

毛細血管壁の透過性の解析

Mechanical Analysis on the Microvascular Permeability to Fluid

- 関 眞佐子, 関大工, 大阪府吹田市山手町 3-3-35, sekim@ipcku.kansai-u.ac.jp
秋永 剛, 関大工, 同上
板野智昭, 関大工, 同上
Masako Sugihara-Seki, Kansai University, 3-3-35 Yamatecho, Suita, Osaka
Takeshi Akinaga, Kansai University, Tomoaki Itano, Kansai University

The vascular endothelial cells are the principal barrier to, and regulator of, material exchange between circulating blood and body tissues. We consider the paracellular transport of fluid across the endothelial cells, and estimate the hydraulic conductivity to water, L_p , of the microvessel wall, by a fluid-mechanical analysis for a flow through serial pathways of the endothelial surface glycocalyx, the interendothelial cleft with junction strands and their discontinuous leakages, up to the interstitial space. The 3D structure of the pathway is found to affect largely the velocity profile of the fluid. The flow is concentrated near the streamlines going straight into the gap of the junction strand, so that the fluid stresses on the endothelial surface are locally increased in the region along these streamlines.

1. はじめに

酸素, 二酸化炭素, 栄養素, 水など種々の物質が血管内腔と血管外組織の間で輸送され, 生命維持のために不可欠な役割を果たしている。本研究では微小血管の血管壁を通して行われる水の輸送に着目して, 水に対する微小血管壁の透過性を調べた。

血管壁の最も内側にあり血液と直接接している細胞は内皮細胞(endothelial cell)と呼ばれている。内皮細胞の表面には糖鎖層(glycocalyx)が存在し, 糖鎖層を通過した水は, その大半が隣合う内皮細胞間の隙間を通して血管外組織に達することが知られている。本研究では, 血管内腔から内皮細胞表面の糖鎖層を通り, 内皮細胞間隙を経て血管外組織へと繋がる一連の経路の水の流れを数値的に解析した。最近明らかになった糖鎖層や内皮細胞間隙の微細構造を基に, 3次元的な流体の流れを解析し, 微小血管壁の透過係数を評価して, 動物実験結果と比較した。また, 水の透過性の制御に関係して, 内皮細胞表面に加わる応力の評価も行った。

2. 内皮細胞間隙と糖鎖層の構造

内皮細胞間隙の構造は, ラットの腸間膜細静脈を用いた精密な計測により明らかになっている⁽¹⁾。Fig. 1に, 内皮細胞間隙および内皮細胞表面の糖鎖層の模式図を示した。上側が血管内腔, 下側が血管外組織である。隣合う内皮細胞間には約18 nmの一定の幅をもつ隙間があるが, そのところどころに細胞が密着した部分(junction strand)が連なって存在しており, その連なりが途切れた部分(gap)を通して水や小さな高分子が移動すると考えられている。一方, 内皮細胞表面の糖鎖層は, 最近の構造解析により規則的な幾何形状をしていることが報告されている。Fig. 1に示すように, 直径10~12 nmのcore proteinが内皮細胞表面から150~400 nmの高さでbush状に伸びており, それらは内皮細胞表面上で20 nm程度の間隔で規則的に配置している。

3. 解析方法

詳細な計測により得られた糖鎖層, 内皮細胞間隙の構造をそれぞれ次のように単純化して数値解析を行った。まず糖鎖層については, 数珠状のcore proteinを円柱形状と近似し, それらが六角形の頂点の位置に平行に配置していると仮定した。円柱群の間のStokes流れを解析して, 圧-流量関係から糖鎖層全体に対してDarcyの透過率(K_p)を評価した。多孔質内の流れと同様に, 糖鎖層内でDarcyの法則が成り立つものとし, 速度 u に比例する抵抗 $-(\mu/K_p)u$ が働く連続体(Brinkman媒質)近似を採用した(た

だし, μ は流体の粘性率)。また, 血管内皮細胞間隙については, 隣合う内皮細胞を同一の直方体形状とし, 細胞間隙は2次元のスリット状とした。スリット内には, 一定の深さの位置に表面と平行に直線状のjunction strandがあり, そこに等間隔でgap(孔)があるものとした。血管外組織は, Darcyの透過率 $K_p=190 \text{ nm}^2$ をもつBrinkman媒質とみなした。以上の仮定のもとで, 血管内腔から糖鎖層を通り, さらに内皮細胞間隙から血管外組織へとつながる経路全体の流れを, すべりなし条件および適当な周期境界条件のもとで, スペクトル有限要素法を用いて数値解析した。

4. 解析結果と考察

糖鎖層のDarcyの透過率 K_p は, 内皮細胞表面に対して垂直方向に 6.10 nm^2 , 平行方向に 3.16 nm^2 となった。この値を用いて経路内の流れを解析した結果, 微小血管壁の透過係数 L_p は, 正常状態で $1.2 \times 10^{-7} \text{ cm s}^{-1} \text{ cm H}_2\text{O}^{-1}$ 程度となり, 動物実験の計測値を説明する値となった。糖鎖層と細胞間隙それぞれの流体抵抗を比較すると, 細胞間隙の方が2倍以上大きな値となった。この結果は, 数nmサイズの溶質の選択的透過性に対しては糖鎖層の方が中心的役割を果たしていることと対照的である⁽²⁾。水の透過性の制御に関係して, 水の流れが内皮細胞表面および細胞間隙表面に及ぼす応力の評価も行った。gap部近傍で応力が極めて大きくなり, 数Paにまで達する可能性が示唆された。

参考文献

- (1) Adamson, R.H. et al., J. Physiol. 557.3 (2004) 889-907.
(2) Sugihara-Seki, M., J. Fluid Mech. 551 (2006) 309-321.

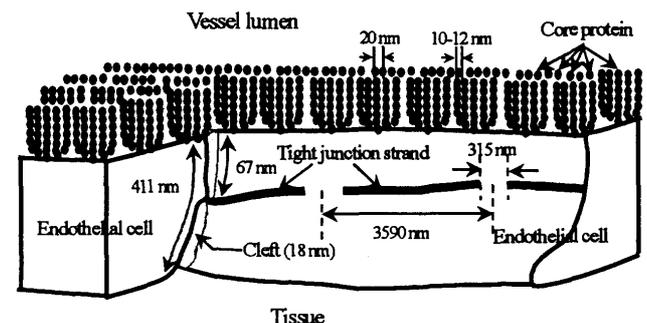


Fig. 1 Sketch of an interendothelial cleft and surface glycocalyx.