

令和 7 年 6 月 19 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2024

課題番号：21K16064

研究課題名（和文）薬剤溶出性ハイブリッドナノコーティング下肢ステントにおける早期内皮化様式の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of early stage endothelialization in hybrid-DES of the lower extremities

研究代表者

宇佐見 陽子（YOKO, USAMI）

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号：20572530

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、F-DLCコーティングと薬剤溶出性ポリマーを組み合わせたHybrid薬剤溶出ステント（Hybrid DES）の抗血栓性と早期内皮化促進効果を、ウサギ大動脈モデルを用いて評価した。2021年度と2022年度に、BMS群、F-DLC群、Hybrid DES群で血管内視鏡および病理組織学的比較を行い、F-DLC群では異物反応が最も少なく、内皮細胞の生着が良好であることが示された。Hybrid DESでは平滑筋細胞の未熟性を認め、徐放薬剤の効果と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、F-DLCコーティングがステント留置後の異物反応を抑制し、平滑筋細胞の成熟と内皮化を促進する可能性が示された。これは、金属ステント表面コーティングが有用である事を示唆する新たな知見であり、薬剤溶出型ステントにおける安全性と有効性の両立に寄与すると考えられる。将来的には、再狭窄や血栓形成を抑えた低侵襲な治療機器の開発につながる事が期待され、学術的・社会的に大きな意義を有する。

研究成果の概要（英文）：In this study, we evaluated the anti-thrombotic properties and early endothelialisation-promoting effects of a hybrid drug-eluting stent (Hybrid DES), which combines a fluorinated diamond-like carbon (F-DLC) coating with a drug-eluting bioabsorbable polymer, using a rabbit aorta model. In 2021 and 2022, intravascular angioscopic and histopathological comparisons were conducted among the bare-metal stent (BMS), F-DLC, and Hybrid DES groups. The F-DLC group exhibited minimal foreign body reaction and favorable endothelial cell coverage. In contrast, the Hybrid DES group showed predominantly immature smooth muscle cells, indicating drug effect.

研究分野：血管内ステントに対する生体反応

キーワード：薬剤溶出性ステント 平滑筋細胞 早期内皮化 F-DLCコーティング 血管治療 動脈硬化症 血管形成術

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

下肢動脈硬化症は、動脈の狭窄や閉塞により末梢の血流が著しく低下し、進行すれば組織壊死から下肢切断に至る重篤な疾患である。下肢切断後の5年生存率は一部の悪性腫瘍をも下回るとされ、生命予後の観点からも早期発見・早期治療の重要性が強く認識されている。治療の選択肢として、カテーテルを用いたステント留置術は低侵襲であることから広く普及しているが、冠動脈に比して下肢領域におけるステント治療成績は依然として不良であり、再狭窄やステント血栓症の発生が臨床上的大きな課題である。

とりわけ、下肢動脈は屈曲や伸展などの動きが大きく、ステントに対する機械的ストレスが強いため、留置後の血管反応が不安定となりやすい。薬剤溶出型ステント (drug-eluting stent: DES) は、平滑筋細胞の増殖を抑えることで再狭窄を抑制する一方で、血管内皮細胞にも影響を及ぼし、内皮化の遅延や血栓形成のリスクを高めるとされている。

従来の DES は、非吸収性ポリマーや金属材料を基盤としており、それらが異物反応を惹起し、慢性的な炎症や創傷治癒の遅延につながることで報告されている。こうした課題を克服すべく、東海大学の長谷部らのグループは新たに「Hybrid DES」を開発した。これは、生体吸収性薬剤溶出ポリマーと、第三世代炭素系無機ナノコーティング (フッ素添加ダイヤモンドライクカーボン: F-DLC) を組み合わせた二層構造を有する革新的なステントである。

F-DLC は極めて高い血液適合性を有し、血小板の付着を抑制するとともに、金属からのイオン溶出を防ぐことにより、異物反応や炎症反応を最小限に抑える効果がある。また、薬剤を含有した生体吸収性ポリマーは時間の経過とともに分解され、最終的に F-DLC コーティング面が露出することで、長期的な抗血栓性を維持する構造となっている。

本研究では、Hybrid DES および F-DLC の内皮化促進作用に着目し、その生体反応特性と作用機序を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新たに開発された下肢用 Hybrid DES の生体反応、特に**早期内皮化の様式**を明らかにし、その有用性と作用機序を検証することである。

内皮化はステント留置後の長期開存性を左右する極めて重要な生理過程であり、これが不完全または遅延すると血小板の凝集や血栓形成を誘発し、再狭窄の原因となる。したがって、ステントの安全性および有効性を包括的に評価するためには、早期内皮化の状態を詳細に評価することが不可欠である。

本研究では、血管径が小さく、血管内手技の再現性に優れるウサギを動物モデルとして用い、以下の3種のステントを比較対象とした：

- BMS (薬剤非含有の金属ステント)

- F-DLC ステント（高血液適合性ナノコーティングステント）
- Hybrid DES（本研究で開発された新規ステント）

各群においてステント留置 14 日後の血管を対象に、**血管内視鏡**による表面観察、**病理組織像**による細胞構成の分析、**電子顕微鏡**による微細構造の評価を行い、内皮化の進行状況、炎症反応、異物反応の程度を多角的に解析した。

さらに、本研究では、血管内視鏡による評価法の高度化にも取り組み、従来の新生内膜被覆の有無のみにとどまらず、血管修復過程をより詳細に可視化・分類する方法の確立を目指した。

3. 研究の方法

ウサギ大動脈を用いた in vivo 実験を実施し、BMS、F-DLC、Hybrid DES の 3 種類のステントをそれぞれ留置した。2021 年度においては、各群 1 羽ずつにステントを留置し、14 日後に摘出・解析を行った。さらに補足実験として 3 羽を追加し、合計 6 羽を対象としたが、うち 2 羽は術中の失血死により評価対象から除外した。

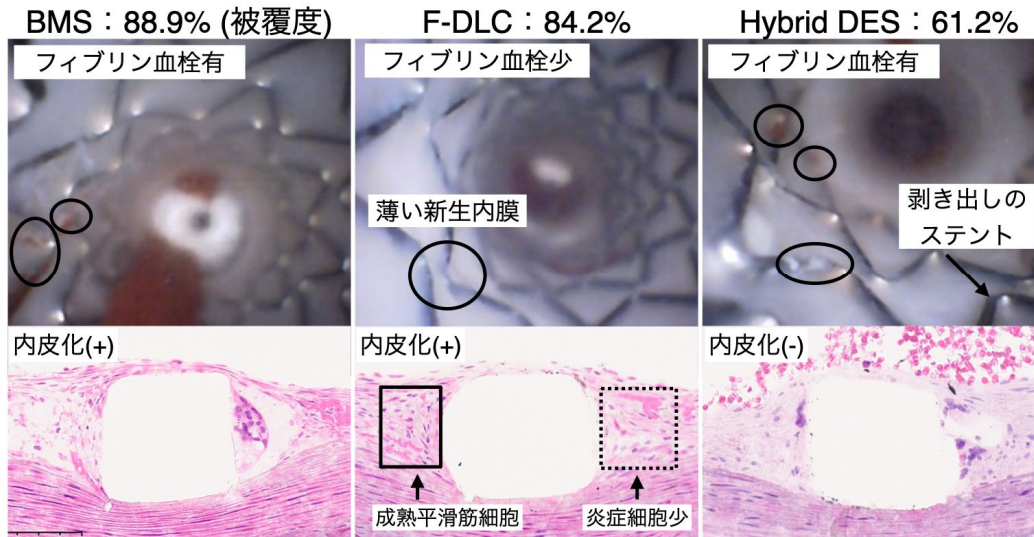
各ステント留置部位については、まず**血管内視鏡**を用いて新生内膜の被覆状況を観察し、被覆の有無、血栓形成の有無や部位を記録した。その後、同一部位を摘出し、**HE 染色**を中心とした組織学的評価を実施し、細胞構成（平滑筋細胞、炎症細胞、内皮細胞）を分析した。

各群において、新生内膜の被覆率、炎症細胞浸潤の程度、ステント周囲組織の構成要素を定量的に比較することにより、ステントごとの血管修復プロセスの違いを明らかにした。

4. 研究成果

最終的な解析対象は、BMS 群・F-DLC 群・Hybrid DES 群の各 1 羽（計 3 羽）であり、ステント留置 14 日後の血管反応を比較した。（図）

血管内視鏡評価においては、F-DLC 群が最も均一かつ広範な新生内膜被覆を示した。BMS 群ではステントエッジ部に非器質化血栓とフィブリンの付着が観察され、Hybrid DES 群では一部にフィブリンの沈着が残存していた。



組織学的評価では、BMS および F-DLC 群のいずれも新生内膜による被覆率は 80% 以上であったが、Hybrid DES 群では内皮被覆が不均一であり、内皮細胞の生着が確認されない部位が存在した。BMS 群ではステント周囲に明らかな異物反応が認められた一方、F-DLC 群では異物反応および炎症細胞の浸潤はほとんど見られず、平滑筋細胞は成熟しており、その表層には内皮細胞の生着も確認された。これらの所見から、F-DLC ステントでは血管治癒が最も早く進行していることが示唆された。

一方、Hybrid DES 群では、新生内膜内に未熟で円形の平滑筋細胞が多く観察され、その領域では内皮細胞の生着が確認されなかった。これにより、Hybrid DES では薬剤放出の影響により平滑筋細胞の成熟が進まず、それが内皮化の遅延に関係している可能性が示唆された。

総じて、BMS および F-DLC 群では 14 日間で内皮被覆がほぼ完了していたが、Hybrid DES 群ではその進行が比較的遅延していた。特に F-DLC 群では、新生内膜が成熟した平滑筋細胞から構成され、炎症細胞の浸潤も乏しかったことから、平滑筋細胞の成熟が内皮化を促進する上で重要な要因である可能性が示唆された。一方、Hybrid DES 群で認められた平滑筋細胞の成熟遅延が長期成績にどの程度影響を及ぼすかについては、本研究のデータのみでは評価が困難である。今後、血管障害モデルや大型動物を用いた慢性期の検討が必要である。

2023~2024 年度においては、Hybrid DES 開発における米国でのブタを用いた非臨床試験、国内でのブタを用いて Eluvia ステントと Hybrid DES の内視鏡像を比較検証した実験の参画により、本研究に関する Eluvia ステントとの比較や電子顕微鏡での評価に関する追加実験は実施できなかった。しかしながら、これらの経験を通じて得られた知見・技術は、米国や国内での非臨床試験にも大いに役立った。また、今後の研究体制の強化および材料開発との連携基盤の整備にも大きく貢献するものであった。

本研究の成果は、Hybrid DES の現段階における傾向を明らかにし、将来的な改良への基礎的知見を提供する重要な成果と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 宇佐見陽子, 亀井俊佑, 前川駿人, 尾藤健太, 岡本穰, 石川卓, 馬場康貴, 長谷部光泉 |
| 2. 発表標題 膝窩動脈以下（BTK）のステント開発における血管内視鏡を用いたウサギ大動脈実験モデルの確立 |
| 3. 学会等名 第33回関東IVR研究会 |
| 4. 発表年 2022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 |
|-------|--|----------------------------------|----|
| 研究協力者 | 長谷部 光泉 (Hasebe Terumitsu) (20306799) | 東海大学・医学部・教授 (32644) | |
| 研究協力者 | 亀井 俊佑 (Kamei Shunsuke) (90778862) | 東海大学・医学部・助教 (32644) | |
| 研究協力者 | 前川 駿人 (Maegawa Shunto) (10855307) | 東海大学・医学部・客員講師 (32644) | |
| 研究協力者 | 尾藤 健太 (Bito Kenta) (80850106) | 東海大学・医学部・客員講師 (32644) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 |
|-------|--|--------------------------------------|----|
| 研究協力者 | 川崎 朋範 (Kawasaki Tomonori) (90456484) | 埼玉医科大学・医学部・教授 (32409) | |
| 研究協力者 | 馬場 康貴 (Baba Yasutaka) (00315409) | 埼玉医科大学・医学部・教授 (32409) | |

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 |
|---------|---------|
| | |