ピペット吸引法による遺伝性動脈硬化症 (WHHL)

ウサギ大動脈壁の局所弾性率計測*

(内圧負荷試験による計測との比較)

松本健郎^{*1}, 片岡則之^{*2}, 安部裕宣^{*3}, 佐藤正明^{*1}Pipette Aspiration Measurement of Local Elastic Modulus
in Aortic Walls of WHHL Rabbits
(Comparison with Global Elastic Modulus Measured
from Pressure-Diameter Relationship)Takeo MATSUMOTO^{*4}, Noriyuki KATAOKA,
Hironobu ABE and Masaaki SATO^{*4} Graduate School of Engineering, Tohoku University, Aoba 01, Sendai, 980-8579 Japan

Local and global mechanical properties of atherosclerotic aorta were measured in 6 Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. Descending thoracic aortas were obtained from animals aged 8 months. Local initial elastic modulus E_{local} and global incremental elastic modulus H_{99} were measured with pipette aspiration technique and pressure diameter tests, respectively. Opening angles were measured as an index of residual strain. E_{local} of atherosclerotic lesion (fatty streak) was 19.1 ± 1.9 kPa (mean $\pm$ SEM), which was significantly smaller than that of preserved area (38.9 ± 7.5 kPa). H_{99} of the whole specimen was 1260 ± 140 kPa at 100 mmHg, and was not statistically different from the value measured in age matched controls, Japanese White rabbits. Opening angle was significantly larger in WHHL rabbits than in their controls. These results suggest that, in the early stages of atherosclerosis, (1) the lesion is more compliant than normal aortic tissues; (2) macroscopic mechanical properties are not sensitive to local mechanical change; (3) residual strain increases with the development of the disease. It is important to assess local mechanical properties and residual strain when studying mechanical properties of atherosclerotic aortas.

Key Words: Biomechanics, Atherosclerosis, Arterial Wall, Local Elastic Modulus, Incremental Elastic Modulus, Pipette Aspiration Technique, WHHL Rabbits

1. はじめに

動脈硬化の発生・進展に伴う血管壁の力学的性質の変化は、力学的環境が疾病に及ぼす影響を解明する上で興味を持たれている。ところが従来の報告では、病変進展に伴う血管壁の変化に関し、硬化・軟化の両方の結果が得られており結論は一致していない^(1,2)。この原因のひとつとして、従来の議論のほとんどが血管壁を一樣とみなして測定された弾性率を基に行われてきたことがあげられる。動脈硬化病変が血管壁に局在し、明らかに構造の異なった組織であることを考えると、これは非常に不自然な仮定である。しかし、動脈硬化病変を正常組織から分離し、引張試験などによりその力学的性質を計測することは手技的に困難な点が多く、報告も多くはない⁽³⁻⁵⁾。

ところで我々は細胞の力学的性質の計測に従来用いられてきたピペット吸引法を応用して、生体軟組織の0.1mmオーダーの微小領域の弾性係数を計測する手法の開発を進めている^(6,7)。本法は試料表面に円筒管をあて陰圧を加えて試料を吸引し、その際の吸引圧と吸

引変形量の関係から試料局所の弾性係数を簡便かつ正確に計測できる特徴を有する。そこで本研究ではこのピペット吸引法を用いて動脈硬化血管壁局所の弾性率を計測し、病変部と正常部位の違いを検討する一方、従来血管壁の力学特性の計測法として多用されている内圧-外径試験で得られた壁全体の弾性率との比較を行った。また、血管壁内残留応力の指標である開き角⁽⁸⁾を計測し、これらの結果を基に動脈硬化病変部の残留ひずみを推定した。なお、実験動物には1973年に渡辺らによって日本白色家兎の中から発見され、系統が確立されたWHHLウサギ (Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit)⁽⁹⁾を用いた。この動物は遺伝的に高脂血症を自然発症し、生後5カ月という早期に大動脈にアテロームが発生し、以後加齢と共に粥状硬化が大動脈全面に拡大するなどの特徴を有するため、高コレステロール食負荷モデルよりもヒトの動脈硬化病変に近いモデルとして使用されているものである。

2. 方 法

2.1 試料摘出 生後8カ月のWHHLウサギ6羽をウレタンの大量投与により屠殺した後、開胸し、胸部下行大動脈を周辺組織より剥離した。生体内長の指標としてゲンチアンバイオレットで血管軸方向に5mm間隔で点列を付けた後、摘出して長さ約25mmの円筒状試料を得た。切出した試料は4℃の生理食塩水中に

* 原稿受付 1999年2月19日。

^{*1} 正員、東北大学大学院工学研究科(〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉01)。^{*2} 正員、東北大学大学院工学研究科(現：川崎医療短期大学)。^{*3} 東北大学工学部学部生 [現：(株)東芝]。

E-mail: takeo@biomech.mech.tohoku.ac.jp

保存し、12時間以内に実験に使用した。また対照としては生後8カ月程度の正常日本白色家兎を用いた。なお、動物実験にあたっては“東北大学における動物実験に関する指針”に従った。

2.2 壁全体の弾性率の計測 室温の生理食塩水中で血管を生体内長に伸長して保持し、試料の一端から内腔に生理食塩水をローラーポンプ (Masterflex 7016-20, Cole-Palmer) で送液・排液することにより、0~200 mmHg の範囲で加減圧を繰返して内圧-外径関係を得た。内圧は試料の他端に接続した圧力トランスデューサ (TNF-R, Viggo-Spectramed) で計測し、ストレインアンプ (DPM-305B, 共和電業) により増幅した信号をX-Yレコーダ (3023, 横河電機) のY軸に入力した。血管外径はCCDカメラ (CB-480, フローベール) で撮影した試料像を画像二値化装置 (E-1000, エルコ) に入力して直径信号に変換した後、同じくX-YレコーダのX軸に入力した。1回約90秒の加減圧サイクルを5回行ってプレコンディショニングした後に、内圧-外径ヒステリシスループを記録し、加圧・減圧時の外径の平均と内圧の関係求めた。測定終了後、外径計測部位から幅5mm程のリング状試料を切出し、実体顕微鏡下に無負荷時の血管内・外径 (それぞれ d_i および d_o) を実測した。以上のデータから内圧 P_i mmHg における血管壁の増分弾性係数 $H_{\infty}(P_i)^{(10)}$ を下式のごとく算出した。

$$H_{\infty}(P_i) = 2 \left(\frac{\Delta P_i}{\Delta D_o} \frac{D_o}{D_o^2 - D_i^2} + \frac{P_i}{D_o^2 - D_i^2} \right) \quad \dots\dots(1)$$

ここで D_i , D_o はそれぞれ内圧 P_i における血管内径、外径であり、 ΔD_o は内圧 P_i 近傍での内圧増分 ΔP_i によって生ずる外径増分である。なお、加圧時の血管内径は血管壁に非圧縮性を仮定し、次式から計算した。

$$D_i = \sqrt{D_o^2 - (d_o^2 - d_i^2)/\lambda_z} \quad \dots\dots(2)$$

ここで λ_z は血管軸方向伸長比 (摘出時の長さに対する生体内での長さの比) である。また、管全体としてのステイフネスを表すパラメータとして圧力ひずみ弾性係数 $E_p(P_i)^{(11)}$ を次式のごとく算出した。

$$E_p(P_i) = \frac{\Delta P_i}{\Delta D_o / D_o} \quad \dots\dots(3)$$

2.3 開き角の計測・残留ひずみの算出 内・外径を測定したリング状試料を血管軸方向に切開して室温の生理食塩水中に15~30分間放置した後、写真撮影し、現像した写真から開き角 α (弧状に開いた試料の両端と円弧の中点を結ぶ角度) を計測した。

次に血管壁が等方・均質・非圧縮性であり、リング切開の前後で試料の平均周長および壁厚が不変で、かつ試料形状が切開前は円、切開後は円弧であるという仮定のもとに壁内の残留ひずみを伸び比として算出した^(12,13)。すなわち、無負荷状態の半径方向座標 r における円周方向の伸び比 $\lambda_\theta(r)$ は次のように与えられる。

$$\lambda_\theta(r) = \frac{\pi r}{\theta r^*} \quad \dots\dots(4)$$

ただし θ は円弧の中心角の半分 (すなわち円周角; $\theta = \pi - \alpha$) であり、 r^* は r に相等する無応力状態における座標で

$$r^* = \sqrt{r_o'^2 - \frac{\pi}{\theta}(r_o'^2 - r^2)} \quad \dots\dots(5)$$

と表される。なお r_o' は円弧の外半径で、

$$r_o' = \frac{1}{2} \left\{ \frac{\pi}{\theta} (r_o + r_i) + (r_o - r_i) \right\} \quad \dots\dots(6)$$

である。

2.4 局所弾性率の計測 実験の装置構成を図1に示す。内・外径を測定したリング状試料を血管軸方向に切開した後、内腔側を上にしてコルク板にピンで固定した。これを室温の生理食塩水中におき、血管内面に内径 0.8 mm のガラスピペットを当て、ピペット他端に接続されたローラーポンプを用いて0~220 mmHg の陰圧で吸引した。吸引に伴う試料のピペット内への変形をピペット側方よりビデオマイクロスコープ (OVM-1000NM, オリジナル) でモニタし吸引量を計測した。肉眼的に正常に見える部位と動脈硬化病変 (fatty streak) に覆われた部位のそれぞれについて、

Fig. 1 Setup for pipette aspiration experiment

試料毎に最低1点以上計測を行った。なお、ピペット吸引試験を繰り返すと希にfatty streakに破壊を生じる場合があったのでデータとしてはプレコンディショニングを行わない状態のものを採用した。

こうして得られた吸引圧 ΔP -吸引量 L 曲線を血管壁が等方、均質、非圧縮性の線型弾性体であると仮定し、形状非線型を考慮して行った有限要素法解析から得られた同様の曲線と比較することで血管壁局所の弾性係数 E_{local} を算出した。なお本法により計測される弾性率は引張試験により得られる初期弾性率とよく一致することを確認している⁽⁶⁾。

2.5 動脈硬化度の測定 前節で使用了試料の内腔面を撮影した写真上でfatty streakを目視にて同定し塗りつぶした。この像をCCDカメラで撮影してコンピュータ(Quadra950, Apple Computer, Inc.)に入力し、画像処理ソフト(IPLab Spectrum, Scanalytics, Inc.)で二値化して面積割合を求め、動脈硬化度 As とした。またHE染色した組織標本で断面を観察した。

2.6 統計検定 データは $\text{mean} \pm \text{SEM}$ で表し、有意差の検定にはStudentの t 検定を用いた。

3. 結果

3.1 動脈硬化度 WHHLウサギでは全試料で病変を認め動脈硬化度 As は $64 \pm 5\%$ であった。組織標本断面には内膜への脂質沈着が認められたが石灰化は生じていなかった。正常日本白色家兎に関しては内腔面、断面ともに異常は認められなかった。

3.2 内圧-外径関係 図2にWHHLウサギならびに正常日本白色家兎の胸大動脈から得られた内圧-外径関係を示す。外径は内圧0mmHgの時の値で規格化し、伸び比の形で表してある。100mmHg以上の内

Fig. 2 Pressure-diameter relations of descending thoracic aorta obtained in WHHL rabbit and its age-matched control (Japanese White rabbit). Outer diameter was normalized with the diameter at 0 mmHg.

圧領域ではWHHLウサギの血管は日本白色家兎のものに比して若干外径が小さく、また変形能にも乏しかったが、低圧領域では両者ではほぼ同一の関係が得られた。

3.3 増分弾性係数 図3に内圧20および100 mmHgにおける増分弾性係数 H_{99} と動脈硬化度 As との関係を示す。WHHLの H_{99} と As の間にはいずれの圧においても特に相関は見られず、その平均値も日本白色家兎大動脈から得られた値と統計的に有意差がなかった。圧力ひずみ弾性係数に関しても動脈硬化度との間に有意な相関はなく、WHHL群と対照群の平均値の間にも有意差は見られなかった(表1参照)。

3.4 開き角・残留ひずみ 図4にWHHLウサギの開き角 α と動脈硬化度 As の関係を示す。対照として正常日本白色家兎の開き角も示す。WHHLウサギの開き角は日本白色家兎のものより有意に大きかった。また、WHHLウサギ同士の比較では、動脈硬化度が高いほど開き角は大きい傾向にあったが、危険率5%では α と As の間には有意な相関はみられなかった。

この結果及び無負荷時の内外径より内外壁面における残留ひずみを計算した結果を図5に示す。図4から予想されたように、日本白色家兎に比べWHHLウサギの胸大動脈の残留ひずみは大きいこと、またWHHLウ

Fig. 3 Incremental elastic moduli H_{99} obtained from pressure-diameter test and relative area of fatty streak As on the inner surface of aortas. H_{99} was not significantly affected by the change in As .

サギ同士の比較では、動脈硬化度の高い試料ほど外側で引張、内側で圧縮の残留ひずみが有意 ($P < 0.05$) に大きいことが示された。

3・5 局所弾性係数 ピペット吸引法で得られた局所の変形特性の一例を図6に示す。病変に覆われた部位fatty streak (+) は肉眼的に正常に見える部分fatty

Fig. 4 Opening angle of descending thoracic aorta of WHHL and Japanese White rabbits.

Fig. 5 Relation between relative area of fatty streak and circumferential residual strain in rabbit thoracic aortas. Residual strains are expressed as stretch ratios.

Fig. 6 Pressure-deformation relations obtained with pipette aspiration technique.

streak (-) に比べて変形能に富んでいた。これらの吸引圧-吸引量曲線から得られた E_{local} を内圧-外径試験から求めた増分弾性係数、圧力ひずみ弾性係数とともに表1に示す。局所弾性係数はWHHLにおいては病変部の方が有意に軟らかく正常部の1/2程度であった ($p < 0.05$)。一方、fatty streak (-) は正常日本白色家兎で得られたデータとほぼ同じ値であった。

4. 考 察

動脈硬化症は血中のコレステロールが酸化変性を受け内膜に取り込まれるところから始まる。これがひとつの刺激となって血中から単球、中膜から平滑筋が内皮細胞下に侵入し、これらの細胞が脂質を取り込み泡沫細胞化することで内膜肥厚が起こり、初期病変fatty streak が形成される。初期段階ではこの病変は内膜に限定しており、隣接する中膜は病変のない部分の中膜と光学顕微鏡的には見分けがつかない。一方、この病変は内部が脂質で満たされている泡沫細胞が密に詰まったスポンジ状の構造を呈しており、筋線維が主体である平滑筋細胞やエラスチン、コラーゲンなどが主に円周方向に整然と配置した中膜と比べ、軟らかい印象を受ける。また、一般に生体組織は力の作用する方向に配向した構造を持っていることと考えると、病変組織にはあまり力が作用していないことも推察される。このようなことを考え併せると、動脈硬化の初期病変では中膜は正常なものと同じで、そこに力学的性質・力学環境ともに異なった内膜肥厚部が付加的に形成されているのではないかと予想される⁽¹⁴⁾。また、このような特異的な力学環境が動脈硬化病変の進展に何らかの影響を及ぼしていることが推察される。そこで家兎胸大動脈を対象とし、その初期病変部の弾性率と残留ひずみを調べた。その結果、1) 動脈硬化の初期病変は正常中膜と比べて軟らかい、2) 動脈硬化の初期病変の残留ひずみは病変の拡大とともに大きくなることなどが明らかとなった。

Table 1 Summary of elastic moduli (in kPa) of rabbit thoracic aortas obtained in the present study (mean ± SEM)

Condition	WHHL (n=6)	JW (n=11)
Local elastic modulus		
Fatty streak (-)	38.9±7.5	38.4±2.5
Fatty streak (+)	19.1±1.9*	NA
Incremental elastic modulus		
at 20 mmHg	166±7	139±15
at 100 mmHg	1260±140	1040±101
Pressure strain elastic modulus		
at 20 mmHg	24.1±1.1	22.1±1.2
at 100 mmHg	53.1±6.2	43.5±3.8

WHHL, Watanabe heritable hyperlipidemic; JW, Japanese White; NA, not available. * $P < 0.05$ vs Fatty streak (-).

動脈硬化の初期病変が周辺より軟らかいという報告は幾つか見られる。Gowらは自ら開発した微小押込み試験装置により1%コレステロール食負荷家兎胸大動脈壁のコンプライアンスを計測し、病変部は勿論のこと、巨視的病変を発症する前の組織も正常組織より軟化していることを示している⁽¹⁵⁾。しかし押込み試験では、組織が均質でなく下部に軟らかい組織があった場合にそちらの弾性特性が得られることになり、表層付近の弾性特性を選択的に計測しているという保証がない、また、弾性係数が得られていないなどの問題がある。これに対してHayashiとImaiは家兎動脈硬化病変から切出した直径1mm程度の微小試験片を用いて引張試験を行い、初期病変部の弾性係数が正常組織のそれに比べて1/3程度に低下することを報告している⁽¹⁾。また、Abd El-Haleemらも家兎動脈硬化病変のリング状試料の引張試験から、飼育期間とともに弾性係数が減少する傾向にあることを報告している⁽¹⁶⁾。引張試験においては幅広い変形領域にわたって弾性特性が得られる反面、試料が微小になればなるほど、切出すことによる組織の断裂の影響が大きくなるなどの問題がある。また、従来の局所弾性特性を計測した研究においては、対応する血管全体の弾性特性を併せて計測し比較検討した例は見られない。そこで我々は試料を切り出すことなく弾性係数を計測することのできるピペット吸引法を用いて局所弾性特性の計測を行い、また同一の試料に対して内圧外径試験も行って血管全体の弾性特性を得て両者の比較を行った。その結果、動脈硬化の初期病変は周辺組織より軟らかいこと、また、このような病変の生じている血管においても血管全体の弾性特性には変化が現れていないことを初めて直接的に示した。しかしピペット吸引法で計測される弾性係数は現時点では、ひずみがゼロに近い領域初期の値のみであり、生理的状态における弾性特性については不明である。しかし、Asが80%を越えるまでは壁が肥厚しても増分弾性係数、圧力ひずみ弾性係数ともに正常群と差がない⁽²⁾ことから、生理的状态においても動脈硬化病変の弾性率は正常組織と比べてかなり低いことが予想される。

初期病変が中膜組織より軟らかいことは、前述のように平滑筋細胞と泡沫細胞の構造の違いを考えると予想される結果である。しかし病変は常に軟らかいわけではない。壁内に石灰化が見られるようになると血管全体としても弾性率が急激に上昇することは多く指摘されている⁽²⁾、また、局所弾性特性も、その組織像と関連して複雑な変化をたどること可能性が幾つか報告されている。BornとRichardsonは進行した動脈硬化病変の表面を覆うプラーク・キャップの破断のメカニ

ズムを探るため、ヒト冠動脈の正常および線維化した動脈硬化病変組織から直径0.5mm程度、長さ4mm程度の試料を切出して引張試験を行い、正常組織と比べて動脈硬化病変が硬いという結果を得た⁽³⁾。また彼らのグループは同様の方法で、線維化したプラーク・キャップ内にマクロファージが増加するとその部分が脆弱化すること、プラーク・キャップの強度とその成分比の関係なども明らかにしている^(17,18)。一方、Leeらのグループはプラーク・キャップを組織像からcellular, hypocellular, calcifiedの3つに分類し、試料の半径方向の圧縮試験により、組織のスティフネスがhypocellularではcellularの1-2倍、calcifiedではcellularの4-5倍であると報告している⁽¹⁹⁾。しかし円周方向の引張試験から得られた弾性率に関しては、組織像に依存した弾性係数の変化は顕著ではなかったとも報告している⁽⁵⁾。このように動脈硬化病変部の力学特性は病変の進行度合や部位に応じてさまざまであることが明らかとなっており、今後、ますます詳細な解析が必要である。

しかし、弾性特性の計測だけでは動脈硬化壁内の力学環境の解析には不十分である。このため動脈硬化病変周囲の応力・ひずみ分布を解析した報告がいくつか見られ始めている⁽²⁰⁻²³⁾が、いずれの例においても内圧が負荷されていない円筒状の状態を基準状態として用いており、残留応力やひずみを考慮したものは見られない。ところが今回の研究でも示されたように、動脈硬化の初期病変の残留ひずみは病変の拡大とともに大きくなる。これは著者のひとりらがコレステロール食を投与して動脈硬化を発生させた家兎から得られた結果⁽¹⁴⁾や、Hongらがヒト血管で得た結果⁽²⁴⁾と同様であるが、生理的状态において病変部の円周方向ひずみが正常組織よりも小さい可能性を示唆するものである。このことと病変部組織の弾性係数が正常組織と比べて1/2程度であるという今回の結果を考え併せると、肥厚した病変部には正常組織と比べてかなり小さな力しか作用していない可能性が推察される。病変部に作用する力が小さいことは前述のように組織像からも推察されたが、これは肥厚した内膜に侵入した単球や平滑筋が貪食能を獲得して泡沫細胞に変化していく過程において、細胞が力を検知し、支える機能を失っていく可能性を示唆するものでもあり、今後の詳しい解明が期待される。このような観点からも、また動脈硬化病変がどのような過程を経て複雑な組織像を呈するようになるのかという問いに答えるためにも、動脈硬化病変周りの応力・ひずみ分布を精度良く知ることがきわめて重要であり、病変部の残留応力・ひずみを考慮した解析が必須となるものと考えられる。

本研究では同一の血管について血管全体から得られた弾性係数と局所弾性係数の両方を計測した。最後に両者の値の差について検討する。例として日本白色家兎について考えると、20mmHgの時の増分弾性係数は局所弾性係数の約3.6倍であった。両者にこのような差のあった理由としては第一に試料の引張の影響が考えられる。図7に局所弾性率と円周方向伸長比との関係を示す。血管組織を円周方向に引張りつつピペット吸引法で計測した結果である。円周方向の引張に応じ弾性係数が直線的に増加することが分かる。ところで家兎胸大動脈は内圧20mmHgの時は軸方向に30~40%、円周方向に約10%伸長されている。これを考慮すると生体内長に伸長され20mmHg負荷された血管の局所弾性率をピペット吸引法で計測すると、その値は無負荷状態で計測された時の値から約3倍に増加することが予想される。一方、ピペット吸引法においてはプレコンディショニングにより得られる弾性率が10~15%増加すること⁽²⁵⁾、一般に血管壁の弾性係数は円周方向が半径方向の数10%増しである⁽²⁶⁾ことを考え併せると両者は妥当な関係にあるといえる。

動脈硬化病変部は初期には脂質沈着などにより軟化するが、この影響は局所的なものであり、従来のグローバルなパラメータには反映されなかったものと考えられる。動脈硬化病変の進展と血管壁内の力学的環境の関係の解明には局所の力学的性質の把握が重要である。

謝 辞 WHHLウサギはサンド薬品(株)より提供を受けた。染色では秋田大学の増田弘毅教授に御協力を頂いた。実験では小川原凱紀技官の協力を得た。本研究の一部はテルモ科学技術振興財団ならびに中谷電子計測技術振興財団の補助を受けた。記して謝意を表する。

Fig. 7 Effect of lateral stretch on elastic modulus measured with pipette aspiration method.

文 献

- (1) 佐藤正明, 大島宣雄, *日本ME学会誌BME*, **6** (1992), 19.
- (2) Hayashi, K., Ide, K. and Matsumoto, T., *Trans. ASME, J. Biomech. Engng.*, **116** (1994), 284.
- (3) Born, G.V.R. and Richardson, P.D., *Pathology of the Human Atherosclerotic Plaque*, Glagov, S., Newman, W. and Schaffer, S., Editors, (1990), 413, Springer.
- (4) Hayashi, K. and Imai, Y., *J. Biomech.*, **30** (1997), 573.
- (5) Loree, H.M., Grodzinsky, A.J., Park, S.Y., Gibson, L.J. and Lee, R.T., *J. Biomech.*, **27** (1994), 195.
- (6) Aoki, T., Ohashi, T., Matsumoto, T. and Sato, M., *Ann. Biomed. Engng.*, **25** (1997), 581.
- (7) 大橋俊朗, 安部裕宣, 松本健郎, 青木隆平, 佐藤正明, *日本機械学会論文集C編*, **63** (1997), 867.
- (8) Fung, Y.C., *Biomechanics: Motion, Flow, Stress, and Growth*, (1990), 348, Springer.
- (9) Watanabe, Y., *Atherosclerosis*, **36** (1980), 261.
- (10) Hudetz, A., *J. Biomech.*, **12** (1979), 651.
- (11) Peterson, L., Jensen, R. and Parnell, R., *Circ. Res.*, **8** (1960), 622.
- (12) Matsumoto, T., Tsuchida, M. and Sato, M., *Am. J. Physiol.*, **271** (1996), H1711.
- (13) 松本健郎, 永野史朗, 佐藤正明, *日本機械学会論文集C編*, **63** (1997), 853.
- (14) Matsumoto, T., Hayashi, K. and Ide, K., *J. Biomech.*, **28** (1995), 1207.
- (15) Gow, B.S., Castle, W.D. and Legg, M.J., *J. Biomech.*, **16** (1983), 451.
- (16) Abd El-Haleem, M.A., Sato, M. and Ohshima, N., *JSME Int. J. Ser. A*, **7** (1994), 79.
- (17) Lendon, C.L., Davies, M.J., Born, G.V.R. and Richardson, P.D., *Atherosclerosis*, **87** (1991), 87.
- (18) Burleigh, M.C., Briggs, A.D., Lendon, C.L., Davies, M.J., Born, G.V.R. and Richardson, P.D., *Atherosclerosis*, **96** (1992), 71.
- (19) Lee, R.T., Grodzinsky, A.J., Frank, E.H., Kamm, R.D. and Schoen, F.J., *Circulation*, **83** (1991), 1674.
- (20) Cheng, G., Loree, H., Kamm, R., Fishbein, M. and Lee, R., *Circulation*, **87** (1993), 1179.
- (21) Loree, H.M., Kamm, R.D., Stringfellow, R.G. and Lee, R.T., *Circ. Res.*, **71** (1992), 850.
- (22) Richardson, P.D., Davies, M.J. and Born, G.V.R., *The Lancet*, (1989), 941.
- (23) Vito, R.P., Whang, M.C., Glagov, S. and Aoki, T., *1991 Advances in Bioengng.*, (1991), 639, ASME.
- (24) Hong, M., Vossoughi, J., Mintz, G., Kauffman, R., Hoyt Jr, R., Cornhill, J., Herderick, E., Leon, M. and Hoeg, J., *Arterio., Thromb., Vasc. Biol.*, **17** (1997), 2209.
- (25) 安部裕宣, 東北大学工学研究科修士論文 (1996)
- (26) Patel, D., Janicki, J. and Carew, T., *Circ. Res.*, **25** (1969), 765.