

Vision

古くて新しい研究：メカニズムの解明への研究の糸口

愛媛大学
前田 信治

病院の外来に行くと、200mmの目盛りのついた内径2.55mm、長さ300mmのガラス管に200mmの位置まで凝固阻止した血液を入れて数本がセットになって垂直に立ててある。昔ながらの赤血球沈降速度、いわゆる血沈の測定である。これほど進化していない臨床検査法も稀である。時間とともに、重い赤血球が沈降して血漿が分離してくる。1時間に10～15mm程度しか赤血球は沈まないくらいに血液は赤血球の浮遊液として安定している。

約130年前に肺結核患者の血沈が異常に高いことから臨床検査の一つとして注目されたが、約90年前になってRobin Fahraeusによってその理論的説明がなされた。Stokesの法則によれば、水中を落下する鉄球はサイズが大きいほど速く沈む。Fahraeusは、血沈の亢進は血液中で赤血球が集合体を形成しやすいためであり、赤血球の集合体を球体に近似して説明したのである。理論的説明であるから当然種々の制約はある。赤血球と血漿の密度の差に加えて、単独の赤血球に比べて集合体のサイズが大きき、これらを球体に近似したときにその半径の2乗に比例して沈降速度が速くなる。

なぜ、結核の場合に赤血球が集合体を形成しやすいのか。現在の臨床医学において「血漿蛋白の異常やフィブリノーゲンの量が沈降速度に影響する。炎症、悪性腫瘍、高度の貧血などで亢進する。」、「グロブリンやフィブリノーゲンが増加すると赤

血球の凝集が亢進し沈降速度は促進する。…簡便で比較的鋭敏な炎症の検査法として日常臨床で広く用いられている。」程度の認識しかない。

詳しい研究は、物質の変形と流動を取り扱うレオロジーrheologyと呼ばれる学問領域から始まった。この学問自身が1930年頃の誕生であり、比較的若い。しかし、生物学の領域では、Hookeの法則で代表される弾性力学やNewtonの粘性法則で代表される流体力学が成り立たないことが多い。1960年頃になって生物科学領域の物理的現象の解明を目的としてバイオレオロジーbiorheologyが誕生した。Newtonの粘性法則が成り立たない代表例が血液の粘度であり、その一因が赤血球の集合現象にある。これは、静脈のような低ずり速度領域でフィブリノーゲンのような高分子量の血漿タンパク質が存在すると、赤血球同士が互いに接着する現象であり、動脈領域でずり応力が増すと接着していた赤血球はバラバラになる、いわゆる可逆的な現象である。ところが、現象が病的に進行すると、血液の流れが滞り、集合体形成が加速されて、時に致命的となり、臨床的に看過できない状態に陥る。赤血球集合現象は組織への酸素供給を妨げ、一酸化窒素依存性の血管拡張反応にも影響を及ぼすとなれば、簡単に片付けられる問題ではない。

ところが、高分子が存在すると、なぜ赤血球同士が接着するのか、現在もなお明確でない。現時点で赤血球集合のメカニズムに2説がある。一つ

は、高分子が赤血球間を架橋し、接着させるという説である。この説では、高分子による架橋力が、赤血球表面の陰性荷電による静電反発力、赤血球間に作用する物理的な力などの引き離す力に打ち勝ったときに赤血球集合が起こる。もう一つの説では、熱力学的な観点から、赤血球浮遊液としての安定性を維持するために、赤血球表面から高分子が排除され、その結果形成された高分子の浸透圧濃度勾配が赤血球間の溶媒を排除して赤血球同士が集合する。この説は赤血球表面への高分子の結合を必要としない。簡単なようで、各々の説を間接的に支持する実験結果や理論的背景は多くあっても、直接的な根拠がない。

ある生理現象を捉えるのに多くの測定法が開発される。同じ現象でも捉えている内容が異なることに注意しなければならない。赤血球沈降速度でも、赤血球がゆっくりと沈降しながら集合する過程、集合した赤血球がStokesの法則にもとづいて沈降する過程、そして沈降した赤血球が管底に重積する過程がある。赤血球が集合体を形成する過程でも、単独の赤血球が互いに接着して一次的に細長く連なった連鎖を形成する過程、連鎖の側面に赤血球が接着して三次元的な集合塊を形成する過程がある。これらの変化は、高分子や赤血

球の物理化学的性質によって異なるし、高分子と赤血球が相互作用する条件で異なる。赤血球の集合現象をどのような条件で、どのような過程を測定しているのか、によって測定値の解釈は大きく異なってくる。臨床的には、赤血球集合亢進の原因が血漿側の要因か、赤血球側に起因するか、区別することが重要になる。ここに赤血球集合現象の基礎的な解明が古くて新しい研究となるわけである。

ここでは、古典的な血沈と関連して現在も盛んに研究されている赤血球の集合現象の例を示したが、その研究過程や研究方法から他の領域における研究の在り方、現象の見方、研究成果の解釈の在り方が伺える面が多々ある。遺伝子レベルでの研究が進んでいる現在においてもなお解明されるべき研究課題が残っている。学会に出席しても、自分の研究分野と関連した講演は聞かすが、他の領域の講演にはあまり関心がない。しかし、他の領域の研究から意外な発想は生まれるものである。自分の殻に閉じこもった研究からは大きな進展は見られない。学際的な研究の推進が真理の究明には必要である。いずれにしても幅広く他の研究領域にも関心を持つ努力が必要と思われる。