

要 約

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	塚 田 実 郎
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>薬剤溶出性ステント (Drug-eluting stent : DES) の登場により、標的動脈へのステント留置後再狭窄は劇的に減少したが、再内皮化障害によって生じる後期ステント血栓症は臨床的課題として残存している。この問題に対し、長期にわたる抗血小板剤二剤併用療法 (Dual antiplatelet therapy : DAPT) が行われているが、長期のDAPTは出血性疾患の増加につながり、繰り返す入院や死亡率上昇との強い関連が示唆されている。近年、生体医工学技術を用いて機能的な内皮細胞層を生体外で金属ステント表面に施すことにより、ステントの生体適合性を改善させ、留置後早期から内皮化能を有する新たなステントを作成する研究が注目されている。本研究では、DES留置後の後期ステント血栓症の克服およびDAPT期間短縮を目的として、血管壁側에만薬剤が塗布されたDESを使用し、血管内腔側に対して後期成長型ヒト血管内皮前駆細胞 (late-outgrowth endothelial progenitor cells : 後期EPC) による生体外内皮化を行った新たなデザインのDES(EPC-DES)を開発し、早期内皮化能と薬剤溶出能力の検証を行った。ヒト末梢血液から分離された細胞は、フローサイトメトリー解析により後期EPCと確認された。薬剤を血管壁側のみに装填したDESを用いて、デリバリーシステムと同径の血管用シースに収納された状態とされてない状態の両方で、異なる細胞濃度と塗布時間で播種し、最適なEPC播種条件を決定した。播種面積率は、ステントストラット上のEPC核面積から算出された細胞被覆率で評価した。EPC-DESを動脈せん断応力条件に曝露し、EPCに対するせん断応力の影響を評価した。播種中に溶出する薬剤の量を調べるために、薬物動態解析を行った。最後に、コンセプト実証実験として、平滑筋細胞 (smooth muscle cell : SMC) を含んだフィブリン層および含まないフィブリン層の上にEPC-DESを留置し、培養液を灌流させながらそれぞれ3日間培養した。最適化した播種条件で実験を行った結果、非収納状態と収納状態では、細胞被覆率はそれぞれ47%と26%であった。細胞播種後も、約99%の薬剤がステント表面に残存した。また1時間の動脈せん断応力条件に曝露させた結果、約88%の細胞が残存した。コンセプト実証実験の結果、EPCはステント表面をコンフルエントに覆い、周囲のフィブリン層へ播種し、増殖した。EPC-DESをSMC含有フィブリン層の上に置くと、ストラットに接触したSMCは死滅した。このことから薬物溶出能力を失うことなく、EPC-DESは作成可能であり、病変留置後に十分な増殖能力を有することが示された。よってEPC-DESは、早期再内皮化能力とDESの抗狭窄効果を兼ね備えた新たなデザインのステントとして、臨床応用できる可能性がある。</p>				