

動脈硬化の成り立ちと血流

吉田 洋二, 山根 徹, 岡野 光志, 王 速

動脈硬化は、動脈壁に一樣に生ずる疾患でなく、好発部位を有する。換言すれば、血管壁には動脈硬化が生じやすい部と起こりにくい場所がある。前者は血流によるずり応力が平均的に低く、後者は高い部位である。低いずり応力にさらされている内皮細胞は、glycocalyx が薄く、透過性が高い(ウサギ)。Stress fiber, 内皮下基底膜の発達が悪い(ウサギ, ヒト)。高いずり応力下の内膜には若年時よりコラーゲンが増し、その間の筋細胞は収縮型であったが、低ずり応力下の内膜は基質に富み、筋細胞は合成型であった(ヒト)。細胞培養により高ずり応力にさらされた内皮細胞は、筋細胞のIII型コラーゲン合成を刺激し、III型コラーゲンは筋細胞の表現型を合成型から収縮型に変え、増殖も抑制することを確認した。

キーワード：動脈硬化, ずり応力, 内皮細胞の透過性, 内膜筋細胞の表現型

はじめに

動脈硬化は、動脈に一樣に瀰慢性に生ずるのでなく、すくなくとも初期においては好発部位が明らかである。それはヒトにおいては血管分岐部の近位側側壁や彎曲部の内弯側遠位壁に生じやすい¹⁾。この動脈硬化の局在性は大動脈^{2,3)}のみならず、脳動脈⁴⁾、頸動脈⁵⁾、冠状動脈⁶⁾などでも知られている。これらの部位の局所血流は剥離し、淀み、逆流し、多方向性の流れを形成しているの、粥状硬化の発生には、血流の淀み、多方向性に作用するずり応力、すなわち平均的に低いずり応力などの因子が関与していると考えられている。

動脈硬化は健康な血管に忽然と生ずるのでなく、細胞・線維性内膜肥厚がまず形成され(図1)、それを基盤として発生する。この内膜肥厚は平滑筋細胞の増殖と、筋細胞が産生した結合織の増生によって形成され、ここに脂質が沈着して粥状硬化となる。細胞・線維性肥厚や粥状硬化がなぜ低ずり応力領域に起こりやすいかを考察してみたい。

1. ヒト腹大動脈と下腸間膜動脈分岐部における観察

山梨県中巨摩郡玉穂町山梨医科大学病理学講座第1教室

(受付：1991年9月24日)

ヒトの腹大動脈におけるピーク血流速度時の Reynolds 数は1,000程度で、平均速度下のそれは数100であると推定され、われわれが研究対象として選んだ下腸間膜動脈分岐部での安静時 Reynolds 数は200~300と期待される³⁾。この程度の低い Reynolds 数では、たとえ流れの乱れが起こっても局所的であって、流れの場は全体的に層流である。そのため下腸間膜動脈(IMA)分岐部付近の血流波形は上位血管分岐部によって作られる波形の影響を受けないと考えられる。したがって IMA 分岐部は、flow divider や側壁に作用

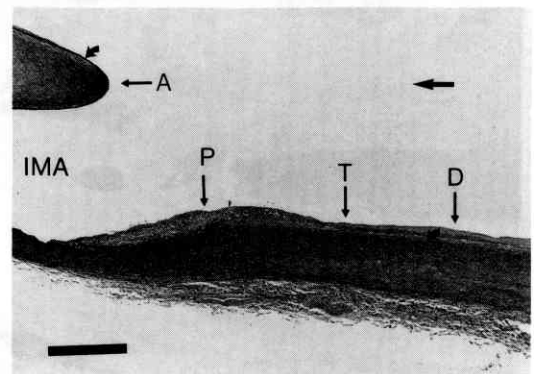


図1 20才男子の大動脈・下腸間膜動脈(IMA)分岐部。A：分岐部先端，D：瀰慢性内膜肥厚，P：近位側壁，T：DP移行部，長矢印：血流の方向，短矢印：内弾性板。スケール：1 mm。Pの内膜肥厚が最も強いことに注意。Aには内膜肥厚はほとんどない。エラスチカ・マッソン染色。

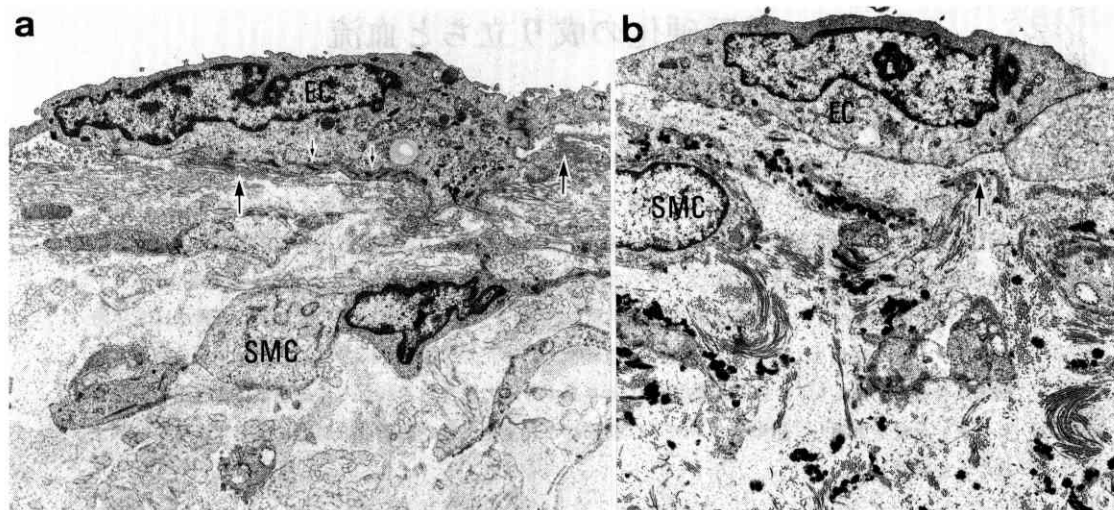


図2 生後3カ月男子のIMA分岐部. a: 先端部内膜(ウラン鉛染色), b: 側壁内膜(タンニン酸染色). EC: 内皮細胞, SMC: 筋細胞, a, bの筋細胞はともに合成型である. 小矢印: 内皮細胞内 stress fiber, 大矢印: 内皮下基底膜, 1,900倍

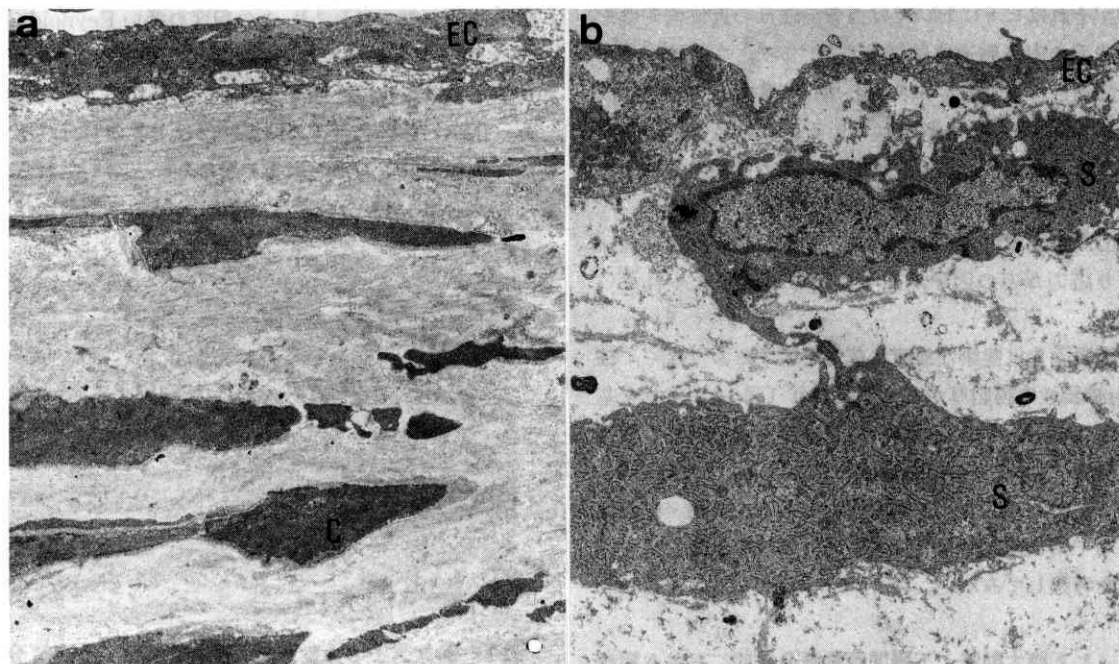


図3 25才女子のIMA分岐部. a: 先端内膜, b: 側壁内膜. 先端内膜の筋細胞はミオフィラメントに富み(収縮型, C), 側壁筋細胞は粗面小胞体に富む(合成型, S), EC: 内皮細胞, ウラン鉛染色, 3,500倍

する血流の力学的因子とそれぞれの壁の反応を対比して考えるのに好都合である。分岐部付近の流れを層流と仮定した場合、flow dividerの先端近くには一方向性の高いずり応力が作用し、近位側壁には、多方向性に働く乱流性のずり応力が作用していると考えられる。

flow dividerの先端と側壁における内膜肥厚の最大値をそれぞれA、Lとすると、新生児期においてはA/Lは1より大きいが、2カ月以後、急速に側壁の肥厚が増し、A/Lは1に近づく。10才代にはA/Lは完全に逆転して約1/2となり、以後AおよびLの平均値はともに経年的に増加するが、常に側壁の内膜肥厚は先端のそれを上回っていた⁷⁾。

3カ月の乳児において、先端と側壁の内膜を電顕的に検討すると、先端では内皮細胞内基底側に stress fiberが発達し、内皮下の基底膜および基底膜様物質の線維層は厚く発達し、エラスチンの形成も著明であったが、側壁では内皮下基底膜線維の発達が貧弱で、ところどころに塊状に見られるに過ぎなかった。基質は豊富であった(図2)。先端、側壁の内膜筋細胞はともに合成型(後述)を示していた。

10才代の先端内膜には膠原線維の増加が始まる。しかし平滑筋は依然両者とも合成型であった。側壁の内皮下には微細顆粒状絮状物質(内皮細胞の透過性亢進による血漿成分)が貯溜し、血液細胞が認められ、内膜平滑筋細胞には粗面小胞体やミトコンドリアが多く、合成型を示していた。内皮細胞にも粗面小胞体やミトコンドリアが多い。

20才ないし30才代になると、先端と側壁の内膜の組織学的所見はきわめて大きく変化する。先端内膜においてはコラーゲン線維が著明に増加し、その中に包埋された平滑筋細胞は収縮型(後述)を示していた(図3)。一方、側壁においては内皮細胞間接合部の接着がゆるく、ところどころで間隙を生じ、内皮下基底膜はきわめて貧弱で連続した基底膜、基底膜様物質は認められず、そのため内皮細胞と内皮下組織との接着はきわめて弱いように見える。内膜表層は浮腫性で酸性ムコ多糖に富み、内膜に存在する筋細胞は合成型であった(図3)。筋細胞周囲の基底膜も乏しい。

30代以降になると、側壁の内皮はしばしば剥離し、血小板の粘着、凝集を生じていた。内膜表層の浮腫の頻度が増し、ときに出血し、単球やリンパ球の浸潤も

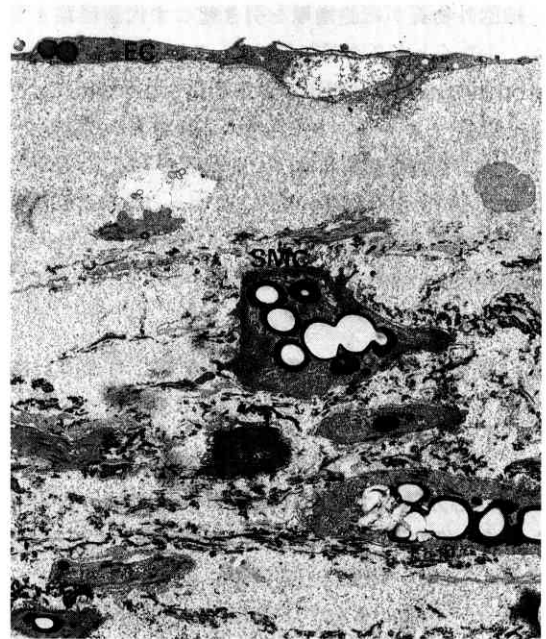


図4 51才男子のIMA分岐部の側壁内膜・内皮下の基底膜は貧弱で、内皮(EC)と内皮下組織の結合は弱い。内膜筋細胞(SMC)は合成型でlipid dropletを有する。ウラン・鉛染色、3,200倍

見られるようになった。合成型平滑筋細胞内にlipid dropletも増加した(図4)。30才以降の同分岐部の先端には相変わらず膠原線維や弾性線維が多く、粥状硬化が形成されることはまれであった。

収縮型平滑筋細胞の典型的な形は成熟した動物の中膜に見られ、細胞質はミオフィラメントに富み、粗面小胞体やミトコンドリアが少ない。そしてその機能は収縮で、増殖能や蛋白合成能は低いとされている。一方、合成型平滑筋細胞は、損傷後の再生期中膜、増殖期の内膜などに存在し^{8,9)}、細胞質は粗面小胞体やミトコンドリアに富み、ミオフィラメントは少ない。そして成長因子の受容体を持ち、成長因子の刺激を受け、DNA合成を行い、分裂し、成長因子や結合繊維蛋白を合成する。脂質貪食能も有し、LDLの分解が低く、細胞内にコレステロールエステルが貯溜し、細胞は泡沫化する¹⁰⁻¹²⁾。この両者は移行するが、動脈硬化の成り立ちに主役を演じているのは後者である。

平滑筋細胞の表現型をin vitroで合成型から収縮型に変化させる因子は複数存在する。われわれの実験を含めて明らかになっているものは、ヘパリン、TGF- β 、interferon、cAMPやIII型コラーゲンなどである。

細胞外物質が細胞増殖を引き起こす代謝経路として、少なくとも2つが知られている。すなわち1つは protein kinase C (PKC) が活性化される経路で、他は cAMP とカルシウム依存性の経路である。最近ヘパリンによる増殖抑制作用は、細胞内の PKC の抑制によることが明らかにされた¹³⁾。またヘパリンは細胞増殖に必須の細胞外マトリックス成分である thrombospondin と細胞との結合を阻止するともいわれている¹⁴⁾。

2. 高ずり応力領域に動脈硬化が起こりにくい機序

ヒトの下腸間膜動脈分岐部先端の電顕的所見から、高ずり応力領域では内皮細胞に stress fiber が発達し、内皮細胞と内皮下組織との接着が増しているように見えること、内皮下(内膜)にコラーゲンが増え、コラーゲン間に存在する筋細胞の形態が収縮型で DNA 合成が抑制されていることが考えられた。そこで、まず高ずり応力下の動脈壁にコラーゲンが増加し、それが筋細胞の形態や増殖動態を変化させるかどうかを検討した。

フローチャンパー内にブタ大動脈内皮細胞を培養したカバースリップを置き、培養液(0.1%ウサギ乏リボ蛋白血清加 DME)を循環させ、10 dynes/cm²の層流性定常性ずり応力を、一方向に2, 4, 8, 12, 24時間負荷した。負荷後の培養液を conditioned medium とし、これを別に培養したブタ大動脈中膜平滑筋細胞に24時間作用させ、筋細胞のコラーゲン合成能を³H-proline を用いて測定した。また合成されたコラーゲンの種類を SDS-PAGE で同定した。10 dynes/cm²のずり応力を2~8時間内皮細胞に作用させた場合、その conditioned medium は平滑筋細胞のコラーゲンの産生を増加させた。ずり応力の作用時間を8時間まで長くすると、それに応じてコラーゲンの産生量、特にIII型コラーゲンの割合が増加した。

ウシ皮下組織より調製したI型コラーゲン、III型を混ざるI型コラーゲンゲル上にウサギ内膜平滑筋細胞を培養し、その形態の変化と増殖性を検討した¹⁵⁾。

内膜細胞をI型コラーゲン上に播いた場合、対照すなわちプラスチックディッシュ上に直接播いた場合と同様に細胞は合成型を示し、両者は大差なく増殖したが、III型コラーゲンを含むゲル上に播いた場合は、

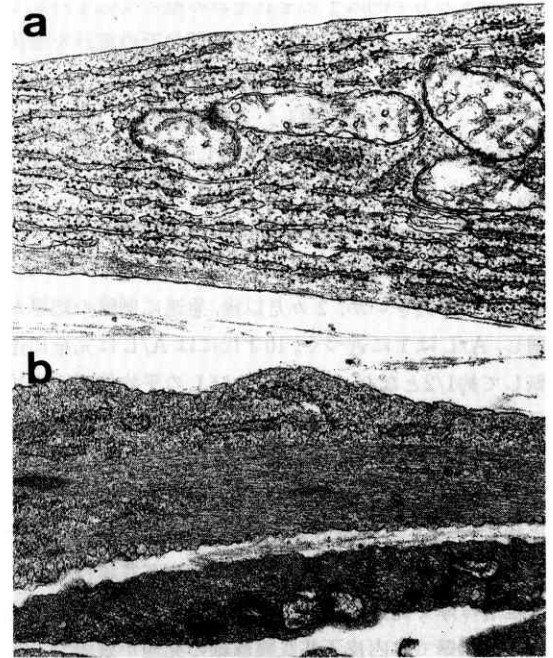


図5 a: ウサギ大動脈内膜筋細胞をプラスチックディッシュ上に培養し、10日目の電顕像。b: 同細胞をIII型コラーゲンを含むゲル上で培養、10日目。細胞内に actin filament が著しく増加、収縮型。ウラン鉛染色。a, bともに15,500倍

細胞内に microfilament が増え、収縮型となった(図5)。

III型コラーゲン上で培養し、DNA合成が抑制された細胞を再びプラスチックディッシュ上で培養すると、増殖性は回復し、その抑制がIII型コラーゲンによることが明らかになった。すなわち細胞が合成型から収縮型へと変化するに伴い、細胞の³H-thymidineの取り込みも減少した。この変化の mechanism は不詳であるが、III型コラーゲンゲル上に細胞を播いた場合、細胞内 cAMP 量が増加するので⁶⁾、cAMP が messenger として働いている可能性がある。ちなみに dibutyryl cAMP を培養液に加えると、筋細胞は収縮型となり、DNA合成は低下した⁹⁾。

3. ウサギの大動脈における脂質沈着

脂質沈着とずり応力との関係を明確にするために、ウサギに高脂肪食を投与して大動脈への脂質沈着部位と局所的な流れのパターンを検討した。脂質沈着は上

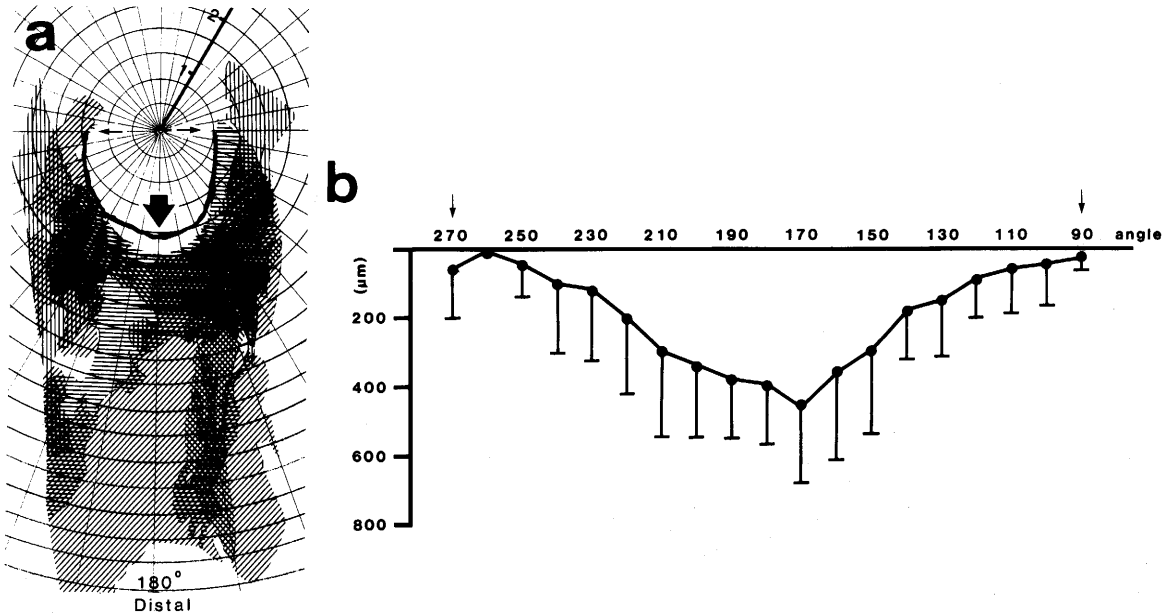


図6 a : 高脂肪食投与2週間のウサギの腕頭動脈分岐部の脂質沈着部位, 5羽分の合成図, 太矢印: 血流の方向を示し, 同時に flow divider 先端を示す. 小矢印: leading edge の90°, 270°方向を示す.
 b : leading edge 先端より脂質沈着近位端までの距離の平均値, a の極座標を平面上に展開, 小矢印は a の小矢印に相当する部位.

行大動脈, 大動脈弓部の大血管分岐部, 肋間動脈分岐部などに生じていたが, ヒトの沈着部位と異なり, 分岐部の flow divider に認められた。従来, flow divider は一様に高ずり応力にさらされていると考えられてきたので, 多くの研究者はウサギでは高ずり応力が脂質沈着の原因であると考えていた。しかし flow divider における脂質沈着の部位を高脂肪食投与後2週目の動物の腕頭動脈や鎖骨下動脈で詳細に観察すると, 脂質沈着は flow divider に一様に生ずるのではなく, leading edge の下流 (apex より約400μm から幅約1 mm) に帯状または蝶形に生ずることが明らかになった (図6)。Flow divider の先端や leading dege には脂質沈着は生じなかったため, ここを対照として脂質沈着と内皮細胞の形態の相関を, 走査電顕で検討した。先端 (stagnation point) の内皮細胞は円形に近く, その下流の leading edge ではきわめて長い紡錘形で, その長軸は血管軸と平行であった。これに対し, leading edge のすぐ下流の脂質沈着部位 (shoulder と名付けた) の

内皮細胞は楕円形であって, 個々の細胞の長軸の方向はばらつきが大きく, 血管の軸とは一致していなかった。

正常食を投与したウサギにおいても, flow divider 各部位の内皮細胞の走査電顕的な形態 (shape index) は高脂血症動物のそれと全く同様であった (図7)。内皮細胞の形態は細胞に加わるずり応力の向きと大きさをよく反映することは in vitro で確かめられている¹⁶⁾。すなわちずり応力の低いところ, 乱流性であっても平均的ずり応力の低いところでは, 細胞は丸く, 層流性の高いずり応力が一定方向に加わる領域では細胞はずり応力の加わる方向に平行に細長くなることが知られている。

したがって in vivo においても内皮細胞の形態と配列の方向から逆に局所に加わるずり応力の向きと性質をある程度判断することが出来る。そこでずり応力と脂質沈着との関連を検討してみると, ①先端の stagnation point のようにずり応力が理論的に0であるよ

うなところや②層流性のずり応力が一定方向に働いている領域には脂質沈着は起こり難く、③ずり応力のやや低い、または作用する方向が一定でなく平均的ずり

応力の低い領域には、脂質沈着が生じやすいように考えられた。すなわち、ウサギにおいてもヒトと同様に低いずり応力の加わる領域に脂質沈着が生ずることが明らかになり、従来の動物における高ずり応力説は誤りであることが考えられた。そこでそれをさらに確認するために、局所の流れの模様を実験的に確認することにした。

4. ウサギ大動脈弓部における血流

成熟ウサギ(体重2.5 kg)の大動脈起始部から胸部大動脈を摘出後、枝を結紮して2.5%グルタルアルデヒドで加圧固定(100 mmHg)した。大動脈とその枝を生体内と同様な空間的關係になるように金属製支持具に固定し、脱水後サリチル酸メチルに浸漬、透徹した。この透徹血管内にポリスチレン粒子(径 $10\sim 120\mu\text{m}$)を浮遊させたサリチル酸メチルを定常流として流し、血管内における粒子の動きを超高速度ビデオカメラで撮影し、1コマ1コマ粒子をトレースした。腕頭動脈の分岐部について、流れの状態を述べると、分岐部分流部先端に衝突した流れは、その leading edge で大動脈腔内の流れと腕頭動脈の流れに2分され、leading edge 上では速くて乱れない流れを作る。そのため leading edge 上の内皮細胞には一方向性の比較的高いずり応力が加わっていることが期待された。leading edge のすぐ下流の脂質沈着部の大動脈壁は外方に軽く弧を描いて彎曲しているため、leading edge を走りおいた流れは壁より離れ、先端より約 $200\sim 1000\mu\text{m}$

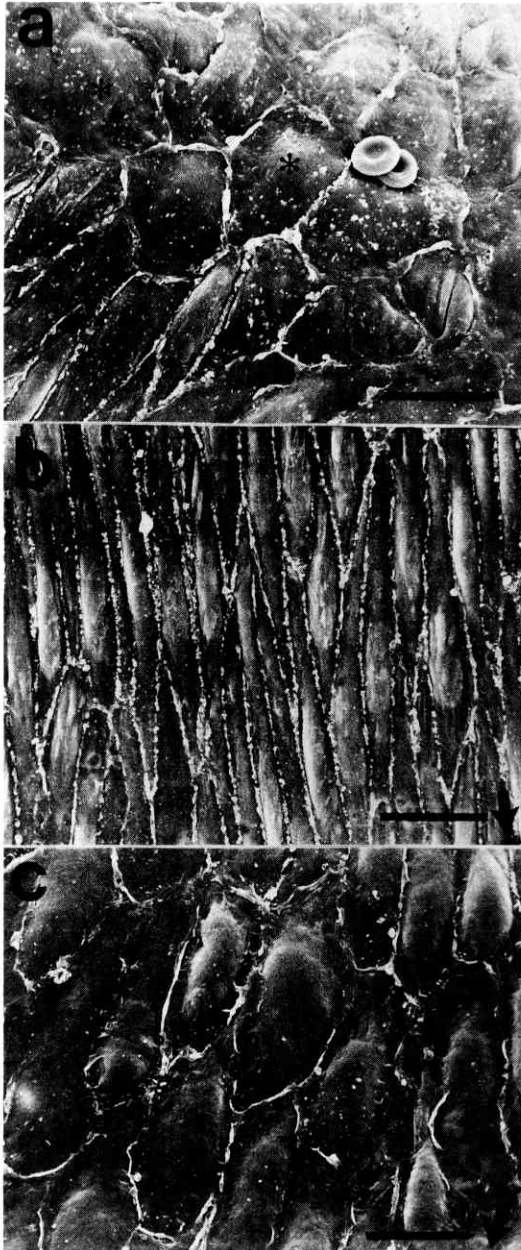


図7 健常ウサギ大動脈・腕頭動脈分岐部の内皮細胞。
a : 分岐部先端の stagnation point の円形に近い細胞(*印)、b : leading edge の長紡錘形細胞、c : shoulder の楕円形細胞、矢印：血流の方向、スケール： $10\mu\text{m}$

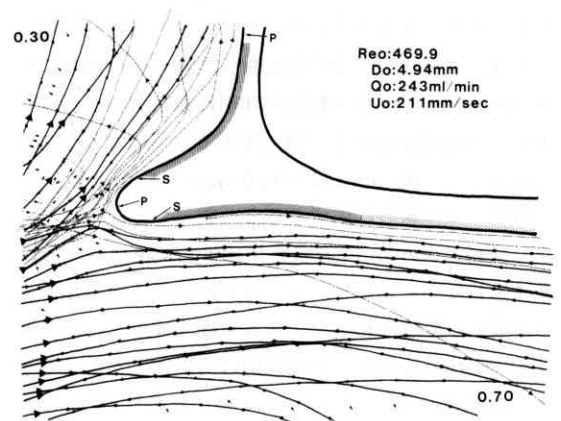


図8 ウサギ腕頭動脈における流線、Reynolds 数 469.9. Do : 血管径, Qo : 流量, Uo : 流速.

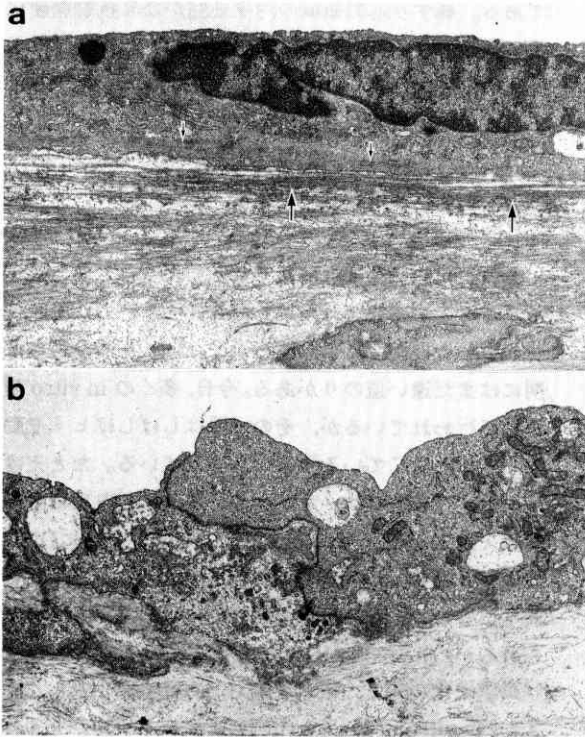


図9 健常ウサギ腕頭動脈分岐部。a: leading edge, b: shoulder の内皮細胞。leading edge 内皮細胞内に stress fiber が多い(小矢印)。内皮下基底膜様物質も多い(中矢印)。shoulder 内皮細胞にはミトコンドリア, 小胞体が多い。ウラン鉛染色, 3,500倍

の間に剝離領域を作る。剝離領域の流れは淀み, 内皮細胞に低いずり応力を与えていると考えられた(図8)。この流線の観察は, 定常流によって行われたが, 拍動流の場合, 剝離領域における流線の乱れは一層増強されるであろう。

5. 内皮細胞の形態と機能

成熟した健康なウサギの大動脈と腕頭動脈分岐部の flow divider について, 脂質沈着の生じにくい部位(先端から leading edge にかけて)の内皮細胞と, その下流の脂質沈着を生じやすいところ(shoulder)の内皮細胞を超微形態学的に比較すると, leading edge の細胞は扁平で基底側に近い細胞質に細胞膜とはほぼ平行に走る stress fiber が発達し(図9), 細胞表面は厚い緻密な glycocalyx で覆われている(図10)。また内皮下の

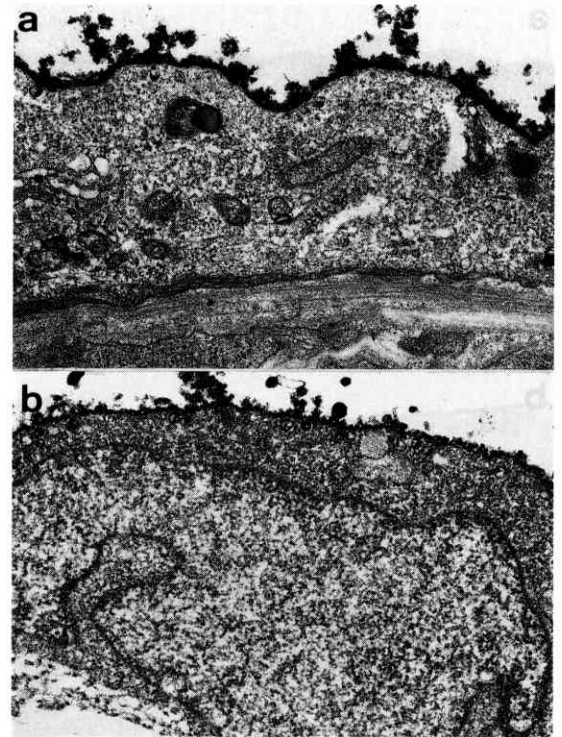


図10 glycocalyx (Gx)。a: leading edge の内皮細胞の Gx は厚い, b: shoulder の内皮細胞の Gx は薄い。Ruthenium red 染色。a, b ともに 18,000倍

基底膜や基底膜様物質は発達し緻密である。これに対し shoulder の内皮細胞は内腔に膨隆し, 細胞質内に粗面小胞体, ミトコンドリア, Golgi 装置などの小器官が多く存在し(図9), glycocalyx は薄い(図10)。stress fiber は乏しく基底膜や基底膜様物質も乏しい。

健常なウサギに horseradish peroxidase (HRP) を静注し, 4分後に屠殺して HRP で標識された vesicle や内皮細胞間接合部をみると, leading edge の内皮細胞は shoulder の内皮細胞に比較して, 標識された vesicle の数が有意に少なく, 接合部も部分的にしか染め出されなかった(図11)。内皮下にしみ出している HRP も少なかった。このことから高ずり応力領域の内皮細胞の透過性は低く, また細胞間接合部の構造もより tight であると考えられる。この内皮細胞の透過性の差は, 他の tracer 例えば ferritin によっても確かめられた。

食餌性高脂血症ウサギでは内皮細胞の透過性が増加し, glycocalyx も全体に薄くなるが, leading edge の

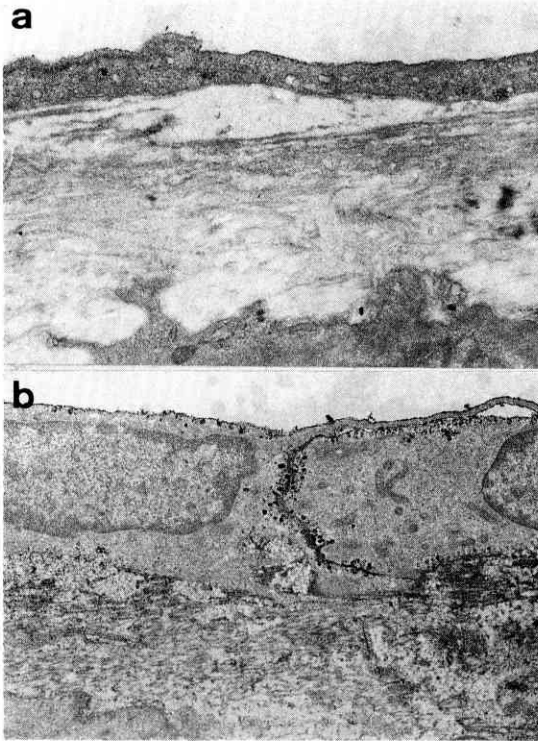


図11 健常ウサギ腕頭動脈分岐部の内皮細胞のHRPの透過性(静注4分後)。a: leading edgeの内皮細胞。細胞内のvesicleや細胞間接合部はほとんど染まっていない。b: shoulderの内皮細胞。vesicleや細胞間接合部は良く染まっており、内皮下もHRPで濃く染まっている。a, bともに12,000倍

内皮細胞と shoulderの内皮細胞におけるHRPやferritin, 抗HRP抗体で標識されたvesicleの数の間には健常動物でみられたのと同様な差が認められた。

6. 内皮細胞機能とずり応力

血管透過性の亢進は内皮細胞の壊死が原因であるとする学説もあるが、われわれの観察では、内皮細胞の壊死は認められず、内皮細胞機能異常がその原因と考えられる。

ウサギの大動脈の内皮細胞機能は局所的に異なり、かつ形態の変化に依存している。また内皮細胞の形態は血流によって変化しているので、内皮細胞機能は血流の力学的刺激によって変化するといっても過言ではない。少なくとも動脈硬化のinitiationには血流の力学的刺激による内皮細胞の機能的変化がきわめて重要

である。高ずり応力領域の内皮細胞がなぜ抗動脈硬化的に働くのか、また低ずり応力領域の細胞がなぜ動脈硬化に促進的に働くのか、その機序を明らかにすることはきわめて重要である。

おわりに

動脈硬化の好発部位は低ずり応力にさらされた領域であることが確認されたが、なぜ低ずり応力が動脈硬化の発生を促進するのか明らかでない。その全容の解明にはまだ遠い道りがある。今日、多くのin vitroの研究が行われているが、その成績はしばしばヒトや動物の生体に生じている現象と矛盾している。たとえばin vitroの成績では、ずり応力が高いほど内皮細胞の増殖・遊走が促進するといわれている。一般にDNA合成が亢進している内皮細胞は透過性が高いと考えられているので、その領域の動脈硬化は促進すると考えられるが、in vivoにおいては逆で、高ずり応力領域では動脈硬化が弱く、低ずり応力部に動脈硬化が生じやすい。in vitroとin vivoの研究成績の不一致をどう説明するのか、今後の研究に待つところが大きい。

文 献

- 1) 坂田則行, 町並陸生, 城下 尚, 大根田玄寿(1985) ヒト内頸動脈湾曲部(サイフォン部と頸動脈管部)における動脈硬化病変のtopographical study. 脈管学, 25: 1255-1260.
- 2) Cornhill JF, Herderick EE, Stary HC (1990) Topography of human aortic sudanophilic lesions. In: Liepsch DW ed. Blood Flow in Large Arteries: Applications to Atherogenesis and Clinical Medicine. Monogr. Atheroscler. Karger, Basel, vol. 15, pp13-19.
- 3) 山口隆美, 花井荘太郎, 小山敏雄, 三俣昌子, 吉田洋二 (1986) 若年者の腹大動脈一下腸間膜動脈分岐部における細胞線維性内膜肥厚および粥状硬化症初期病変の発育や組織像におよぼす血流の影響. 循環器病研究の進歩, 7: 97-108.
- 4) Sakata N, Joshita T, Ooneda G (1985) Topographical study on arteriosclerotic lesions at the bifurcations of human cerebral arteries.

- Heart Vessels, 1 : 70-73.
- 5) Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN (1970) Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. Arch Pathol Lab Med, 112 : 1018-1031.
 - 6) Asakura T, Karino T (1990) Flow patterns and spatial distributions of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. Circ Res, 66 : 1045-1066.
 - 7) Yoshida Y, Wang S, Yamane T, Okano M, Oyama T, Mitsumata M, Suda K, Yamaguchi T, Ooneda G (1990) Structural differences of arterial walls which are either vulnerable or resistant to atherosclerosis. Acta Med Biol, 38 (Supl.): 1-9.
 - 8) 三俣昌子, 吉田洋二 (1990) 動脈中膜および内膜平滑筋細胞の培養法と特性. 血管研究の進歩 江橋節郎編. 学会出版センター, 東京, pp47-59.
 - 9) Yoshida Y, Mitsumata M, Yamane T, Tomikawa M, Nishida K (1988) Morphology and increased growth rate of atherosclerotic intimal smooth-muscle cells. Arch Pathol Lab Med, 112 : 987-996.
 - 10) Mosse PRL, Campbell GR, Campbell JH (1986) Smooth muscle phenotypic expression in human carotid arteries. II. Atherosclerosis-free diffuse intimal thickenings compared with the media. Arteriosclerosis, 6 : 664-669.
 - 11) Chamley-Campbell J, Campbell GR, Ross R (1979) The smooth muscle cells in culture. Physiol Rev, 59 : 1-61.
 - 12) Campbell JH, Popadyne L, Nestel PJ, Campbell GR (1983) Lipid accumulation in arterial smooth muscle cells. Influence of phenotype. Atherosclerosis, 47 : 279-295.
 - 13) Catellot JJ, Jr, Pukac LA, Caleb BL, Wright TC, Jr, Karnovsky MJ (1989) Heparin selectively inhibits a protein kinase C-dependent mechanism of cell cycle progression in calf aortic smooth muscle cells. J Cell Biol, 109 : 3147-3155.
 - 14) Majack RA, Goodman LV, Dixit VM (1988) Cell surface thrombospondin is functionally essential for vascular smooth muscle cells proliferation. J Cell Biol, 106 : 415-422.
 - 15) 山根 徹, 吉田洋二, 永井 裕 (1991) 血管細胞の形質変換とマトリクス. 動脈硬化, 19 : 621-628.
 - 16) 佐藤正明, 大島宣雄 (1990) 血管内皮細胞とレオロジー. 日バイレオ誌, 4 : 56-68.

Abstract**Significance of Blood Flow in Atherogenesis**

Yoji YOSHIDA,
Tetsu YAMANE, Mitsuji OKANO, and Wang SU

Atherosclerosis is not a disease which occurs diffusely in the arterial wall. In other words, the artery has vulnerable and resistant regions to the development of the disease.

The former is located under mean low shear stress induced by the blood flow, while the latter is under laminar high shear stress. Endothelial cells exposed to low shear stress had thinner glycocalyx, higher permeability of tracers injected into the blood before sacrifice (proven in rabbits), and less stress fibers in the cytoplasm and subendothelial basement membranes (proven both in rabbits and humans). The intima of high shear stress regions increased collagen fibers even in youth. Intimal smooth muscle cells among collagen fibers showed contractile phenotype. On the other hand, the low shear stress intima was mucinous and had synthetic smooth muscle cells.

By cell culture studies, endothelial cells under laminar high shear stress secreted substances to stimulate collagen synthesis, particularly of type III collagen, in smooth muscle cells.

Smooth muscle cells on gels containing type III collagen changed their phenotype from synthetic to contractile, resulting in suppression of their replication.

Department of Pathology I