

# 脳血管と心血管

勝沼英宇・折茂 肇 編



一九四四年二月

# 脳血管と心血管

勝沼英宇・折茂 肇 編



一九九一年八月二二日



共立出版株式会社

執筆者一覧 (執筆順)

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 坂田 則行               | 福岡大学医学部第二病理         |
| 河村 康司               | 福岡大学医学部第二病理         |
| 竹林 茂夫               | 福岡大学医学部第二病理         |
| 岡田 了三               | 順天堂大学医学部内科          |
| 浅野 孝雄               | 埼玉医科大学総合医療センター脳神経外科 |
| 友池 仁暢               | 九州大学医学部循環器内科        |
| 中村 元臣               | 九州大学医学部循環器内科        |
| 尾前 照雄               | 国立循環器病センター病院        |
| 家森 幸男               | 島根医科大学病理学第二         |
| 丸山 征郎               | 鹿児島大学医学部第三内科        |
| 松尾 理                | 近畿大学医学部第二生理         |
| 深尾 偉晴               | 近畿大学医学部第二生理         |
| 島田 和幸               | 高知医科大学老年病科          |
| 小林 政                | 高知医科大学老年病科          |
| 岡部 哲郎               | 東京大学医学部第三内科         |
| 鈴木 光                | 名古屋市立大学医学部生理学       |
| 石川 春律               | 群馬大学医学部解剖学          |
| 北村 憲司               | 九州大学医学部薬理学          |
| 飯野 正光               | 東京大学医学部薬理学          |
| 遠藤 實                | 東京大学医学部薬理学          |
| 尾西 裕文               | 国立循環器病センター研究所循環器形態部 |
| 平田 結喜緒              | 東京医科歯科大学医学部第二内科     |
| Robert F. Furchgott | ニューヨーク州立大学          |

## 序



近年、我が国は高齢化社会への道を確実に歩んでおり、老年病の主とされる動脈硬化性疾患、特に脳血管障害、虚血性心疾患の研究や治療の重要度が益々増している。

これらに対応して、この領域での研究活動を一層発展させるために、今回の血管代謝機能セミナーは、「脳血管と心血管」をテーマとし、基礎臨床のおのおの領域から研究者を集い、活発な討論を行い、研究の現況、今後の研究課題を浮彫りにすることを目的とした。

脳血管、心血管に対し、病理像、血管攣縮、疫学的な観点から考察を加えていくとともに、その血管壁構成細胞の危険因子に対する“態度”の相違点について検討を加えることが出来、また今回は、内皮細胞由来の血管弛緩因子(EDRF)の発見と研究で著名なニューヨーク州立大学の Robert F. Furchgott 教授も本セミナーに参加講演されたことにより大変有意義なセミナーとなった。

本セミナーの内容は、脳血管、心血管の機能と障害に関し、最先端のレベルのものであり、今後の研究の足場となる意味で講演内容を取りまとめ単行本として出版することとした。本セミナーの講演にご協力頂いた先生方に厚くお礼を申し上げます。

また、本書の刊行に際し、エーザイ株式会社および共立出版株式会社のご協力に感謝する。

平成元年7月

代表世話人 勝 沼 英 宇  
折 茂 肇

# 目 次

第1章 血管の構造と病理学的特徴（レオロジーの観点を含 めて）—脳血管—	1
1.1 ヒト脳動脈分岐部における動脈硬化病変の局在性	1
1.2 脳動脈分岐部の動脈硬化の形態発生—組織学的，免疫組織学的 観察—	4
1.3 内皮傷害の修復に及ぼすなり応力の影響	8
1.4 内膜における平滑筋細胞の増殖メカニズム	10
第2章 血管の構造と病理学的特徴—心臓の血管（冠状動脈）—	15
2.1 冠状動脈分布型	15
2.2 冠状動脈低形成症候群	18
2.3 本邦人の冠状動脈硬化と血栓症	20
2.4 小動脈硬化による虚血性心疾患	22
第3章 脳血管攣縮の発生機序におけるフリーラジカルとリ ポキシングナーゼ産物の役割	25
3.1 シクロオキシゲナーゼ産物	26
3.2 リポキシングナーゼ産物	27
3.3 ハイドロパーオキサイド，フリーラジカルの関与	29
3.4 VSにおける血管平滑筋収縮機序—protein kinase Cの関与—	31
第4章 冠動脈攣縮の成立における内皮細胞と中膜平滑筋の 機能的変化について	37

4.1	冠動脈攣縮易誘発動物モデルの特徴	37
4.2	摘出灌流心における冠動脈攣縮の再現	38
4.3	摘出灌流心における冠動脈攣縮と生理的な血管収縮との差異	40
4.4	摘出血管標本における機能評価	42
第5章 脳血管障害と虚血性心疾患の特徴—疫学—		49
第6章 脳血管障害と虚血性心疾患の特徴—実験病理—		59
6.1	SHRSP における脳血管障害の本態	60
6.2	SHRSP, MIR における虚血性心疾患	65
6.3	血管平滑筋細胞の共通素因	67
6.4	臓器特異性に関する要因	69
第7章 thrombomodulin—構造, 機能, 分布—		73
7.1	thrombomodulin は thrombin を anticoagulant に転換せしめる	74
7.2	thrombomodulin は血管内皮細胞上にある	75
7.3	ヒト thrombomodulin の構造	77
7.4	thrombin・thrombomodulin complex は細胞内にとり込まれる	78
7.5	インターロイキン I で TM 分子は減少する	80
7.6	血栓部位での TM	80
7.7	circulating TM	81
第8章 線溶系因子の血管内皮細胞における刺激応答		85
8.1	t-PA および PAI の構造と作用	86
8.2	血管内皮細胞の刺激応答	89
8.3	PAI-1 の存在様式	92
第9章 血管内皮細胞表面ヘパリン様物質		95
9.1	血管内皮細胞の産生するヘパリン様物質	97

9.2	培養内皮細胞のヘパリン様活性	98
9.3	血管内皮細胞ヘパリン様物質の修飾	99
第10章	血小板由来血管内皮細胞成長因子	105
10.1	血小板に含まれる増殖因子	106
10.2	血小板由来の血管内皮細胞増殖因子	108
10.3	ヒト血小板由来血管内皮細胞増殖因子の精製分離	111
10.4	ヒト血小板由来の血管内皮細胞増殖因子の性質	112
10.5	血小板由来血管内皮細胞増殖因子の遺伝子の分離	112
10.6	ヘパリン結合性血管内皮細胞の増殖因子	114
10.7	血小板由来血管内皮細胞増殖因子の生理的役割	118
第11章	内皮細胞依存性血管弛緩と過分極	121
11.1	EDRF と過分極反応	122
11.2	過分極反応の性質	127
11.3	内皮細胞依存性弛緩と過分極	131
第12章	平滑筋細胞の構造と裏打ち現象	135
12.1	収縮装置の超微構築	135
12.2	細胞骨格系	139
第13章	平滑筋細胞のイオンチャネルと Ca 動員	145
13.1	平滑筋細胞のカルシウムチャネル	146
13.2	ウサギ回腸縦走筋細胞の単一バリウムチャネル電流	148
13.3	ウサギ回腸縦走筋細胞のカルシウムチャネル密度	150
13.4	カルシウム電流とバリウム電流の違い	151
第14章	平滑筋収縮におけるカルシウム・ストアの役割	155
14.1	スキンド・ファイバーによるカルシウム・ストアの実験	155
14.2	平滑筋細胞内カルシウム・ストアの不均一性	156

vi 目 次

14.3	ライアノジンのカルシウム放出チャネルに対する作用	158
14.4	生きた平滑筋細胞におけるストア $Ca$ の機能的除去	160
第15章	平滑筋の収縮蛋白	165
15.1	ミオニン軽鎖のリン酸化とカルシウム調節	165
15.2	ATP およびリン酸化が引き起こすミオニン構造の変化	168
15.3	ミオニン頭部の構造変化	173
第16章	血管収縮ホルモンの血管平滑筋細胞での作用機構	177
16.1	PI 応答	177
16.2	$[Ca^{2+}]_i$ 動態	180
16.3	MLC リン酸化反応	182
第17章	STUDIES ON ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION AND THE ENDOTHELIUM- DERIVED RELAXING FACTOR	189



## 血管の構造と病理学的特徴

(レオロジーの観点を含めて) —脳血管—

坂田 則行, 河村 康司, 竹林 茂夫

## はじめに

動脈硬化病変は、血管の分岐部や湾曲部などに好発する<sup>1, 2)</sup>。このような動脈硬化病変の局在性は、局所における血行動態の変化とむすびつけて考えられている。血行力学的因子に関する学説には圧力説<sup>3)</sup>、流線剝離説<sup>4)</sup>、乱流説<sup>5)</sup>などがあるが、近年では血流が血管壁に及ぼす粘性力である壁ずり応力が注目されている。しかし、この説にも Fry<sup>6)</sup> の提唱する高ずり応力による内皮障害を重視する shear stress hypothesis と Caro<sup>7)</sup> の主張する低ずり応力領域では血管壁から血流中への物質輸送が遅延するという boundary layer diffusion hypothesis という相反する説がある。そこで、著者らはまずヒトの動脈硬化病変の正確な局在を脳動脈において検討した。さらに、動脈硬化病変の局在化機序について実験的に研究した。

## 1.1 ヒト脳動脈分岐部における動脈硬化病変の局在性

0歳から87歳までの剖検例から、内頸動脈が中大脳動脈と前大脳動脈に分岐する部(内頸動脈分岐部)173個、および中大脳動脈から側頭枝が分岐する部(中大脳動脈分岐部)162個を採取した。分岐部を長軸方向に切開し、スタンIVでマクロ染色した。分岐部本幹と分枝血管および分岐中央部をそれぞれ16分割する網眼を作製し、各網眼における fatty streaks, fibrous plaques, complicated lesions の有無を調べた。これをもとに、各病変の占有率(surface

2 第1章 血管の構造と病理学的特徴

involvement) と各網眼における fibrous plaques の発生頻度を求め、病変の局在とその進展を頻度分布として検討した。

図 1.1 は、fatty streaks, fibrous plaques, complicated lesions の占有率の年代別推移をみたものである。fatty streaks は、10 歳代から出現したが、以後加齢による病変の拡大は認められなかった。これに対し、fibrous plaques は 30 歳代以後に出現するが、加齢とともに拡大した。complicated lesions は、70 歳代以後に認められた。そこで、fibrous plaques の局在とその進展を各網眼における頻度分布で検討した。図 1.2 は、中大脳動脈分岐部における fibrous plaques の局在をトポグラフィカルに示したものである。いずれの年

SURFACE INVOLVEMENT OF LESIONS (Mean)

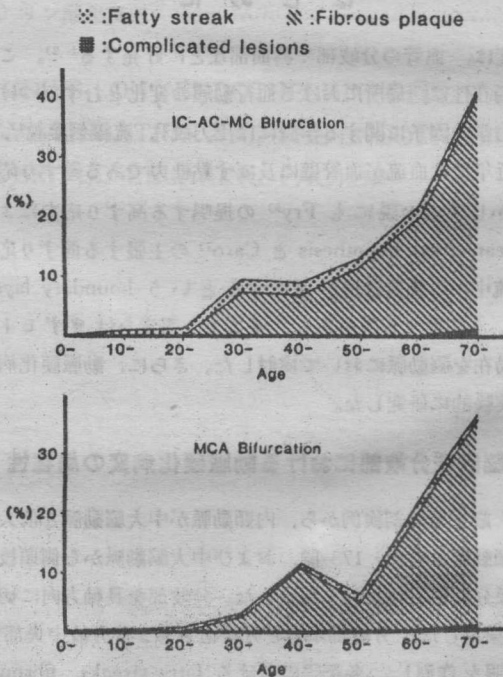


図 1.1 脳動脈分岐部における fatty streaks, fibrous plaques, complicated lesions の占有面積の年代別推移

1.1 ヒト脳動脈分岐部における動脈硬化病変の局在性

THE RELATION BETWEEN AGE AND FREQUENCY DISTRIBUTION OF FIBROUS PLAQUE IN M.C.A. BIFURCATION

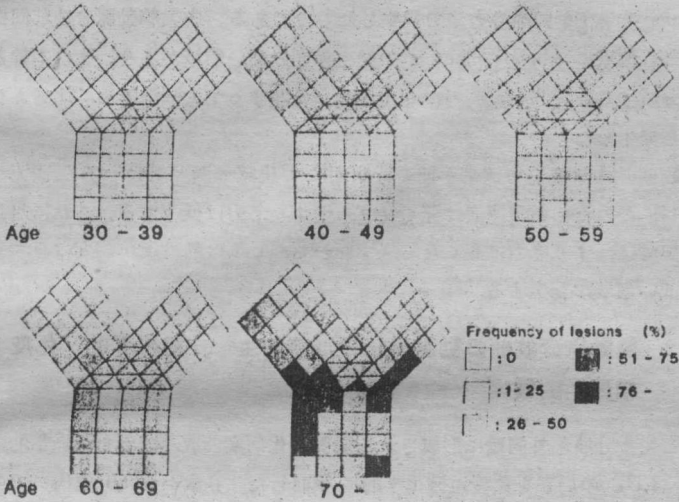


図 1.2 fibrous plaques の各網眼における頻度分布 (中大脳動脈分岐部)

THE RELATION BETWEEN AGE AND FREQUENCY DISTRIBUTION OF FIBROUS PLAQUE IN IC-AC-MC BIFURCATION

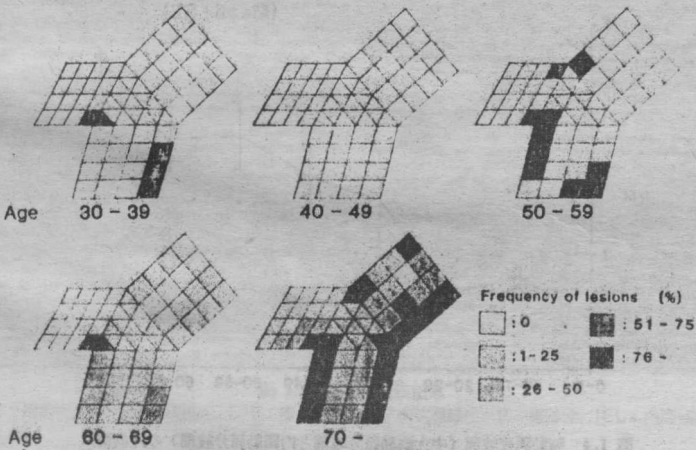


図 1.3 fibrous plaques の各網眼における頻度分布 (内頸動脈分岐部)

#### 4 第1章 血管の構造と病理学的特徴

代においても、分岐部の外側壁と分流部手前の背腹面に fibrous plaques の発生頻度の高い領域が認められた。図 1.3 は、内頸動脈分岐部における fibrous plaques の局在を同様の方法で観察したものである。中大脳動脈分岐部同様、分岐部外側壁に fibrous plaques の発生頻度の高い領域があり、また本幹と鋭角に分岐する前大脳動脈側のほうが鈍角に分岐する中大脳動脈側に比べより早期から発生した。

分岐部の外側壁や分流部手前の背腹面には馬蹄形渦と呼ばれる二次流が発生<sup>9)</sup>し、このため血流速度は遅くなり、壁すり応力は低下する。これに対し、分流部では、すり応力は高くなる。すなわち、ヒトの動脈硬化病変は、すり応力の低い領域に発生する。

### 1.2 脳動脈分岐部の動脈硬化の形態発生——組織学的、免疫組織学的観察——

そこで、分岐部外側壁に形成される動脈硬化病変の成り立ちを組織学的に観察し、LDL の局在を免疫組織化学的に検討した。0歳から80歳代までの脳動脈から中大脳動脈分岐部と内頸動脈分岐部を切り出し、血管の長軸方向のバ

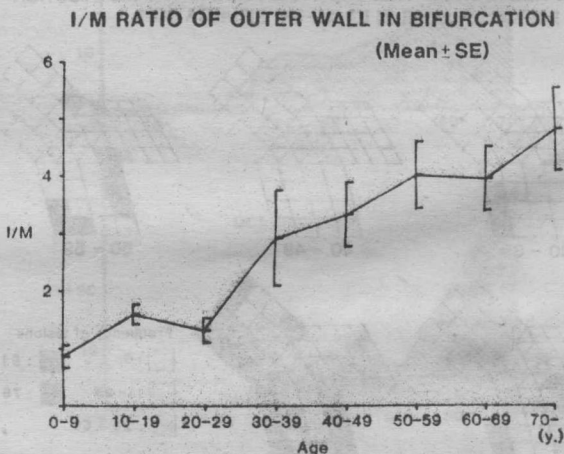


図 1.4 脳動脈分岐部（中大脳動脈分岐部と内頸動脈分岐部）の外側壁における内/中膜比の年代別推移

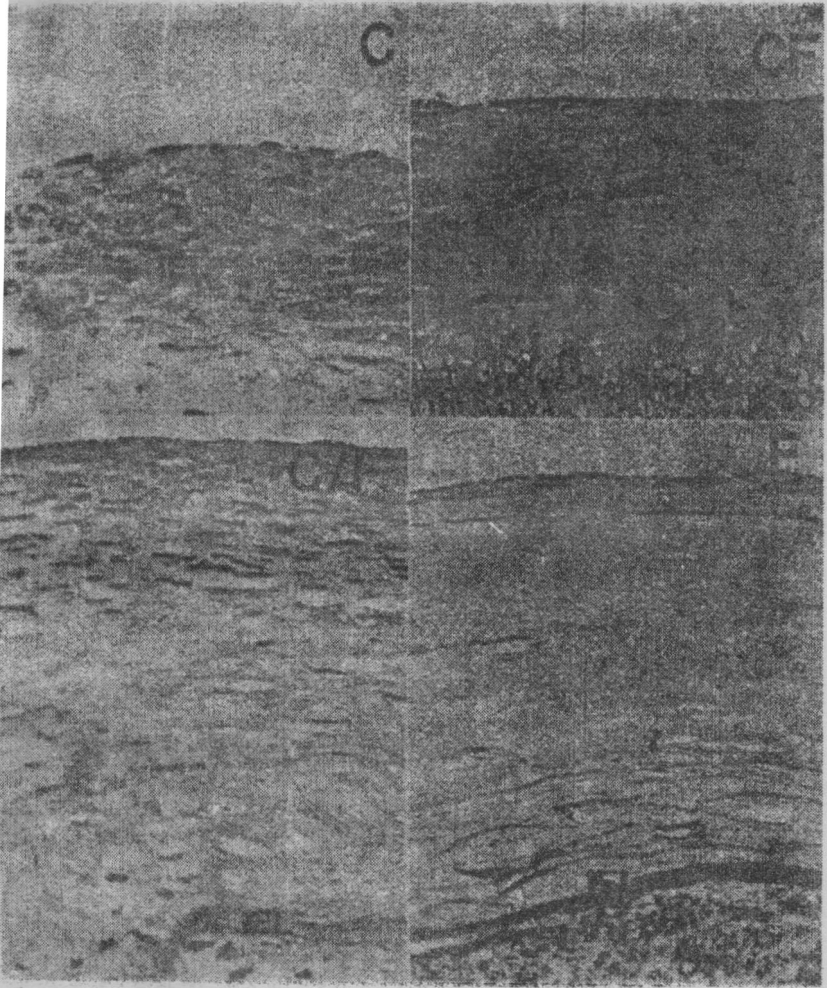


図 1.5 各種の内膜肥厚

C : 細胞性, CF : 細胞線維性, C/F : 層状構造を示す細胞線維性, F : 線維性, IEL : 内弾性板。  
×420

ラフィン切片を作製した。HE 染色，マロリーの膠原線維染色，ワイゲルトの弾性線維染色を行ない，LDL を酵素抗体法（PAP 法）で免疫染色した。

図 1.4 は，分岐部外側壁における内膜と中膜の厚さの比（内/中膜比）の年代別推移をみたものである。分岐部外側壁では，生下時すでに限局性の内膜肥厚があり，20 歳代までは内/中膜比はほぼ横這いの値を示している。しかし，30 歳代以後になると加齢とともに内/中膜比は上昇する。さらに，内膜肥厚の性状を細胞成分に富む細胞性内膜肥厚（C），細胞成分と線維成分が homogeneous に認められる細胞線維性内膜肥厚（CF），細胞成分に富む層と線維成分に富む層とからなる heterogeneous な層状構造を示す細胞線維性内膜肥厚（C/F）および細胞成分に乏しく線維成分に富む線維性内膜肥厚（F）に分類し，その出現頻度分布を年代別に検討した（図 1.5, 1.6）。分岐部外側壁では，0 歳代のほぼ半数に細胞性内膜肥厚があり，この症例は実際には全例新生児であった。30 歳代までは homogeneous な細胞線維性内膜肥厚が主体を占めるが，40 歳を過ぎると層状構造を示す細胞線維性内膜肥厚の占める割合が増加する。これに対し，分岐分流部（内側壁）では，いずれの年代においても細胞成分の乏しい線維性内膜肥厚が主体で，分岐部外側壁に見られるような経年的変化は認められなかった。さらに，内膜における膠原線維の脂肪性膨化は

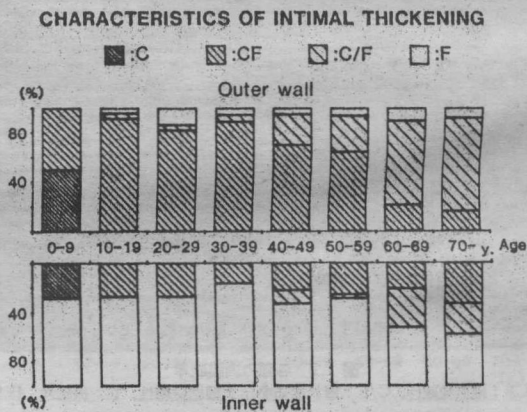


図 1.6 分岐部外側壁と内側壁（分岐分流部）との間での各種内膜肥厚の頻度分布の比較

**FREQUENCY OF FATTY SWELLING OF COLLAGEN FIBER**

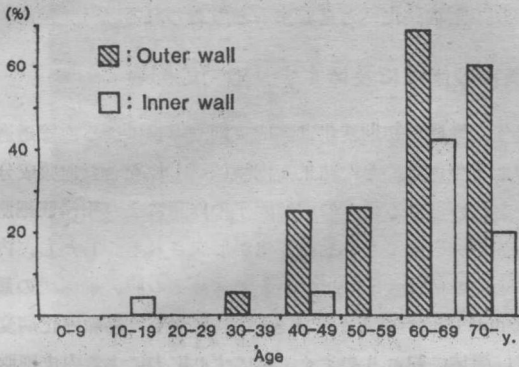


図 1.7 内膜肥厚部における膠原線維の脂肪性膨化の出現頻度分布

**FREQUENCY OF LDL DEPOSITION**

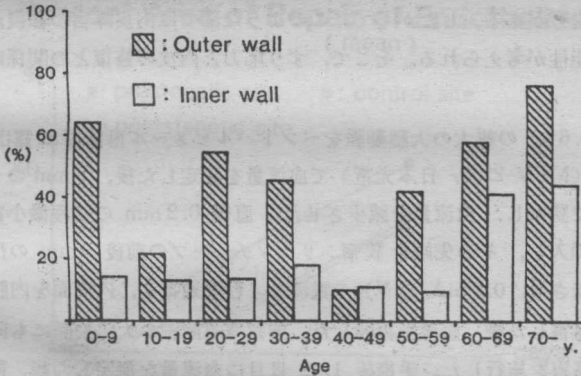


図 1.8 内膜肥厚部における LDL の沈着頻度分布

30~40 歳代から出現し始め、以後加齢とともに上昇し、外側壁のほうが分岐分流部に比べ高い発生頻度を示していた (図 1.7)。LDL の沈着頻度を外側壁と分岐分流部との間で比較すると、LDL は、いずれの年代でも外側壁により高頻度に観察された (図 1.8)。

以上の成績は、分岐部外側壁では内膜平滑筋細胞の増殖と膠原線維の増加が経年的に起こり、動脈硬化の基盤となる細胞線維性内膜肥厚が形成されること

を示している。ここに脂質が沈着し膠原線維をはじめとする細胞間マトリックスの変化が加わり、粥状硬化へと進展すると考えられる。

### 1.3 内皮傷害の修復に及ぼすずり応力の影響

動脈硬化の発生，進展の初期変化は，内皮細胞障害による血管透過性の亢進と抗血栓作用の低下である。その結果，内膜に LDL を含む血漿成分の過剰な浸入と PDGF を始めとする種々の増殖因子の作用により平滑筋細胞の増殖と線維や基質の増加が引き起こされ動脈硬化が形成される。しかし，内皮傷害を引き起こすずり応力の値は  $380 \text{ dyne/cm}^2$  で，ヒトの腹大動脈での最大瞬間ずり応力  $64 \text{ dyne/cm}^2$  に比べはるかに大きい<sup>9)</sup>。しかも，動脈硬化病変は，ずり応力のむしろ低い領域に起こりやすく，単にずり応力による内皮細胞傷害が動脈硬化の初期変化であると考えられるわけにはいかない。一方，内皮細胞の turnover は血管の分岐部やエバンス青の透過性が増加している部で亢進しているという報告<sup>10)</sup>がある。したがって，このような部では内皮障害の修復が遅延している可能性が考えられる。そこで，ずり応力と内皮の修復との関係について検討した。

9.4~16.6 kg の雑犬の大腿動脈をベントバルビタール麻酔下に露出し，電磁血流計 (MFV-2100, 日本光電) で血流量を測定した後，5 mm のシリコンチューブで狭窄し，血流量を減少させた。直径 0.2 mm の陰極微小電極を大腿動脈に挿入し，その先端を狭窄シリコンチューブの前後 5 mm の位置で血管壁に付着させ，0.2 mA (9 V) の電流を 4 秒間通電し，内皮面を内腔側から電氣的に傷害した後，血流を再開した。非狭窄対照側の大腿動脈にも同様の電氣的な内皮傷害を施行した。手術後 1, 2 日目に血流量を測定した後，両側の大腿動脈心側に挿入したカニューレから 200 ml の生理食塩水，続いて 1.4% グルタルアルデヒド-0.1 M リン酸緩衝液を還流し，120~130 mmHg の圧力で加圧固定し，走査電顕で観察した。傷害部面積と修復面積を走査電顕の写真をもとに計測し，修復率 (修復面積/傷害部面積×100%) を算出した。

図 1.9 は，内皮傷害後 2 日目の走査電顕像である。傷害辺縁部は不規則に配列する再生内皮細胞で被覆されていた。しかし，一部は依然内皮下組織が露出し，その部には血小板が粘着していた。修復率を狭窄血管と非狭窄対照側血





図 1.9 術後2日目の内皮傷害部  
一部再生内皮 (RE) に覆われているが、依然内皮下組織が  
露出し、そこには多数の血小板 (P) が付着している。  
×400

### Percent Area of Repair of Endothelium (mean)

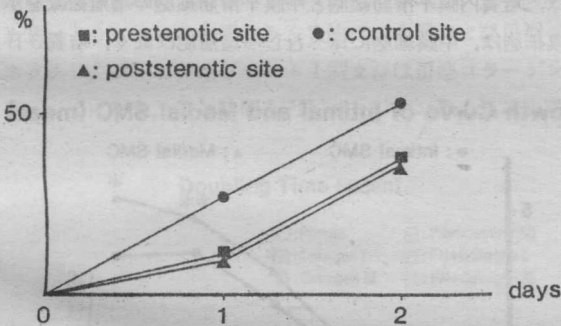


図 1.10 修復率 (修復面積/傷害面積×100) の比較

管の間で比較したのが図 1.10 である。傷害1日後の狭窄前後における修復率の平均は、それぞれ 11.2, 9.23% であった。また、2日目ではそれぞれ 37.1, 35.7% を示し、1日目、2日目いずれにおいても対照側 (1日目: 26.5%, 2日目: 52.7%) に比べ修復率が低下していた。

このことは、血流量の減少による壁張り応力の低下は、内皮細胞傷害の修復を遅延させることを示している。すなわち、低張り応力領域では内皮細胞の修