

血管内皮細胞の二次元モデルの構築と解析

情報科学科 小栗 愛弥

指導教員：神山 斉己

1 はじめに

現在の日本は、循環器系疾患が死因の大部分を占めている。血管の内膜に存在する内皮細胞は、血流による刺激（ずり応力）や血圧による伸展張力などの物理的刺激を感知し、一酸化窒素（NO）などの血管作用物質を放出する働きがある。それに伴い、中膜を構成する平滑筋の収縮・弛緩の制御が行われ、血管の緊張度が調整されている。この、血管の収縮・弛緩がうまく行われないことを動脈硬化といい、動脈硬化の初期段階で内皮細胞の機能（内皮機能）が著しく低下することが知られている。そのため、内皮機能を早期に診断することは動脈硬化の早期発見に繋がると言える。先行研究 [1] では、内皮細胞と平滑筋細胞の統合モデルが構築された。しかし、このモデルは細胞の空間的特性が含まれていないため、本研究では、内皮細胞内における物質の流入・動態および空間的特性を考慮した内皮細胞二次元モデルを構築し、物質レベルでのシミュレーションを行う。

2 二次元内皮細胞モデルの構成

Barbee らが提案した二次元内皮細胞モデル [2] は、内皮細胞を長軸が $60\mu\text{m}$ 、短軸が $6\mu\text{m}$ の二次元楕円とみなす。IP₃、カルシウムストア (Ca_s)、細胞内カルシウム (Ca_c)、カルシウムバッファ (Ca_B) の流動は式 (1) の二次元拡散方程式で表される。

$$\frac{\partial[S]}{\partial t} = D_s \left(\frac{\partial^2[S]}{\partial x^2} + \frac{\partial^2[S]}{\partial y^2} \right) + R_s \quad (1)$$

[S] はそれぞれの物質の濃度 (IP₃, Ca_s, Ca_c, Ca_B)、D_s はそれぞれの S に対する拡散定数、R_s はそれぞれの反応項である。図 1 は、内皮細胞が NO を放出するまでのメカニズムを図示したものである。内皮細胞に急性的なずり応力が加わり、細胞表面のカベオラから放出された ATP は G タンパク質共役受容体 (GPCR) を活性化する。それにより IP₃ が生成され、その反応項は次の式 (3) で示される。

$$R_{\text{IP}_3} = k_1 \frac{\phi}{\phi + K_c} \frac{[\text{Ca}_c]}{[\text{Ca}_c] + K_1} - k_2 [\text{IP}_3] \quad (2)$$

$$(3) \quad \text{参考文献}$$

生成された IP₃ は、IP₃ 受容体 (IP₃R) に結合し、これにより小胞体から細胞内に Ca²⁺ が放出される。小胞体からの Ca²⁺ 放出は、容量性カルシウムイオンチャンネル (CCE チャンネル) からの

Ca²⁺ の流入を促す。Cas の反応項は、式 (5) のような IP₃R と筋小胞体小胞体 Ca²⁺-ATPase (SERCA) を介した流束で表される。V_{cs} は細胞と小胞体の体積比である。

$$R_{\text{Ca}_s} = (J_{\text{SERCA}} - J_{\text{IP}_3\text{R}}) - V_{cs} \quad (4)$$

$$(5)$$

また、Ca_c は次の式 (6), (7) で表される。

$$R_{\text{Ca}_B} = k_{on}[\text{Ca}_c](B_T - [\text{Ca}_B]) - k_{off}[\text{Ca}_B] \quad (6)$$

$$R_{\text{Ca}_c} = (-J_{\text{SERCA}} + J_{\text{IP}_3\text{R}}) - R_{\text{Ca}_B} \quad (7)$$

これらの Ca²⁺ とカルモジュリンの複合体が形成され、eNOS が活性化することにより NO が生成される。

3 二次元モデルシミュレーション

内皮細胞膜に存在する CCE チャンネルからの Ca²⁺ 流入による、細胞内での Ca²⁺ 動態を観察することを目的としている。シミュレーションにあたっては図 2 に示すような長軸 $60\mu\text{m}$ 、短軸 $6\mu\text{m}$ を作成した。この楕円形内における Ca_c 濃度変化を観察する。

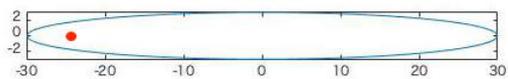


図 2 内皮細胞楕円形モデル

4 まとめ

本研究では、内皮細胞内におけるカルシウムイオンの動態シミュレーションを行う。今後は、CCE チャンネルからの Ca²⁺ 流入による細胞内での Ca_c 動態の観察、ずり応力の変化にも対応させることや、内皮細胞に存在するチャンネルを局在させ、より再現性の高い血管内皮細胞モデルを構築し、平滑筋細胞モデルと統合させることが課題である。

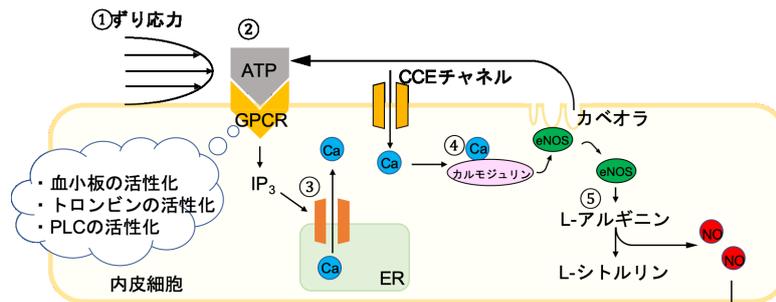


図 1 内皮細胞の物質動態

[1] 塚本 白, 平成 30 年度修士論文 (2019)

[2] A. Barbee et al.

Cellular and Molecular Bioengineering, Vol. 11, No. 2, April 2018 (© 2018)pp. 143 - 155