

平成 21 年 4 月 6 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591915
 研究課題名（和文） 心臓インターベンション領域における胎児アデノシン特性の応用に関する研究
 研究課題名（英文） Application of Fetal Adenosine Activity in the Development of a New Device for Treating Ischemic Heart Disease
 研究代表者 澤倫太郎（SAWA RINTAROU）
 日本医科大学・医学部・講師 研究者番号：30267174

研究成果の概要：

虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈インターベンション（PCI）戦略の中核は、新生内膜増殖抑制剤をコーティングした薬剤溶出性ステント（DES）である。しかし現在実用化されている DES は再狭窄に関連する炎症を抑えると同時に、血管壁の正常な修復反応も抑制し血栓リスクを高めることが明らかになり、より生理的な次世代 DES が求められている。一方で胎児血管は限られた酸素供給に適応するためアデノシン活性が高く血小板活性も抑制され血栓を作りにくい。この胎児血管の特性を導入した新しい PCI デバイスの開発の可能性を探った。胎齢 108 ± 4 日の羊胎仔慢性実験モデルにおいて、胎仔大腿動脈にバルーン拡張型ステントで過拡張による障害を与えたのち、内径 2.5mm～4.0mm の金属ステントを留置、同時に母獣大腿動脈およびその分枝にも金属ステントを設置し、実験後 28 日後に胎児と母獣血管のステント内損失径を比較、さらに A1 受容体ブロッカーであるテオフィリン局所投与群（TH 群）およびアデノシン再取り込みを阻害するジピリダモール局所投与群（DP 群）における再狭窄率について統計学的検討した。結果は胎仔血管（n=12: 2 血管×6 頭）のステント内損失面積（28.8±11.4%）は母獣血管（45.4 ± 16.9% ; n=10 : 2 血管×5 頭）に比較して小さかった（p < 0.01）。さらに TH 群において、胎児血管の特に 3.0mm 以内の小口径血管のステント留置後再狭窄率は TH 群で高かった（p < 0.01）。胎児血管は成人血管に比べ、血管障害後のステント内新生内膜による再狭窄をきたしにくく、この血管特性は成人に比べ高い胎児のアデノシン活性によると考えられ、新しい DES デバイスの開発に繋がる可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：虚血性心疾患、薬物溶出性ステント、胎児、アデノシン、PCI

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

これまでの一連の科学研究費補助金研究の成果として以下のことが明らかになった。すなわち冠循環は、その重要さゆえに心筋虚血などの代謝異常運動、外的ストレス、に対して迅速に対応できる循環制御メカニズムが備わっている。循環系の調節因子はきわめて繊細で、神経、心臓、内皮細胞および血球成分それぞれから遊出されるケミカルメディエーターにより冠微小循環は個別に調節される。心臓はエネルギー消費の最も大きい臓器で、容易に虚血に陥り、虚血 - 再灌流障害による代謝変動と、これにかかわるフリーラジカルが生体内の生理病理現象に広く関わっている。ATPの分解産物であるアデノシンは神経、心筋、内皮細胞および白血球成分のいずれからも産生され、かつどの細胞にも受容体が存在するため冠微小循環調節の各因子の強力なモジュレーターとしての役割をもつ。アデノシンは虚血や低酸素下で心筋から大量に産生され、冠血流量増大、心筋代謝改善、不整脈に作用すると同時に血小板凝集を強力に抑制している。アデノシンのこれらの効果は酸素供給が制限され、アデノシン活性の高い子宮内胎児環境でエンハンスされている。

2. 研究の目的

虚血性心疾患に対する経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 戦略の中核は、新生内膜増殖抑制剤をコーティングした薬剤溶出性ステント (DES) である。しかし現在実用化されている DES は再狭窄に関連する炎症を抑えると同時に、血管壁の正常な修復反応も抑制し血栓リスクを高めることが明らかになり、より生理的な次世代 DES が求められている。一方で胎児血管は限られた酸素供給に適応するためアデノシン活性が高く血小板活性も抑制され血栓を作りにくい。この胎児血管の特性を導入した新しい PCI デバイスの開発の可能性を探った。

3. 研究の方法

胎齢 108±4 日の羊胎仔慢性実験モデルにおいて、胎仔大腿動脈にバルーン拡張型ステントで過拡張による障害を与えたのち、内径 2.5mm~4.0mm の金属ステントを留置、同時に母獣大腿動脈およびその分枝にも金属ステントを設置し、実験後 28 日後に胎児と母獣血管のステント内損失率 (損失面積/血管断面積比) を血管内超音波検査 (IVUS: Volcano Therapeutics 社) により評価した。血管超音波で比較、さらに A1 受容体ブロッカーであるテオフィリン局所投与群 (TH 群) およびアデノシン再取り込みを阻害する

ジピリダモール局所投与群 (DP 群) における再狭窄率について同様にステント内損失率を統計学的検討した。

4. 研究成果

胎仔血管 (n=12: 2 血管×6 頭) のステント内損失面積 (28.8±11.4%) は母獣血管 (45.4±16.9%; n=10: 2 血管×5 頭) に比較して有意に小さかった (p<0.01)。母体 DIP 群と対照群の再狭窄率に有意差はなかった。さらに TH 群において、胎児血管におけるステント留置後再狭窄率は有意に高く (p<0.01)、特に 3.0mm 以内の小口径血管において再狭窄率は上昇した。

胎児血管は成人血管に比べ、血管障害後のステント内新生内膜による再狭窄をきたしにくい。この血管特性は成人に比べ高い胎児のアデノシン活性によると考えられ、新しい DES デバイスの開発に繋がる可能性がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

澤倫太郎: 心臓インターベンション領域における胎児血管特性の応用に関する基礎的研究: 日本産婦人科・新生児血液学会誌 18, 125-126. :2008

[学会発表] (計 3 件)

1. 澤倫太郎: 心臓インターベンション領域における胎児血管特性の応用に関する基礎的研究: 第 18 回日本産婦人科・新生児血液学会、2008 年 6 月 27-28 日、九州大学医学部百年講堂
2. 澤倫太郎、石川源、竹下俊行: 胎児アデノシン活性を応用した虚血性心疾患の新しいデバイス開発に関する基礎的研究、第 44 回日本周産期・新生児医学会学会学術集会、2008 年 7 月 14 日、パシフィコ横浜
3. 澤倫太郎、ほか: 胎児アデノシン活性を応用した虚血性心疾患の新しいデバイス開発に関する基礎的研究、第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会、2009 年 4 月 5 日、国立京都国際会館

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤倫太郎 (SAWA RINTAROU)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号: 30267174

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者