

血管内皮上における流れおよび LDL 輸送に関する計算力学的研究

自律調節研究分野 和田 成生, 狩野 猛

内皮細胞が千鳥格子状に配列しているような血管内皮表面を考え、それに沿って流れる血液から血管壁への低密度リポ蛋白 (LDL) の輸送をコンピュータ・シミュレーションにより解析した。その結果、細胞と細胞の接合部で水分が透過することにより LDL の濃縮現象が起こり、内皮細胞単層の凸凹により流れが乱れていたり、細胞単層における水透過性が不均一になっているにもかかわらず、血管内皮表面上で LDL の濃度が有意に上昇することがわかった。

1 はじめに

血管の内腔面は一層の内皮細胞で覆われており、その内皮細胞単層は、僅かながら水分などの血漿成分を透過するが、動脈硬化の発症・進展に深く関与する低密度リポタンパク質 (LDL) のような巨大分子をほとんど透過しないという特性を持っている。従来の研究ではこのような血管壁の選択的な物質透過性が無視されてきたが、著者らはこの特性を考慮して血管内の流れと LDL 輸送に関する理論的解析を行い、血管壁の水透過性に起因する一種のろ過作用により、流れが遅い部位や血管壁の水透過速度が大きい部位で血管内壁表面上の LDL 濃度が局所的に高くなることを示してきた [1]。しかしながら、血管壁を細胞レベルで見た場合、内皮細胞単層における水分や LDL の透過性は一様ではなく、また、細胞の凸凹により壁近傍の流れに乱れが生じることにより血管内壁表面上における LDL の濃縮層の発達抑制されている可能性がある。そこで、本研究では、血管内皮細胞単層の凸凹を考慮した血管内壁面を考え、それに沿って流れている血液から血管壁への LDL の輸送現象をコンピュータ・シミュレーションにより解析し、血管内皮表面上における LDL の濃度分布について検討を行った。

2 計算モデルと方法

内皮細胞 1 個の長さを $a=10\ \mu\text{m}$ 、幅を $b=8\ \mu\text{m}$ 、高さを $h=1\ \mu\text{m}$ とし、それが図 1 に示すように千鳥格子状に規則的に配列した血管内腔面を考え、その形状を次式で表した。

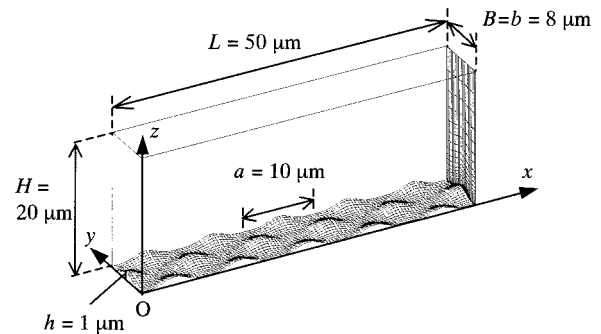


図 1 内皮細胞単層の形状と解析領域

$$z = \frac{h}{4} \left\{ \cos 2\pi \left(\frac{x}{a} + \frac{y}{b} \right) + 1 \right\} \left\{ \cos 2\pi \left(\frac{x}{a} - \frac{y}{b} \right) + 1 \right\} \quad (1)$$

ここで、 x , y , z は、それぞれ長手方向、幅方向、高さ方向にとった直交座標系である。突起した部分は細胞核を表し、谷線を結んだ格子状の直線が細胞間の境界を表している。ここでは、長手方向に $L=50\ \mu\text{m}$ 、幅方向に $B=8\ \mu\text{m}$ 、内皮細胞の基底面から高さ $H=20\ \mu\text{m}$ の領域を解析領域とした。

流れの計算においては、解析領域の上面の流体が一定速度 u_0 で移動するクエット流れを仮定し、流出部で圧力をゼロ、流入部において線形に分布した速度分布を与えた。血管壁面においては、細胞間の境界に接する要素のみに水透過速度 V_w を与え、それ以外の壁面では流速をゼロとした。LDL の輸送計算においては流入部および解析領域上面において一定濃度 C_0 を与え、流出部において x 方向の濃度勾配をゼロとした。血管壁への LDL の取り込みは、内皮細胞上でのみ起こると仮定し、壁面における境界条件を次式で与えた。

$$C_w V_w - D \frac{\partial C}{\partial n} = K C_w \quad (2)$$

$$V_w = 0.2 \mu\text{m/s}, K = 0 \mu\text{m/s} \quad \text{at junction}$$

$$V_w = 0 \mu\text{m/s}, K = 2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s} \quad \text{on EC}$$

ここで、 C_w は壁面における LDL 濃度、 D は LDL の拡散係数、 n は壁面の法線方向を表す座標、 K は内皮細胞の LDL に対する透過係数である。 V_w および K の値は単位表面積あたりの血管壁における水透過速度および LDL の透過係数 [2] と等価となるように決定した。なお、流れおよび輸送計算において、 y 軸に垂直な 2 つの境界面に対しては周期境界条件を与えた。

流れの計算では、上述の境界条件のもとで Navier-Stokes の式と連続の式を流体解析ソフト (Ansys-Flotran Ver.5.2) を用いて解いた。得られた流速分布を用いて、SUPG 法に基づく有限要素法により輸送方程式を解き、LDL の濃度分布を求めた。なお、血液の密度は 1.05 g/cm^3 、粘度は $0.035 \text{ g/cm} \cdot \text{s}$ とし、血液中の LDL の拡散係数は $D = 5 \times 10^{-8} \text{ cm}^2/\text{s}$ とした。

3 結果および考察

図 2 は、 $u_0 = 1.14 \text{ mm/s}$ という遅い流れを与えた場合の壁面から $0.1 \mu\text{m}$ 離れた位置における速度ベクトルを示したものである。壁面近傍においても流体は壁面にほぼ並行に流れているが、図 2 に示すように細胞を真上からみると突起した細胞の核を迂回するように蛇行し、細胞の核の頂点において流速が速く、細胞間で遅くなっている様子がわかる。このときの壁せん断応力の分布を図 3 に示す。細胞の核の頂点を中心に壁せん断応力が高くなっており、その値は細胞間の壁せん断応力が低い部分の値の約 4.7 倍となっている。このように 1 つの細胞において壁せん断応力の値が大きく異なる結果は、これまでの報告 [3, 4] と一致している。この流れ場において計算された内皮細胞表面上の LDL の濃度分布を図 4 に示す。水透過速度を与えた細胞間の境界線

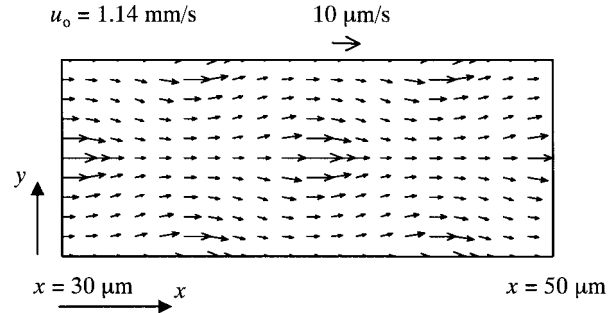


図 2 内皮細胞単層上の流速分布

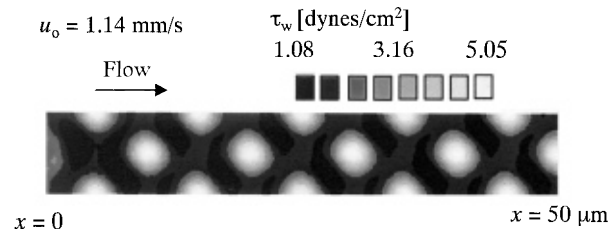


図 3 壁せん断応力分布

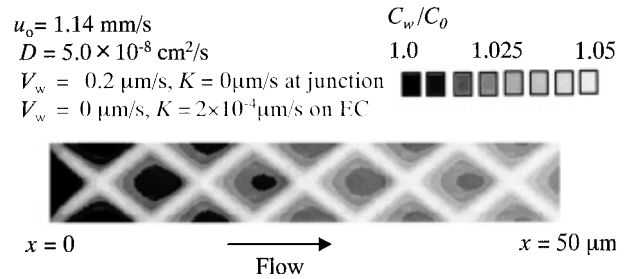


図 4 LDL の壁面濃度分布

に沿って LDL の壁面濃度が高くなっており、その濃度は下流にいくにしたがって増加し、わずか $50 \mu\text{m}$ (細胞 5 個分) の区間で最大 5 % も上昇している。また、血流にともなう対流と拡散により細胞境界上で濃縮された LDL は細胞表面上にも広がっており、細胞表面全体の LDL の濃度が上昇している。このことから、細胞の凹凸により流れに乱れが生じていても、細胞と細胞の接合部における水分の透過により内皮細胞上の LDL 濃度が有意に上昇することがわかった。

[参考文献]

- [1] Wada, S., Karino, T.: Biorheology 36, 207-223 (1999).
- [2] Bratzler, R.L., Chisolm, G.M., Colton, C.K., Smith, K.A., Lees, R.S.: Atherosclerosis 28, 289-307 (1977).
- [3] Satcher, R.L. Jr, Bussolari, S.R., Gimbrone, M.

A. Jr, Dewey, C.F.: J. Biomech. Eng. 114, 309-316 (1992).

[4] Barbee, K.A., Mundel, T., Lal, R., Davies, P.F.: Am. J. Physiol. 268, H1765-H1772 (1995).