

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 25日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591838

研究課題名（和文） 胎児血管特性を応用したアデノシン誘導型 DES の開発

研究課題名（英文） Application of Fetal Adenosine Activity in the Development of a New Drug-Eluting Stent

研究代表者

澤 倫太郎 (SAWA RINTARO)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30267174

研究成果の概要（和文）：

胎児血管において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炎症反応や血小板活性は抑制される。この胎児血管の特性を導入した新しい薬剤溶出性ステント（DES）の開発の可能性を探った。胎齢 110±5 日の羊胎仔慢性実験モデルにおいて胎仔大腿動脈、成獣（母獣）大腿動脈分枝に金属ステントを留置、ADO 受容体作動薬を用いて実験後 28 日後に胎児と母獣血管のステント内損失径を比較した。胎児血管特性を成獣に再現する場合、A1 受容体のみならず A3 受容体も含めた作働薬が効果的である。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this research was to evaluate whether local delivery of adenosine improves reendothelialization and decrease inflammation after artery stenting in the fetal sheep. Our data demonstrate the potential of local adenosine administration to improve vascular healing and prevent in-stent restenosis via both A1 and A3 adenosine receptors, may lead to the development of a new DES device.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：アデノシン、薬物溶出性ステント (DES)、再狭窄、羊胎児慢性実験モデル
胎児血管、A1 受容体、A3 受容体、2-chloroadenosine(2CA)

1. 研究開始当初の背景、

背景 1、胎児臓器の虚血耐性は亢進したアデノシン活性によって増幅されている

成人においても胎児においても、虚血 - 再灌流障害による代謝変動に対して、ATP の分解産物であるアデノシンは神経、心筋、内皮細胞および血球成分のいずれからも遊出され、かつどの細胞にも受容体が存在するため臓器の微小循環調節の強力なユビキタス・モジュレーターとして血流量を調整し、不整脈を改善し、かつ心筋代謝を抑制し、局所炎症に伴うサイトカイン動員を減弱化することで臓器を保護している。さらにアデノシンは主にアデノシンA2 受容体を介し、免疫細胞におけるc-AMP濃度を調整することでTNF α , IFN γ , IL-2 等の Pro-inflammatory Cytokines 産生を制御することで血小板凝集を抑制する。

研究代表者は世界に先駆けて血漿中アデノシン濃度測定法を報告し (Sawa : J Appl Physiol 1991) ヒト胎児血漿アデノシン濃度について明らかにしてきた (Sawa : J Clin Endocrinol Metab 1997)。さらに一連の研究において、子宮内の胎児臓器の虚血耐性ならびに血小板活性の抑制は、亢進したアデノシン活性によって維持されていることを明らかに報告してきた。

背景 2、成人虚血性心疾患の治療戦略に胎児特性を導入することは可能か？

成人の虚血性心疾患に対する治療法の経皮的冠動脈インターベンション (PCI: Percutaneous coronary intervention) は、冠動脈バイパス手術に比して患者に対する侵襲が低く社会復帰が早いという点から普

及が目覚しい。現在はベアメタルに新生内膜増殖抑制薬剤をコーティングした薬剤溶出性ステント (Drug-Eluting Stent: DES) の開発がPCI 戦略の中核を形成しつつある。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するため、血管中膜壊死から血栓リスクを高めることが報告され、これらの機序は血小板凝集による血栓形成と局所炎症によるサイトカイン活性化であることが明らかになり、血管壁の正常な修復は抑制しない次世代DESの開発が早急に求められている。

DES薬剤として求められる条件は、1、血管内膜や細胞内に移動しやすい 2、血管壁の正常な修復反応は抑制しない 3、新生内膜増殖は多因子により生じているため、多機能の薬理効果をもつ こととされる。加えてステント内の新生内膜増殖のトリガーは血小板凝集による血栓形成と局所炎症によるサイトカイン活性化であることを考えれば、元来哺乳類胎児生体がもつ生理活性物質であり、血小板凝集抑制作用と炎症抑制作用をあわせもつアデノシンはこれらの条件を十分に満たす。内因性アデノシンの亢進した胎児心筋、血管環境の再構築は、虚血性心疾患治療法として有効であると考えられる。

2. 研究の目的

成人虚血性心疾患の治療戦略として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) が普及している。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するため次世代 DES が求められている。一方で胎児血管において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炎症反応や血小板活性は抑

制される。この胎児血管の特性を導入した新しい DES の開発の可能性を探った。

3. 研究の方法

胎齢 110±5 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繰り返す過拡張による内皮障害を与えたのち、内径 4.0mm の金属ステントを留置、同時に成獣（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、胎児血管に選択的 A1 受容体拮抗薬 (DPCPX) を、さらに母体血管に選択的 A1 受容体作働薬 (CCPA) および広域 A1/A3 受容体作働薬 (2-chloroadenosine, 2-CA) を局所投与し血管再狭窄率について比較、さらに広域アデノシン受容体作働薬を含有させた陽イオンゼラチンヒドロゲルで被覆したアデノシン溶出型ステントを作成して繰り返すバルーン損傷を加えた成獣大腿動脈に移植し、血管再狭窄率について統計学的に比較した。

4. 研究成果

胎仔血管 (n=16: 2 血管×8 頭) のステント内損失面積 (27.1±14.3%) は母獣血管 (45.4±16.9%; n=10: 2 血管×5 頭) に比較して小さい ($p < 0.01$)。さらに胎児血管における DPCPX 投与群は非投与群に比しステント留置後再狭窄率は有意に高く ($p < 0.01$)、母獣血管では CCPA 投与群よりも 2-CA 投与群で再狭窄率は有意に抑制された ($p < 0.05$)。成獣血管の 2-CA 溶出型ステント (n=6: 2 血管×3 頭) におけるステント内損失面積 (31.7±14.9%) は、胎仔血管 (n=16: 2 血管×8 頭) におけるステント内損失面積

(27.1±14.3%) と同様、成獣金属ステント (45.4±16.9%; n=10: 2 血管×5 頭) に比較して小さかった ($p < 0.01$)

以上から胎児血管における内皮障害後のステント内再狭窄抑制は主にアデノシン A1 受容体によると考えられた。この血管特性を成獣に再現する場合、A1 受容体のみならず A3 受容体も含めた作働薬が効果的である。さらに陽イオンゼラチンコートにより作成した 2-CA 溶出型ステントは、抗血小板薬投与なしで成獣血管におけるステント内再狭窄を抑制した。これは胎児血管においてアデノシン受容体を介した抗血小板、抗炎症作用により重急性の血栓形成が防止され、新生内膜過形成が抑制されたのと同様の機序によるものと考えられた。

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 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

澤倫太郎、峯克也、大内望、市川智子、桑原慶充、竹下俊行. 胎児血管特性を応用したアデノシン誘導型 DES の開発—胎児血管におけるアデノシン A2a 受容体を介した in-stent-thrombosis の抑制について
第 63 回日産婦学術講演会, 2011. 8. 29

澤倫太郎、五十嵐美和、峯克也、桑原慶充、里見操緒、竹下俊行. 胎児血管特性を応用したアデノシン誘導型 DES の開発—羊成獣血管における long acting adenosine によるステント内再狭窄抑制効果について—

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤 倫太郎 (SAWA RINTARO)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30267174

(2) 研究分担者

峯 克也 (MINE KATSUYA)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：60409216

(3) 連携研究者

()

研究者番号：