

Physical Properties of Resistance Vessel Wall and Blood in Peripheral Flow Regulation

（末梢血流調節に於ける抵抗血管壁及び血液の物理的特性）

学位論文内容の要旨

末梢血流調節は、心拍出量と全血流量を一定に保ちながら、血流量の増加（ホメオスタシスの維持）を要求する組織に末梢血管抵抗を変えて、血流量の再分配を行うという重要な役割を果たしている。このような末梢血流調節機構は、主に、抵抗血管（小動脈と細動脈）壁に豊富に分布する血管平滑筋の伸張刺激に対する能動的な筋原性収縮反応（myogenic mechanism）と血中の組織代謝産物（アデノシン等）による弛緩反応（metabolic mechanism）に基づく血管内径の調節であり、これらの機構は、更に局所性の神経支配、壁ズリ応力、内皮由来因子等による微調節を受けることにより、末梢血流量及び毛細管血圧をほぼ一定に維持している。しかし、壁構成要素（エラスチン及びコラーゲン繊維）の力学的性質、血液の非ニュートン性と血流の流体力学的性質が末梢血流調節に直接的な影響を及ぼしていることは明らかであり、末梢血流調節を壁構成要素、血流及び血液の物理的性質と関係づけて検討することは血管変性、循環障害、毛細血管床での水の移動を解明する上にきわめて重要である。末梢血管系は μm オーダの微視的領域で神経支配が密に分布する動的計測のきわめて難しい部位にあり、このような部位では脈管系の形態変化が認められてもその機能的変化とそのメカニズムを解明するには、実験及び理論的に限界がある。従ってこのような部位では実験と理論が互いに補い合うような方法で研究を進めて行く必要がある。本研究は、犬の小腸腸間膜組織で測定した圧-流量関係の実験データを基に細動脈血管壁及び微小循環系の基本構造に基づく簡単な力学モデルの導入を行い、末梢血流調節に及ぼす細動脈筋原性反応、細動脈血管運動（vasomotion）、及び静脈圧上昇の効果についての実験及び理論的検討を行った。更に、末梢血流は血液の非ニュートン性、すなわち、管壁に添ったプラズマ層の存在と血球の栓流形成に強く依存することから、血液の非ニュートン流体モデルとして Modified Hershel-Bulkley モデルを導入することにより、末梢血流及び速度分布に及ぼす血液の非ニュートン性の効果を定常流と拍動流について理論的に検討した。その結果、以下に示すような研究成果が得られた。

・本研究は、全8章から構成されている。

第1章は、序論であり、末梢血流調節に関する従来の研究とそれらの問題点を明らかにしつつ本研究の意義と目的について述べている。

第2章では、末梢循環系の圧-流量関係に及ぼす抵抗血管壁の力学的挙動を検討するために、中枢性交感神経支配を切除した犬の小腸腸間膜組織を用い最初は静脈圧一定の下で、次に静脈を閉鎖した状態で細動脈圧のステップ状上昇及び下降に伴う圧-流量関係の測定を行った。更に、拍動圧の伝播、静脈圧の上昇の筋原性反応に及ぼす効果について実験的検討がなされた。その結果、細動脈筋原性反応には静脈圧の上昇及び拍動圧の周期的伸張刺激により亢進がみられて、末梢血流調節に筋原性反応の動的成分と静脈圧の上昇で引き起こされた局所性の静・動脈神経反射が重要な役割を果たしていることが示された。

第3章では、末梢血流を管壁のプラズマ層と非ニュートン流体の中心部からなる2相流であると仮定することにより定常流と拍動流による細動脈血流の速度分布、血流量、ズリ応力、降伏面の大きさが Modified Hershel-Bulkley モデルを基に理論的に検討してある。その結果、末梢血流は管壁のプラズマ層の存在で見かけのニュートン流体的挙動をすることが認められた。特に、拍動流に及ぼす血液の非ニュートン効果については、拍動流の平均血流量は降伏値の大きさに拘らず定常流の血流量に比べ大きかったが、プラズマ層の厚さが増加するに伴いその差は減少した。

第4章では、毛細血管における間欠流の原因で、細動脈筋原性反応の亢進で生ずる細動脈 vasomotion の毛細血管床の水の移動に及ぼす効果が、毛細血管壁の two-pore 理論を考慮した Starling 仮説の拡張式を誘導することにより、一般化された微小循環系力学モデルを基に理論的に検討してある。その結果、vasomotion は毛細血管での水の移動を高めるよう作用すると同時に、急性の動脈圧上昇に対しては、水の流出量及び組織圧の増加を抑制し生体における恒常性（ホメオスタシス）の維持に寄与していることが示された。また、静脈圧上昇に伴う生体での浮腫抑制効果は large pore を通過する蛋白質分子の反射係数の増加によると考察された。

第5章では、末梢血流調節に及ぼす抵抗血管壁の力学的性質の効果を検討するために末梢血管系を一本の円筒管で近似し、細動脈壁の機能的構造に基づく数学モデルの導入を行った。Osol-Halpern による圧-血管径実験データと数学モデルの比較検討を行った後、筋原性血流調節下における細動脈壁の力学的挙動が圧-流量、圧-血流抵抗、圧-血管径、圧-壁張力、圧-壁弾性率に関して理論的に検討してある。

第6章では、第5章に示した数学モデルを基に抵抗血管壁の四要素力学モデルを導入することにより、第2章で得られた圧-流量実験データの解析がなされている。その結果、血流調節下で

の壁弾性率は、圧の上昇に伴い著しく増加し、壁張力は対数的増加を、また血管径は指数関数的減少を示した。また、autoregulation の下限圧及び上限圧が壁構成要素の弾性率と筋原性活動張力に強く依存することが示された。

第7章では、動脈圧の変化に対して末梢血流量がほぼ一定に維持される、autoregulation の上限圧及び下限圧に及ぼす抵抗血管壁の力学的性質の効果が壁構成要素との関係で検討してある。その結果、下限圧はエラスチン弾性繊維及び平滑筋繊維の弾性率の増加に伴い血圧の高い側に移動したが、上限圧はコラーゲン繊維の弾性率の増加に伴い、逆に血圧の低い側に移動して、血圧上昇に伴う血管破壊から血管壁を保護する傾向が認められた。これより、autoregulation の上限圧の高血圧側への移動に、中枢性交感神経支配が関係していると考察された。

第8章は本論文の結論である。本研究で得られた主要な新知見と成果をまとめ、その展望が述べてある。

学位論文審査の要旨

主査	教授	朝倉利光
副査	教授	栃内香次
副査	教授	武笠幸一
副査	教授	勇田敏夫
副査	教授	林 紘三郎

生命を維持するシステムとしての生体の構造、形態と力学物性、力学的機能を体系的に把握しようとする試みは未開拓の分野で、今後の発展が待たれている。本論文は、犬の小腸腸間膜組織で測定した血圧－流量実験データを基に細動脈（抵抗血管）壁及び微小循環系の力学モデル、更には、末梢血流の非ニュートン流体モデルの導入を行うことにより、循環システムの血流調節機構に及ぼす細動脈壁及び血管の物理的特性について実験及び理論的検討を行ったものである。

第1章は、序論であり、末梢血流調節に関する従来の研究とそれらの問題点を明らかにしつつ本研究の意義と目的について述べている。

第2章では、末梢循環系の血圧－流量関係に及ぼす抵抗血管壁の力学的挙動を検討するために、中枢性交感神経支配を切除した犬の小腸腸間膜組織を用いて筋原性反応に及ぼす静脈圧と拍動圧の効果が実験的に検討された。その結果、細動脈筋原性反応には静脈圧の上昇及び拍動圧の

、周期的伸張刺激による亢進がみられ、末梢血流調節に筋原性反応の動的成分と静脈圧の上昇で引き起こされた局所性の静・動脈神経反射が重要な役割を果たしていることが示された。

第3章では、末梢血流を管壁のプラズマ層と非ニュートン流体の中心部からなる2相流であると仮定することにより、定常流と拍動流による細動脈血流の速度分布、血流量、ズリ応力、降伏面の大きさが Modified Hershel-Bulkley モデルを基に理論的に検討してある。その結果、末梢血流は管壁のプラズマ層の存在で見かけのニュートン流体的挙動をすることが認められた。特に、拍動流に及ぼす血液の非ニュートン効果については、拍動流の平均血流量は降伏値の大きさに拘らず定常流の血流量に比べ大きかったが、プラズマ層の厚さが増加するに伴いその差は減少した。

第4章では、毛細血管における間欠流の原因である、細動脈筋原性反応の亢進で生じた細動脈血管運動の毛細血管での水の移動に及ぼす効果が、毛細血管壁の two-pore 理論を考慮したスターリング仮説の拡張式を導入することにより、一般化された微小循環系の力学モデルを基に理論的に検討してある。その結果、細動脈血管運動は毛細血管での水の移動を高める作用があると同時に、急性の動脈圧上昇に対しては、水の流出量及び組織圧の増加を抑制し生体における恒常性（ホメオスタシス）の維持に寄与していることが示された。

第5章では、末梢血流調節に及ぼす抵抗血管壁の力学的性質の効果を検討するために末梢血管系を一本の円筒管で近似し、細動脈壁の機能的構造に基づく数学モデルの導入を行った。Osol-Halpern による血圧－血管径実験データと数学モデルの比較検討を行った後、筋原性血流調節下における細動脈壁の力学的挙動が血圧－血流量、血圧－血流抵抗、血圧－血管径、血圧－壁張力、血圧－壁弾性率に関して理論的に検討してある。

第6章では、第5章に示した数学モデルを基に抵抗血管壁の四要素力学モデルを導入することにより、第2章で得られた血圧－流量実験データの解析がなされている。その結果、血流調節下での壁弾性率は血圧の上昇に伴い増加して壁張力は対数的増加を、血管径は指数関数的減少を示した。また、血流の自己調節の下限圧及び上限圧が壁構成要素の弾性率と筋原性活動張力の発生に依存することが示された。

第7章では、血流の自己調節の上限圧及び下限圧に及ぼす抵抗血管壁の力学的性質の効果が壁構成要素との関係で検討してある。その結果、下限圧はエラスチン弾性線維及び平滑筋線維の弾性率の増加に伴い高血圧側へと移動したが、上限圧は血管平滑筋の活動張力の値に依存した。これより、血流の自己調節の上限圧の高血圧側への移動には、中枢性交感神経支配が関係していると考察された。

第8章は本論文の結論である。本研究で得られた主要な新知見と成果をまとめ、その展望が述

べてある。

これを要するに、著者は、微小循環系の末梢血流調節機構に及ぼす細動脈壁及び血液の非ニュートン性の効果について、物理的立場から実験並びに理論的に詳細かつ論理的に解析を行ったもので、その生理的かつ機能的合理性に関する新知見は、生体電子工学、システム工学並びに生理工学の進歩に寄与すところ大なるものがある。

よって、著者は博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。