

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：17601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560205

研究課題名(和文) 動脈血栓症の発症前予測法の開発

研究課題名(英文) How can we predict arterial thrombosis?

研究代表者

鮫島 直樹 (Sameshima, Naoki)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：10572521

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では心筋梗塞を代表とする動脈血栓症の事前予測を目標とし、家兎モデルにおいて、プラークびらんと数値計算上での血行力学的諸因子の関連性について検討した。家兎の動脈硬化性病変に対して外的に狭窄し、プラークびらんを誘発し、その分布と力学的因子を解析したところ、びらんの広がり、ずり応力、乱流エネルギー、圧勾配と関連していた。ずり応力、乱流エネルギーの値は、びらん発生部位で有意に高値であったが、閾値は認めなかった。免疫染色では、びらん周囲でcaspase3が陽性であり、アポトーシスの関与が示唆された。以上より、プラークびらんは単なる力学的現象ではなく、細胞応答を伴っていると想定された。

研究成果の概要(英文)：We studied the basis of plaque rupture (plaque erosion) of atherosclerotic artery in a rabbit model by histological review and computational fluid dynamics for the better prediction of arterial thrombosis. With incomplete ligation, plaque erosion was induced by disturbed blood flow. We found that the magnitudes of wall shear stress (WSS), turbulence kinetic energy (TKE) and blood pressure gradients (BPG) correlated significantly with the extent of plaque erosion. We also found that the values for WSS and TKE were significantly larger at sites with, compared to without, erosive injury. But there was no definite threshold value of WSS or TKE on plaque erosion. The residual endothelial cells adjacent to the erosive sites were partly immuno-reactive for anti-caspase3. These findings suggest that plaque erosion is caused not only by simple physical destruction of luminal surface, but also by cellular response to the physical environments.

研究分野：人体病理、数値計算、動物実験

キーワード：動脈血栓症 動物モデル コンピューターシミュレーション

1. 研究開始当初の背景

心筋梗塞や脳梗塞などの動脈血栓症は、動脈硬化性巣(プラーク)が破綻し、そこに生じた血栓が血管内腔を塞ぐことで発症し、日本人の死因の約3割を占める重篤な疾患である。プラークの破綻には脂質に富んだプラークの破裂(プラーク破裂)と、平滑筋や細胞外器質に富んだプラークのびらん性傷害(プラークびらん)が存在する。プラーク破裂の機序については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がその一因として想定されているが詳細は不明である。プラーク破綻およびそれに続発する動脈血栓症の発症を事前に精度良く予測できれば、死亡率・後遺症の低減のみならず、医療費の削減にも大きく寄与すると考えられるが、未だに十分な成果は得られていない。

2. 研究の目的

プラークの破綻は、その組織性状(生物学的特徴)、3次元の形状、血行力学的因子が複合的に関与して生じ、これらの要因を個別に分析しても真相には迫れない。そのため、動物モデルの組織標本をベースに3次元再構築した血管形状をシミュレーションに用いることで、局所で起こっている細胞生物学的・組織学的的事象と、形状・物理的事象が密接に対応する統合的な解析を行う。ここで得られた知見をもとに臨床応用にむけた、プラーク破綻を予測するシステム構築への基礎とする。

3. 研究の方法

(1) 家兎の大腿動脈にカテーテル操作により平滑筋と細胞外器質に富んだ動脈硬化性病変を作成し、血流の乱れがプラークびらんを誘導するとの仮説の元に、不完全に結紮し狭窄させることで血流の乱れを生じ、プラークびらんが生じることを確認した(図1)。得られた血管を100 μ m間隔で連続組織標本として、3次元再構築しコンピューターシミュレーション用のモデルを作成した(図2)。空間的なプラークびらんの広がり、コンピューターシミュレーションでの血行力学的因子(ずり応力、乱流エネルギー、血圧、圧勾配)の関連について検討した。

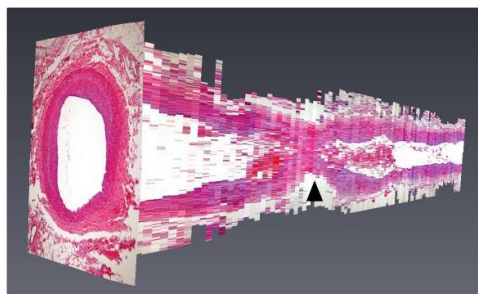


図1 連続標本から3次元再構築された大腿動脈。結紮による狭窄(矢頭)およびその前

後にびらんとそれに続発した血栓が見られる、引用文献1より一部改変)

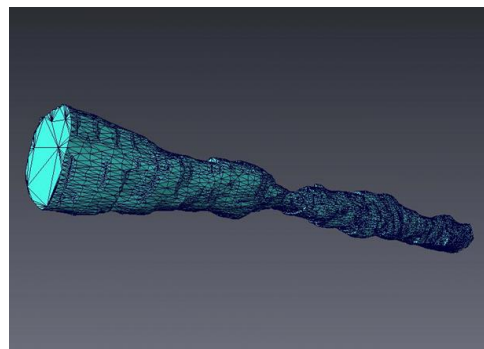


図2 連続組織切片から3次元再構築された血管形状

(2) プラークびらんで生じた内皮細胞の傷害のメカニズムについて、免疫染色で検討した。

(3) ヒトの剖検症例で、動物モデルと同様に組織学的評価とシミュレーションでの血行力学的因子の評価を行い比較検討する。

4. 研究成果

(1) 結紮による狭窄部位を中心として、ずり応力、乱流エネルギーの上昇が見られた(図3)。組織学的には狭窄部位を中心にプラークびらん(血管内皮細胞の剥離)が観察された。

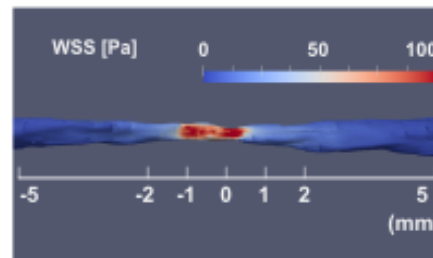
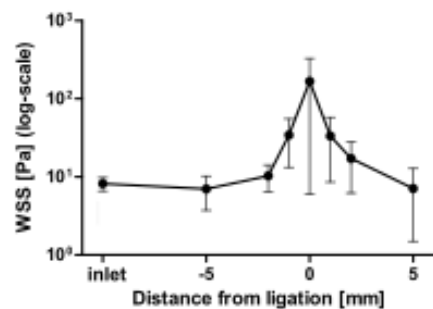


図3 ずり応力(wall shear stress; WSS)を計算したコンピューターシミュレーションの1例(狭窄部を0 mm)。狭窄部位を中心にWSSが上昇(引用文献1より一部改変)。

プラークびらの広がり、ずり応力、乱流エネルギー、圧勾配と正の相関を示した（図4）。

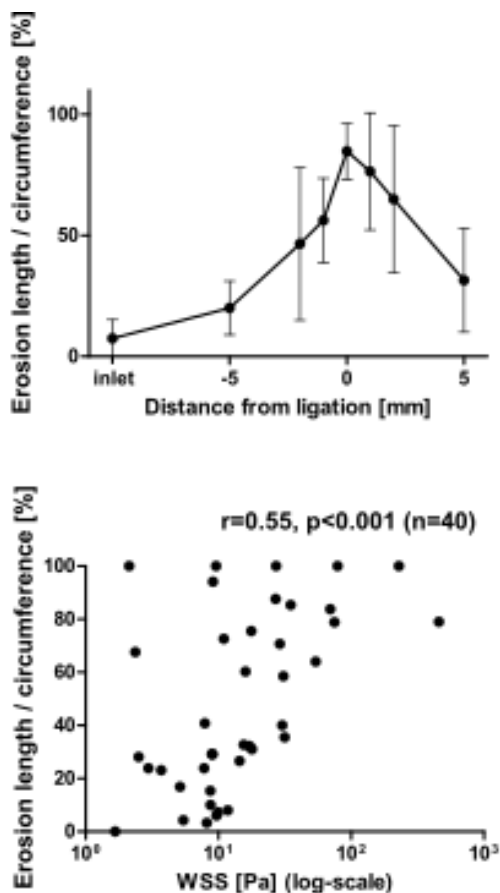


図4 ずり応力 (WSS) と、びらん比率 (erosion、血管周囲長さに対する) の相関 (引用文献1より一部改変)。

ずり応力、乱流エネルギーの値は、びらん発生部位で有意に高値であったが（図5）、閾値は明らかでなかった（図6）。

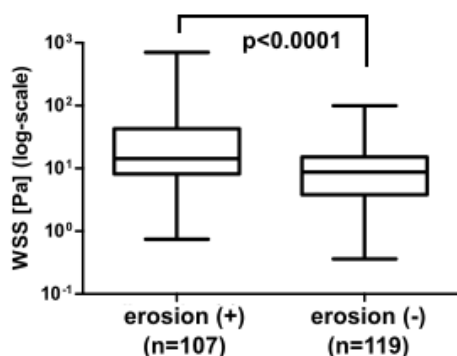


図5 びらの有無に基づく局所のWSSの2群比較 (引用文献1より一部改変)。

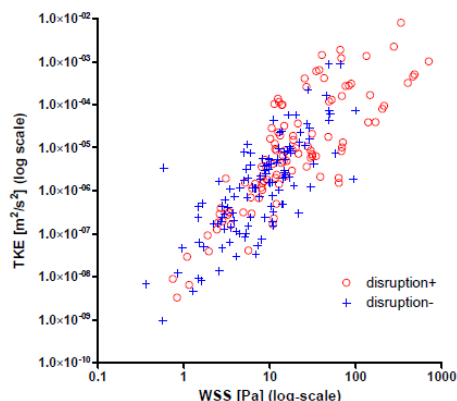


図6 びらの生じている部位 (赤丸) ではWSS、乱流エネルギー(TKE)ともにびらの生じていない部位 (青十字) より高いが閾値は明らかでない。

(2) 免疫染色では、びらん周囲で caspase3 が陽性であり、アポトーシスの関与が示唆された。(1)の結果も併せ、プラークびらは単なる血行力学的構造破壊ではなく、細胞応答を伴っていると想定された。

(3) 研究期間中、検討可能な動脈血栓症 (主に心筋梗塞) の剖検症例が得られず、本研究手法のヒトにおける十分な検討はできなかったが、動脈血栓症以外での剖検症例における事前検討では、CT/MRI での血管画像から、シミュレーションを行い、組織切片と比較検討することが有効と考えられた。

<引用文献>

1. Sameshima N, Yamashita A, Sato S, Matsuda S, Matsuura Y, Asada Y. The Values of Wall Shear Stress, Turbulence Kinetic Energy and Blood Pressure Gradient are Associated with Atherosclerotic Plaque Erosion in Rabbits. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2014;21: 831-8

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Sameshima N, Yamashita A, Sato S, Matsuda S, Matsuura Y, Asada Y. The Values of Wall Shear Stress, Turbulence Kinetic Energy and Blood Pressure Gradient are Associated with Atherosclerotic Plaque Erosion in Rabbits. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2014;21: 831-8 査読有

[学会発表] (計 2 件)

1. 鮫島直樹、山下篤、佐藤信也、松田俊太郎、松浦祐之介、浅田祐士郎 プラークびらの発生における血行力学的因子の検討：家

兔内膜肥厚モデルを用いたコンピューター
シミュレーションによる解析. 第46回日本
動脈硬化学会総会・学術集会 (2014年7月
10日、11日) 東京

2. 鮫島直樹、山下篤、浅田祐士郎 動脈硬
化巣におけるびらん性傷害に關与する血行
力学的因子の検討. 第39回日本バイオレ
オロジー学会年会 (2016年6月18日、19
日) 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/patho1/
index.html](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/patho1/index.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鮫島 直樹 (Sameshima, Naoki)
宮崎大学医学部・助教
研究者番号: 10572521

(2) 研究分担者

無し

(3) 連携研究者

山下 篤 (Yamshita, Atsushi)
宮崎大学医学部・助教
研究者番号: 90372797

(4) 研究協力者

浅田 祐士郎 (Asada, Yujiro)
岩切 太幹志 (Iwakiri, Takashi)
黒岩 靖淳 (Kuroiwa, Yasuyoshi)
佐藤 信也 (Sato, Shinya)
杉田 千尋 (Sugita, Chihiro)
高橋 美咲 (Takahashi, Misaki)
松浦 祐之介 (Matsuura, Yunosuke)
松田 俊太郎 (Matsuda Shuntaro)