内、壁を横方向にずらす成分を“ずり応力” (shear stress) という。血管の中



$$\tau = \eta \frac{dV}{dR}$$

$\tau$  : ずり応力  
 $\eta$  : 血液の粘度  
 $V$  : 血液の速度  
 $R$  : 血管の半径

図 1

央部で血流はもっとも早く、壁に近いほど遅くなるが (図 1)、この流速分布の差が、ずり応力を発生させる。前章で述べた内皮細胞のさまざまな機能のほとんどがずり応力に依存していることから<sup>7)</sup>、そのセンサー機構が存在するものと想像される。

動脈硬化巣は、ずり応力の低下または乱流の生ずる部位に多い。ずり応力が大きくなれば、乱流も発生しやすいことから、これを増大させる要因は、すべて動脈硬化の危険因子となりうる。図 1 に示したごとく、血液の粘度と流速はずり応力と比例し、血管の半径は反比例する。したがって、高血圧、肥満、喫煙、精神的ストレスなどは血管を収縮させ、ヘマトクリットの上昇や赤血球変形能の低下などは血液の粘度を上げることから、危険因子となりうる。

#### 6. まとめ

以上、動脈硬化症を中心に血管障害の発生メカニズムと危険因子について、著者の仮説を交えて、考察を行った。このような考え方によれば、高脂血症、糖尿病、高血圧症、肥満、喫煙など、従来から疫学的に指摘されてきた各種危険因子の作用機序がおおよそ説明できる。しかし、これを確認するためには、コレステロール代謝、サイトカインの分析などミクロな変化のみに捕らわれることなく、今後は、血流のダイナミクス、細胞動態、膜の電気生理など種々の実験手法を駆使した総合的な取り組みが必要と思われる。本稿により、生体の仕組みを考えるには、システムのアプローチが重要であることをあら

ためて認識して頂ければ幸いである。

### 参 考 文 献

- 1) **Furchgott, R.F. and Zawadzki.**: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature*, **288**: 373~376, 1980.
- 2) **Goldstein, J.L. and Brown, M.S.**: The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia: implications for pathogenesis and therapy, *Med. Clin. North Am.*, **66**: 335~362, 1982.
- 3) **Wilson, et al.**: Three-dimensional structure of the LDL receptor-binding domain of human apolipoprotein E, *Science*, **252**: 1817~1822, 1991.
- 4) **Kodama, T., et al.**: Type I macrophage scavenger receptor contains  $\alpha$ -helical and collagen-like coiled coils, *Nature*, **343**: 531~535, 1990.
- 5) **Roach, M.R. and Brown, N.**: What protects arm arteries from atherosclerosis?, in *Biofluid Mechanics* (Liesch, D. Ed.), Berlin: Springer-Verlag, pp. 7~16, 1990.
- 6) **Syo, D.D.**: Radiogrametric analysis of carotid bifurcation: hemodynamic-atherogenetic repercussions on surgical patients, in *Biofluid Mechanics* (Liesch, D. Ed.), Berlin: Springer-Verlag, pp. 45~56, 1990.
- 7) **Frangos, J.A., et al.**: Flow effects on prost-

acyclin production by cultured human endothelial cells, *Science*, **227**: 1477~1479, 1985.

司会 ただ今、スライドを使いお話し申し上げましたことは、多くは実験の事実ですが一部分私の推論が入っております。いろいろ反論もあろうかと思っております。後ほどご意見を頂きたいと存じます。各臓器で起っている血管障害が同じものであるのか、そうではないのか、その辺を是非お教え頂きたいと考え、今日は5人の先生方にご講演をお願いいたしました。まず、小野先生から動脈硬化症の基本となりますコレステロール代謝について、いろいろ教えて頂きたいと思っております。脳外科の皆河先生からは、先程、申し上げたとおり血管障害で重要な役割を演じている内皮細胞を材料とした実験のご経験について教えて頂きたいと思っております。それから、臓器別には眼科の川野先生から、眼底血管ではどういことが起っているのか、第二内科の上野先生からは、腎臓では何が問題なのかについて教えて頂きます。それからプログラムの一番最後ですが、演者が交代になり、燕労災病院神経内科の小山晃先生にお話を頂きます。先生には脳血管でどういことが起っているのかを教えて頂くことになっております。各演者の先生方には、最近の知見をできるだけ平易な言葉で、わかりやすくご解説頂くようお願いしてあります。ご専門でない方々にも、どうぞ最後までお付き合い頂きたいと存じます。では、最初に小野先生、よろしくお願いいたします。