

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12797

研究課題名(和文) 血管内ステントの内皮化促進のためのMuse細胞による再生治療

研究課題名(英文) Novel cell therapy to prevent chronic phase occlusion of endovascular stents

研究代表者

細山 勝寛 (HOSOYAMA, Katsuhiko)

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：70837046

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：血管内治療後の再狭窄や閉塞、枝分かれした血管閉塞等の慢性期合併症に対し、組織修復能を有するMuse細胞を組み合わせて、ステント骨格表面の内皮化を実現することを目的とした。冠動脈ステント、及び多層性血流モデュレーター(MFM)による治療改良を目的とした実験に取り組んだ。MFMは動脈瘤内からの分枝を開存させたまま維持できる特性があるが、抗血栓療法が必要がある。その弊害を改善するための研究を行った。小動物用MFMを準備し、MFM動物モデル作製を施行した。次にS1PアゴニストによるMFMステントのコートリングを試みた。まずは間葉系幹細胞を投与し、評価を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心血管疾患罹患患者の増加に伴い、冠動脈疾患や大動脈疾患に対するステント治療も増加の一途を辿っている。慢性期における冠動脈ステント狭窄や閉塞、分枝付き胸部・腹部ステントグラフトの分枝閉塞は遠隔期の致命的な合併症である。自己複製能、三胚葉性の分化能などを有するMuse細胞は、閉塞しつつあるステント骨格表面の内皮化を促し、慢性的な血管壁損傷に起因する血栓症やステント再狭窄を改善することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to achieve endothelialization of the stent surface by administering Muse cells with tissue repair capability to treat chronic phase complications such as restenosis, occlusion, and branching vessel occlusion after endovascular treatment. We performed experiments aimed at preventing coronary stent occlusion and branch occlusion in Multilayered Flow Modulators (MFM) in the chronic phase. The MFM is a new treatment device for aortic aneurysms that has the property of keeping the important branch patent, but requires Antiplatelet therapy. We investigated the possibility of preventing branch occlusion in patients with MFM implantation by administering Muse cells. We prepared MFM tent for a small animal and performed MFM animal model creation. Next, we performed coating of the MFM stent with S1P agonist. After that, mesenchymal stem cell migration and viability responses were assessed.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：ステント治療 再生医療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患や大動脈疾患等の心血管疾患は生命予後に直結する疾患であり、罹患患者は増加傾向にある。治療としては、血管内治療の台頭が目覚ましい。

血管内治療は多岐にわたる疾患に対し実施され、低侵襲性治療として認知されている。血管内ステントが使用される病態は狭窄性血管病変である。しかし、治療後の再狭窄や閉塞、枝分かれした血管の入口部閉塞など未解決問題が残っている。このような慢性期の合併症は時として致命的となり、それを予防するために高血小板薬が必須とされている。しかし、抗血小板薬はステント閉塞を予防する効果がある一方で、脳出血や消化管出血等の出血性合併症を伴う場合があり、特に高齢患者においてはジレンマを抱えている。ステント治療後の患者において、抗血小板薬を中止できるのであれば、医学的貢献が非常に大きい。出血性合併症を回避し、さらに慢性期ステント閉塞を予防できるのであれば、生命予後延長に寄与すると考えられる。

### 2. 研究の目的

血管内治療で使用されるステントの種類は様々であるが、共通する治療目標は“標的病変の良好な組織修復”と言える。本研究はステント治療に組織修復能を有する Muse 細胞を組み合わせることで、ステント骨格表面の内皮化を実現し、その組織修復効果と抗炎症作用を発揮させることで、ステント治療後の慢性的な血管壁損傷に起因する血栓症やステント再狭窄などの合併症を改善することを目的とした。

### 3. 研究の方法

冠動脈ステント、及び多層性血流モデュレーター (MFM)による治療改良を目的とした実験に取り組んだ。

冠動脈ステントは BMS (Yukon Choice, Translumina, Hechingen, Germany)を使用した。MFM とは狭窄病変とは対照的に、瘤化病変に応用されている。大動脈瘤から分枝が分岐している形態においても留置可能で、分枝を開存させたまま維持できる特性がある新規デバイスである。しかし、その開存維持のためには強い抗血栓療法を生涯継続する必要がある。その弊害を改善するため、下記の如く実験を施行した。

#### (1) 冠動脈ステントに対する実験

S1P アゴニストによるステントのコーティング

S1P アゴニストの stability assay

#### (2) MFM に対する実験

MFM 動物モデル作製

S1P アゴニストによる MFM ステントのコーティング

Muse 細胞の遊走と生着反応の評価

### 4. 研究成果

#### (1) 冠動脈ステントに対する実験

S1P アゴニストによるステントのコーティング

ステントは市販の BMS(Yukon Choice, Translumina, Hechingen, Germany)を使用し、S1PR2 特異的アゴニストを ultrasonic flux 法ステントコーティングシステム (MediCoat Stent Coating System, SonoTek) によりステント内腔にコーティングし作成した(BMS-S1P)。

S1P アゴニストの stability assay

S1P アゴニストはエタノール溶解によりスプレー溶液とした。ステント作成後にアゴニストの stability assay を行い、コーティング効率を判定したところ安定したコーティング効率が得られなかった。

## (2) MFM に対する実験

### MFM 動物モデル作製

ベルギーの Cardiatis 社から小動物(家兎)に適応できるサイズの MFM を準備した。従来の一般的なステントと異なる delivery system を必要としており、かつ、deploy した後のステントの挙動が個性的であるため、ステント留置手技を反復して実施し、MFM 動物モデル作製に注力した。

### S1P アゴニストによる MFM ステントのコーティング

上述の MFM を使用し、S1PR2 特異的アゴニスト(SID46371153)を ultrasonic flux 法ステントコーティングシステムによりステント内腔にコーティングし作製を行った。S1P アゴニストはエタノール溶解のスプレー溶液をスパッタリングする方法を試みた。

### 間葉系幹細胞の遊走と生着反応の評価

Muse 細胞に先立ち、市販の間葉系幹細胞を使用することとした。作成したモデルに対して間葉系幹細胞を投与し遊走と生着を評価したが、走査電顕的に十分な細胞の生着を確認し得なかった。アゴニストの stability の問題か、細胞と MFM の共培養系に不首尾があったかについて再検討を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	齋木 佳克  (Saiki Yoshikatsu)  (50372298)	東北大学・医学系研究科・教授    (11301)	
研究分担者	鈴木 佑輔  (Suzuki Yusuke)  (70791698)	東北大学・医学系研究科・助教    (11301)	
研究分担者	熊谷 紀一郎  (Kumagai Kiichiro)  (80396564)	東北大学・大学病院・講師    (11301)	

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