

Title	自家血管内皮コロニー形成細胞を塗布した薬剤溶出性ステントの抗血栓性検証研究
Sub Title	Evaluation of the antithrombotic properties of drug-eluting stents coated with autologous endothelial colony-forming cells
Author	塚田, 実郎(Tsukada, Jitsuro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2025
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	本研究は、自家末梢血由来の血管内皮コロニー形成細胞（ endothelial colony-forming cell: ECFC ）を薬剤溶出性ステント（ drug-eluting stent: DES ）に塗布することにより、高い抗血栓性を付与した新規DESの開発を目的としたものである。近年、ステント留置後の後期ステント血栓症や抗血小板薬依存の副作用が課題となる中、本研究は次世代の長期開存能を担保しつつ、高血栓性を備えたステント実装に向けた橋渡し研究として位置づけられる。令和6年度は、研究環境の再整備および人員体制の強化に加え、動物実験の実施と技術の最適化、さらに臨床応用に向けた工程時間の最適化を図るin vitro評価系の構築を進めた。まず、新たに研究員1名を雇用し、ECFCの分離・培養、動物実験支援の体制を整えた。第1回目の動物実験では、ECFC塗布自体は成功したものの、腹部大動脈穿刺に伴う合併症によりミニブタが術中死亡し、術式の見直しが必要となった。 腹部大動脈を開腹下セルディンガー法で穿刺する、術野確保のための開創器を導入するなど複数の手技的工夫を加えたことで、第3回目の実験では無事に片側腸骨動脈にECFC塗布DES、対側に非塗布DESの留置が完了し、術後生存も得られた。現在は2週間後の評価に向けてミニブタを継続飼育中である。 また、臨床応用を視野に、塗布時間短縮を目指したin vitroモデルを構築し、3時間および6時間での細胞塗布の比較実験を実施した。結果として、3時間塗布では定着細胞数が不十分であり、6時間塗布が最適と考えられた。現在、さらなる再現性確認のために検証を継続している。さらに現在進行中の動物実験では、術後にDAPTやヘパリン化を一切施行しない条件でステントの抗血栓性を評価しており、得られた結果により、必要最小限の抗凝固管理期間の設定や、より実用的な臨床プロトコルの構築を検討する。これらの成果は、知財化やPMDA相談、製品戦略立案に活用される予定である。 The aim of this research is to develop a new drug-eluting stent (DES) that induces early endothelialization and provides high anti-thrombogenicity by coating the drug-eluting stent (DES) with autologous peripheral blood-derived endothelial colony-forming cells (ECFC). In recent years, while problems such as late stent thrombosis and the side effects of antiplatelet drug dependence after stent implantation have become issues, this research is positioned as a bridge study towards the implementation of next-generation stents with high thrombogenicity while ensuring long-term patency. In fiscal year 2024, in addition to readjusting the research environment and strengthening the personnel system, we carried out animal experiments and optimized the technology, and also constructed an in vitro evaluation system that aimed to optimize the processing time for clinical application. First, we employed a new researcher and established a system for supporting the isolation and culture of ECFCs and animal experiments. In the first animal experiment, although the ECFC coating itself was successful, a complication associated with abdominal aortic puncture caused the mini-pig to die intraoperatively, and the surgical method needed to be revised. By adding several technical innovations, such as puncturing the abdominal aorta using the open abdominal Seldinger method and introducing a retractor to secure the surgical field, the third experiment successfully completed the implantation of ECFC-coated DES in one iliac artery and non-coated DES in the other, and the pigs survived after the operation. The pigs are currently being kept for evaluation after two weeks. In addition, with a view to clinical application, we constructed an in vitro model to explore the optimal application time, and conducted comparative experiments on cell application at 3 hours and 6 hours. As a result, it was considered that 6 hours of application was optimal, as the number of cells that adhered was insufficient with 3 hours of application. We are currently continuing to verify this for further reproducibility confirmation. Furthermore, in the animal experiments currently underway, we are evaluating the antithrombogenicity of the stent under conditions where no DAPT or heparinization is performed after surgery, and we will consider setting the minimum necessary anticoagulation management period and constructing a more practical clinical protocol based on the results obtained. These results are scheduled to be used for intellectual property creation, PMDA consultation, and product strategy planning.

Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2024000001-20240268

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2024年度 学事振興資金（個人研究） 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師（有期・医学部）	補助額	300千円 （A）
	氏名	塚田 実郎	氏名（英語）	Jitsuro Tsukada		
研究課題（日本語）						
自家血管内皮コロニー形成細胞を塗布した薬剤溶出性ステントの抗血栓性検証研究						
研究課題（英訳）						
Evaluation of the Antithrombotic Properties of Drug-Eluting Stents Coated with Autologous Endothelial Colony-Forming Cells						
1. 研究成果実績の概要						
本研究は、自家末梢血由来の血管内皮コロニー形成細胞（endothelial colony-forming cell: ECFC）を薬剤溶出性ステント（drug-eluting stent: DES）に塗布することにより、高い抗血栓性を付与した新規DESの開発を目的としたものである。近年、ステント留置後の後期ステント血栓症や抗血小板薬依存の副作用が課題となる中、本研究は次世代の長期開存能を担保しつつ、高血栓性を備えたステント実装に向けた橋渡し研究として位置づけられる。令和6年度は、研究環境の再整備および人員体制の強化に加え、動物実験の実施と技術の最適化、さらに臨床応用に向けた工程時間の最適化を図るin vitro評価系の構築を進めた。まず、新たに研究員1名を雇用し、ECFCの分離・培養、動物実験支援の体制を整えた。第1回目の動物実験では、ECFC塗布自体は成功したものの、腹部大動脈穿刺に伴う合併症によりミニブタが術中死亡し、術式の見直しが必要となった。 腹部大動脈を開腹下セルディンガー法で穿刺する、術野確保のための開創器を導入するなど複数の手技的工夫を加えたことで、第3回目の実験では無事に片側腸骨動脈にECFC塗布DES、対側に非塗布DESの留置が完了し、術後生存も得られた。現在は2週間後の評価に向けてミニブタを継続飼育中である。 また、臨床応用を視野に、塗布時間短縮を目指したin vitroモデルを構築し、3時間および6時間での細胞塗布の比較実験を実施した。結果として、3時間塗布では定着細胞数が不十分であり、6時間塗布が最適と考えられた。現在、さらなる再現性確認のために検証を継続している。さらに現在進行中の動物実験では、術後にDAPTやヘパリン化を一切施行しない条件でステントの抗血栓性を評価しており、得られた結果により、必要最小限の抗凝固管理期間の設定や、より実用的な臨床プロトコルの構築を検討する。これらの成果は、知財化やPMDA相談、製品戦略立案に活用される予定である。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
The aim of this research is to develop a new drug-eluting stent (DES) that induces early endothelialization and provides high anti-thrombogenicity by coating the drug-eluting stent (DES) with autologous peripheral blood-derived endothelial colony-forming cells (ECFC). In recent years, while problems such as late stent thrombosis and the side effects of antiplatelet drug dependence after stent implantation have become issues, this research is positioned as a bridge study towards the implementation of next-generation stents with high thrombogenicity while ensuring long-term patency. In fiscal year 2024, in addition to readjusting the research environment and strengthening the personnel system, we carried out animal experiments and optimized the technology, and also constructed an in vitro evaluation system that aimed to optimize the processing time for clinical application. First, we employed a new researcher and established a system for supporting the isolation and culture of ECFCs and animal experiments. In the first animal experiment, although the ECFC coating itself was successful, a complication associated with abdominal aortic puncture caused the mini-pig to die intraoperatively, and the surgical method needed to be revised. By adding several technical innovations, such as puncturing the abdominal aorta using the open abdominal Seldinger method and introducing a retractor to secure the surgical field, the third experiment successfully completed the implantation of ECFC-coated DES in one iliac artery and non-coated DES in the other, and the pigs survived after the operation. The pigs are currently being kept for evaluation after two weeks. In addition, with a view to clinical application, we constructed an in vitro model to explore the optimal application time, and conducted comparative experiments on cell application at 3 hours and 6 hours. As a result, it was considered that 6 hours of application was optimal, as the number of cells that adhered was insufficient with 3 hours of application. We are currently continuing to verify this for further reproducibility confirmation. Furthermore, in the animal experiments currently underway, we are evaluating the antithrombogenicity of the stent under conditions where no DAPT or heparinization is performed after surgery, and we will consider setting the minimum necessary anticoagulation management period and constructing a more practical clinical protocol based on the results obtained. These results are scheduled to be used for intellectual property creation, PMDA consultation, and product strategy planning.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			