

血管内皮細胞のずり応力による NO 生成に関する数理モデルの構築

情報科学科 大橋 悠司

指導教員：神山 齊己

1 はじめに

日本人の死因の第二位を占める循環器系疾患の大きな要因の一つに、アテローム性粥状動脈硬化症（以下、動脈硬化）がある。動脈硬化の初期段階では、血管内膜を構成する血管内皮細胞の機能低下が起こる事が知られている。

血管内皮細胞の機能は、血流依存性血管拡張 (FMD: Flow-mediated Dilatation) 検査により評価される。この検査は、血管内膜にずり応力が加わった際の FMD の大きさから、内膜を構成する血管内皮細胞の NO 生成能力を評価するものである。血管内皮細胞のずり応力に対する NO 生成は、細胞内の複数の生理学的機序が相互に組み合わさる事により実現される。そのため、FMD 反応の経時的な変化にはこれらの作用に関する情報が含まれていると考えられる。従って、FMD 反応を理解し、そこに含まれる情報を解析するためには、精密な NO 生成に関するモデルが必要であるといえる。

そこで、本研究では、既存のモデルを改良する事で任意の定常流環境下でのずり応力に対する内皮細胞の NO 生成機能を表現する精密な数理モデルを提案し、実験データと比較評価を行った。

2 内皮細胞の生理学的モデル

内皮細胞のずり応力に対する NO 生成は、図 1 に示すように複数の生理学的な機序により実現され、急性的・慢性的な刺激に対して異なる振る舞いを示す。

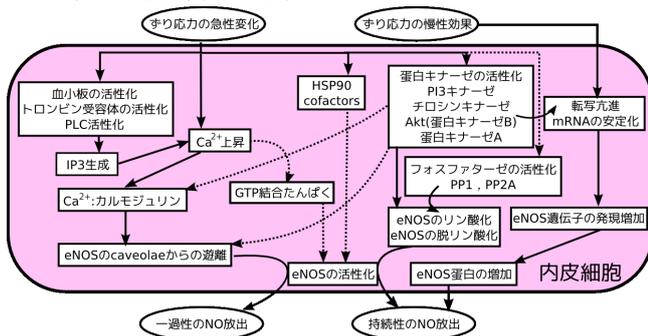


図 1 ずり応力による血管内皮 NO 生成の生理的機序

Koo 等 [1] は、これらの機序を定常流で $10[\text{dyn}/\text{cm}^2]$ が加えられ続けた場合の NO 生成特性を対象にモデル化を行った。しかし、一方で、1) 蓄積量としての NO 濃度を出力する、2) $10[\text{dyn}/\text{cm}^2]$ の定常流刺激しか想定していない、などの問題点を含んでいる。そこで、新たなモデルとして、この 2 点を改善したモデルの構築を行なった。

一過性の NO 生成過程における Ca^{2+} 上昇にはずり応力に対する IP3 生成が深く関与しており、ずり応力に対してこの部分のモデル内パラメータを調整する必要がある。作用するパラメータとしては、IP3 生成速度定数 k_1 及び、トロンピン受容体活性化を示す立ち上がり時定数 τ_I が挙げられる。

3 機械的刺激に対する機序を含む内皮細胞モデル

Andrews 等 [2] により、in-vitro 環境において 4 つのずり応力が定常流で加えられた際の NO 濃度の経時的な変化が観測された。本研究では、この実験データに基づきずり応力ごとに対応する内部パラメータ (k_1 , τ_I) を決定する。

調整により得られた各ずり応力ごとのモデル応答を図 2 の実線で示した。ずり応力ごとに独特な傾向を示す特性について、概ねモデルにより表現できている事が分かる。また、得られたパラメータをプロットしたものを図 3 に示した。ずり応力に対して k_1 は殆ど変化しないが、 τ_I は低いずり応力に対して小さい

値となった。図 2 より τ_I が小さい場合はピーク値に達する時間が早くなり、徐々に減衰していく NO 応答となる。ずり応力が $6[\text{dyn}/\text{sec}^2]$ 以上の場合では τ_I が大きな値を取るため、NO が減衰せずに飽和する応答となる。

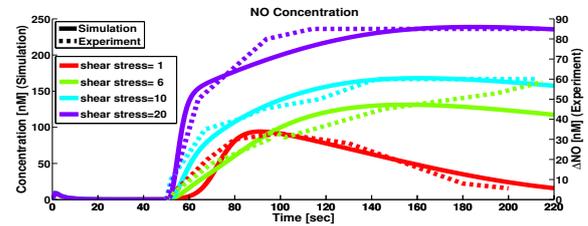


図 2 実験データとモデル応答

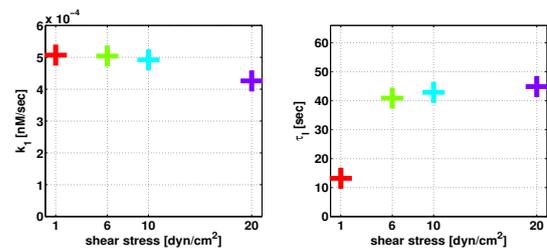


図 3 ずり応力 (shear stress) に対応したモデルパラメータ

Andrews の実験では、内皮細胞に対する NO 生成阻害薬の一つである L-NAME 投薬時の特性も、図 4 の破線で示すように観測されている。モデルの妥当性を検証するため、L-NAME の作用である eNOS の合成阻害現象を再現し、先に決定したパラメータ下において応答が再現可能かを確認した。図 4 はその結果である。実線で示したようにピーク濃度の相対的な関係については概ね再現できているといえる。しかし、立ち上がりの特性については実験データの方がより早くなる傾向を示した。

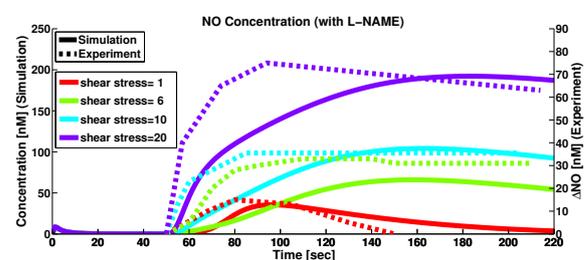


図 4 L-NAME 投薬時の NO 濃度変化

4 まとめ

本研究では、血管内皮細胞の生理学的モデルに対してずり応力に対する機序を組み入れるために、NO 生成の生理的機構に急性的なずり応力に応じて変化するパラメータ k_1 , τ_I を実験データに基づき導いた。そして、これら 2 つのパラメータはずり応力に対して相関を持つことを示し、これらの値を変化させることで、実験により報告されている定常流刺激を加えた場合の NO 生成特性を再現可能であることを確認した。

今後の課題として、L-NAME 等の生理的機序に関する反応に対してのシミュレーションを充実させ、NO 生成特性の、特に時間的特徴をより忠実に再現できるようなモデルの構築を目指すことが挙げられる。

参考文献

- [1] Andrew Koo et al. (2013), Biophysical Journal, Vol.104, 2013, 2295–2306.
- [2] Allison M. Andrews et al. (2010), Nitric Oxide, 23(4), 335–342.