

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	塚田実郎
論文審査担当者	主査	放射線医学	陣崎雅弘	
	外科学	志水秀行	内科学	福田恵一
	解剖学	久保田義顕		
学力確認担当者	岡野栄之		審査委員長	志水秀行
			試問日	2020年12月9日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : Development of in vitro endothelialized drug-eluting stent using human peripheral blood-derived endothelial progenitor cells (ヒト末梢由来血管内皮前駆細胞を用いた生体外内皮化薬剤溶出ステントの開発)				
<p>本研究では、薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent: DES) 留置後のステント血栓症の克服および抗血小板療法期間短縮を目的として、血管壁側にのみ薬剤が塗布されたDESを使用し、血管内腔側に後期成長型ヒト血管内皮前駆細胞 (EPC) による生体外内皮化を行った新たなデザインのDESを開発した結果、このステントは薬物溶出能力を失うことなくステント表面および周囲組織を早期内皮化する可能性が示された。</p> <p>審査では、まず細胞塗布実験で経時的にステント表面の生細胞が減少したのは、パクリタキセル (PTX) が影響しているのか問われた。薬剤動態検査結果と併せ、疎水性のPTXであっても、6時間以上時間が経過すると培養液内のタンパク質に溶解し、細胞に対して影響を与えると考えられると回答された。生体内に長時間留置された場合のステント表面細胞に対するPTXの影響についての見解を問われ、生体内では薬剤が一部代謝されるため、ステント表面細胞に与える影響は少ないと推測されると回答された。続いて、ステント留置時にバルーン拡張を行うことでステント表面細胞が損傷しないかを問われた。本研究で骨格として使用されたステントは自己拡張型であるため、バルーン拡張を行わずにステント留置することが可能であると回答された。ただし後拡張がないと内腔保持が困難な病変については、使用適応外となる可能性があるとは回答された。また骨格として使用されたステントの選択理由を問われ、血管壁側にのみ薬剤が塗布されており、直接EPCをステント金属表面に生着させるため、ポリマーで覆われていない酸化チタンを含むナイチノール製であることが挙げられた。本研究で使用するEPCは自家移植細胞であるため、専門的な部署を有する施設でなければ使用は困難であるかを問われ、細胞調整センターなどの専門部署が必要となると回答された。また末梢血中に存在するEPC数や、確保するのに必要な血液量、骨髓由来細胞と考えて良いかどうか問われた。末梢血中のEPCは単球の0.002%にあたるCD34陽性細胞のうち0.4%と極めて少ないが、60mlの採血で最低1コロニーは分離できるため、実臨床において分離可能であると回答された。また骨髓由来の細胞であるのかについては議論があるが、研究者自身は近年の先行研究より、末梢血管から剥脱し、たまたま浮遊している成熟血管内皮細胞由来と考えていると回答された。続いて細胞塗布から血管内留置までに必要な時間、また患者留置後内皮化までの時間について問われた。本研究結果より、細胞塗布から6時間が至適であると回答された。またコンセプト実証実験の結果では3日後にステント全体が良好に内皮化されたことから、最短3日間での内皮化が期待されるが、生体内で確認されていないため正確な日数は言及できないと回答された。</p> <p>以上、本研究は臨床応用に向けた検討すべき課題を残すものの、DES留置後に薬剤溶出能を阻害することなく早期再内皮化を達成できる可能性が期待され、有意義な研究であると評価された。</p>				