

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17535

研究課題名（和文）薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステント植え込み後の血管反応の解明

研究課題名（英文）Vascular response after implantation of drug-eluting bioabsorbable magnesium stent

研究代表者

尾崎 雄一（Ozaki, Yuichi）

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00507999

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントの生体内吸収過程をOCTで観察することで吸収過程の問題点やステント留置後のイベント発症について検討することができた。また、側枝病変に対しても薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントの効果を3D-OCTを用いて検討したが、その有用性が確認できた。しかし、生体内でのマグネシウム吸収過程における血管応答は不明な点はまだ多数存在し、適切な金属吸収スピードや、適切な薬剤溶出スピードなどに関しても今後の課題であると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤溶出性生体吸収性マグネシウムステントの生体内吸収過程をOCTで観察することで臨床応用においてその有用性を確認することができた。

薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステント植え込み後の金属ストラット吸収過程における血管応答を明らかにすることでこれまでの冠動脈ステントの欠点をすべて克服する、いわば“究極の冠動脈ステント”となる可能性が高く、虚血性心疾患の治療を一変する可能性を秘めており、冠動脈疾患治療戦略に大きく貢献できると考える。

研究成果の概要（英文）：By observing the bioabsorption process of a drug-eluting bioabsorbable magnesium stent using OCT, we were able to investigate problems with the absorption process and the occurrence of events after stent placement. We also investigated the effect of a drug-eluting bioabsorbable magnesium stent on side branch lesions using 3D-OCT, and its usefulness was confirmed. However, there are still many points that are unclear regarding the vascular response during the magnesium absorption process in vivo, and the appropriate metal absorption speed and drug elution speed are also considered to be future issues.

研究分野：冠動脈イメージング

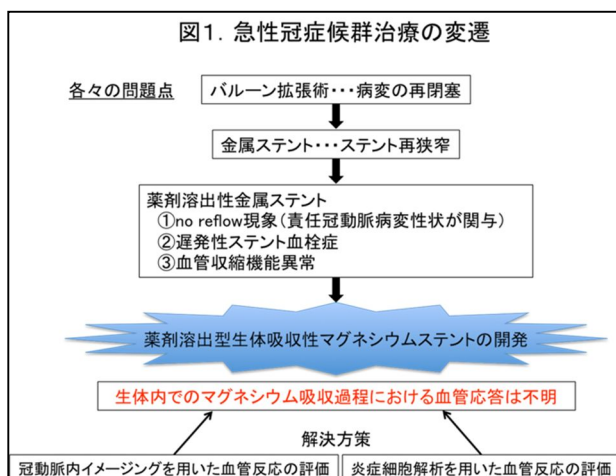
キーワード：薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステント 血管応答 光干渉断層法

1. 研究開始当初の背景

【背景】急性冠症候群治療法の変遷：バルーン 金属ステント 薬剤溶出性金属ステント
???

再灌流療法の普及は、急性心筋梗塞の生命予後を大きく改善した。しかしバルーン拡張術や血栓溶解療法だけでは血管を保持する事が出来なため、折角再疎通した血管内腔が再閉塞する問題点が存在した。それを解決するため、金属ステントが開発されたが、慢性期にステント内腔が再狭窄を起こすステント再狭窄が未解決の問題として残された。そこで近年、再狭窄を予防する薬剤を塗布した薬剤溶出性金属ステントが導入され、慢性期の再狭窄率は数%までに減少した。しかし一見万能に見えた薬剤溶出性金属ステントにも、no reflow 現象、遅発性ステント内血栓症、ステント末梢の血管収縮機能異常など、患者予後に関係する新たな問題がクローズアップされている(図1)。そのためこれらの諸問題を解決するため、様々な研究開発が精力的に行われている。例えば、我々の光干渉断層撮影装置 (Optical coherence tomography; OCT) を用いた研究から、責任冠動脈病変性状が no reflow 現象に関係している事が明らかとなり、その対策が講じられるようになった。また薬剤溶出のためのポリマーによる血管応答が遅発性ステント内血栓症に関与している事、長期にわたる金属ステントの高い血管保持力がステント植込み部の血管収縮を阻害し、結果としてステント末梢の機能異常をもたらしていることなどが明らかとなってきた。そのため および の問題点を解決する目的で、薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントが開発された。薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントは、これまでの様々な問題点を全て解決する可能性を秘めた究極のステントである。

しかし、生体内でのマグネシウム吸収過程における血管応答は不明な点が多数存在する。これに対する解決策として、冠動脈内イメージング(OCT)および単球サブセットなどの炎症細胞を介した解析技術を用いて生体内でのマグネシウム吸収過程における血管反応を評価することで、この問題点が解決できるのではないかと考えた。



2. 研究の目的

本研究の目的は薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステント植込み後の金属ストラット吸収過程における血管応答を明らかにし、新たな薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントを開発することである。

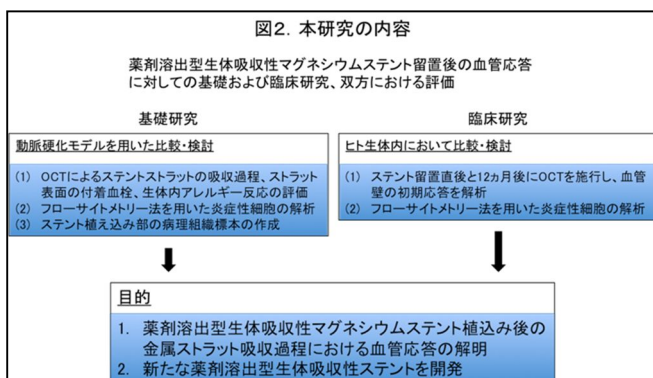
3. 研究の方法

本研究は図2に示す様に、薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントが抱える問題点に対して、冠動脈内イメージング(光干渉断層撮影装置; OCT) 炎症細胞解析および分子生物学的アプローチを用い、基礎および臨床研究の双方から生体内における血管応答の解析を行う。

【基礎研究】

動脈硬化モデルのミニプタを用いた薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステント留置後の生体内における血管応答の解析

動物実験モデルにおいて薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステント留置後、経時的(植込み直後、6ヵ月、12ヵ月後)にOCTを用いてステントストラットの吸収過程、ストラット表面の付着血栓、生体内アレルギー反応などを評価する。それらに伴う炎症機転を特定の単球サブセットおよびその膜表面マーカーの測定を行い評



価し、適宜ステント植え込み部の病理組織標本を作成し、免疫病理学的手法を用いてステントに対する血管応答の評価も行う。

【臨床研究】

ヒト生体内における薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステント留置後の血管応答の解析

薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントのパイロット臨床試験が、和歌山県立医科大学循環器内科主導で2019年秋から2年間の期間で予定されている。急性冠症候群（ST上昇型心筋梗塞、非ST上昇型心筋梗塞、不安定狭心症）患者の冠動脈責任病変に対して、薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントを留置する。これらの同一の急性冠症候群患者の生体内において、ステント留置直後と12ヵ月後のフォローアップ時にOCTを施行し、薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントに対する血管壁の初期応答を解析する。また、それらに伴う炎症機転を評価するため、特定の単球サブセットおよびその膜表面マーカーの測定を行い、取得したOCT画像と比較・検討する。

4. 研究成果

薬剤溶出性生体吸収性マグネシウムステントの生体内吸収過程をOCTで観察すると、植込み後半年間で約95%が吸収され消失していることが分かった。また、ステントの拡張がステント内の再狭窄に影響する可能性が分かった。これは過度の膨張（膨張指数 > 1.0）はポリマーの破壊を誘発し、分解と吸収の速度にも影響を与えることや過度の膨張によりポリマーが破壊されると、マグネシウム基合金の劣化速度が速くなり、炎症が発生することに起因している可能性が考えられる。

臨床応用としては側枝病変に対しても薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントの効果を3D-OCTを用いて検討したが、12ヶ月後にはストラットの多くは消失していただけでなく、側枝の開存していることを確認した。このことから側枝病変に対しての薬剤溶出型生体吸収性マグネシウムステントの有用性を報告した。

しかし、生体内でのマグネシウム吸収過程における血管応答は不明な点はまだ多数存在し、適切な金属吸収スピードや、適切な薬剤溶出スピードなどに関しても今後検討していく必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Ozaki Yuichi, Garcia-Garcia Hector M., Shlofmitz Evan, Hideo-Kajita Alexandre, Waksman Ron	4. 巻 21
2. 論文標題 Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold: Review of the Clinical Evidence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular Revascularization Medicine	6. 最初と最後の頁 127 ~ 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carrev.2019.10.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ozaki Yuichi, Garcia-Garcia Hector M, Hideo-Kajita Alexandre, Kuku Kayode O, Haude Michael, Ince H?seyin, Abizaid Alexandre, T?lg Ralph, Lemos Pedro Alves, von Birgelen Clemens, Christiansen Evald H?j, Wijns William, Escaned Javier, Dijkstra Jouke, Waksman Ron	4. 巻 20
2. 論文標題 Impact of procedural characteristics on coronary vessel wall healing following implantation of second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary artery lesions: an optical coherence tomography analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Heart Journal - Cardiovascular Imaging	6. 最初と最後の頁 916 ~ 924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ehjci/je210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ozaki Yuichi, Garcia-Garcia Hector M., Hideo-Kajita Alexandre, Kuku Kayode O., Haude Michael, Ince H?seyin, Abizaid Alexandre, T?lg Ralph, Lemos Pedro Alves, von Birgelen Clemens, Christiansen Evald H?j, Wijns William, Escaned Javier, Waksman Ron	4. 巻 123
2. 論文標題 Serial 3-Dimensional Optical Coherence Tomography Assessment of Jailed Side-Branch by Second-Generation Drug-Eluting Absorbable Metal Scaffold (from the BIOSOLVE-II Trial)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1044 ~ 1051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjcard.2018.12.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ozaki Yuichi, Kuku Kayode O., Sakellarios Antonis, Haude Michael, Hideo-Kajita Alexandre, Abizaid Alexandre, Lemos Pedro Alves, von Birgelen Clemens, Wijns William, Escaned Javier, Michalis Lampros, Fotiadis Dimitrios I., Dijkstra Jouke, Waksman Ron, Garcia-Garcia Hector M.	4. 巻 29
2. 論文標題 Impact of Endothelial Shear Stress on Absorption Process of Resorbable Magnesium Scaffold: A BIOSOLVE-II Substudy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Revascularization Medicine	6. 最初と最後の頁 9~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carrev.2021.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ozaki Yuichi, Garcia-Garcia Hector M., Melaku Gebremedhin D., Joner Michael, Galli Stefano, Verheye Stefan, Lee Michael K.Y., Waksman Ron, Haude Michael	4. 巻 29
2. 論文標題 Effect of Procedural Technique on Cardiovascular Outcomes Following Second-Generation Drug-Eluting Resorbable Magnesium Scaffold Implantation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cardiovascular Revascularization Medicine	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carrev.2021.05.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Taniguchi Motoki, Ozaki Yuichi, Katayama Yosuke, Satogami Keisuke, Ino Yasushi, Tanaka Atsushi	4. 巻 51
2. 論文標題 Impact of Upper Arm Prolonged Occlusion on Radial Artery Diameter Before Coronary Angiography in Patients With Coronary Artery Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cardiovascular Revascularization Medicine	6. 最初と最後の頁 38~42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carrev.2023.01.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Hideo-Kajita A, Kuku KO, Haude M, Ince H, Abizaid A, Tolg R, Lemos PA, Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Escaned J, Dijkstra J, Waksman R
2. 発表標題 Implantation technique in Magmaris second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions: optical coherence tomography analysis.
3. 学会等名 Cardiovascular Revascularization Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Hideo-Kajita A, Kuku KO, Haude M, Ince H, Abizaid A, Tolg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Escaned J, Dijkstra J, Waksman R
2. 発表標題 Serial 3-dimensional optical coherence tomography assessment of jailed side-branch by second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in BIOSOLVE-II trial.
3. 学会等名 Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ozaki Y, Kuku KO, Sakellarios A, Hideo-Kajita A, Desale S, Siogkas P, Sioros S, Haude M, Ince H, Abizaid A, Tolg R, Lemos PA, von Birgelen C, Christiansen EH, Wijns W, Escaned J, Michalis L, Fotiadis DI, Waksman R, Garcia-Garcia HM
2. 発表標題 Impact Of endothelial shear stress on absorption process of resorbable magnesium scaffold: A Biosolve-II substudy.
3. 学会等名 Cardiovascular Research Technologies (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------