

## 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)研究成果報告書

平成25年6月5日現在

機関番号：84404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659701

研究課題名(和文) 逆転の発想による脳動脈瘤塞栓治療用カバードステントの開発

研究課題名(英文) Development of Covered Stents for Treatment of Cerebral Aneurysms

研究代表者

中山泰秀(YASUhide NAKAYAMA)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：50250262

研究成果の概要(和文)：

ステント外周に対して、微細な孔を多数開けた薄膜で一体化させた微細孔化カバードステントを開発し、脳動脈瘤治療への有効性を示してきた。一般に、瘤口を塞ぐためには孔は小さい必要があり、逆に孔を大きく多くすると側枝の開存や内膜肥厚の抑制には有利であるが、瘤内への血流速度が早くなるため塞栓できずにカバー材の意味が無くなるとのジレンマが生じていた。しかし孔をある程度の大きさにすることで、瘤内の血流を停滞させることが可能であることを可視化回路での実験で見いだした。大きな孔が瘤内の流れを止めるという新しい発見し、動物で検証した。

研究成果の概要(英文)：

We Developed microporous covered stents, which were stents with thin layer membrane with a lot of micropores for treatment of cerebral aneurysms. In general, it small pore is effective for occlusion of aneurysms. On contrary, it is considered that large pore is effective for maintenance of branching flow, but unfavorable to occlusion of aneurysms. However, in this study, micropores with size in a certain range stopped almost completely the blood flow in the aneurysms. This was observed in in vitro experiments using circulation circuit. A large micropore could stop the blood flow in the aneurysms, which was confirmed in animal experiments.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳血管内外科学

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) 脳動脈瘤血管内治療の現状

Guglielmi の開発した電気脱離型コイル(GDC コイル)を用いた頭蓋内動脈瘤の血管内治療の発達により、臨床上すばらしい治療成績が得られている。しかしながら、限られた大きさの動脈瘤でさえ完全に塞栓させるためには1個数十万円ものコイルを数十個必要とする場合もあり、経済的に莫大な負担となる。また、GDC コイルを用いた治療は、

外科的に困難である巨大な動脈瘤の治療には本質的に適用が困難である。さらに、塞栓材が親血管中に流出すると、血流を妨げるため、大きな動脈瘤の治療では親血管の閉塞の危険性がある。また、血栓性閉塞性合併症が起こる可能性や、不完全な瘤口閉鎖が動脈瘤の再成長や破裂を引き起こす可能性も指摘されている。加えて、動脈瘤内へのマイクロカテーテルの留置は動脈瘤の破裂のリスクを有している。

そのため、より安全で確実、さらに経済的な治療法が望まれている。

## (2) 新規デバイスとしてのカバードステントの開発

我々は低侵襲で確実に、しかも安価に、大きな動脈瘤まで閉塞治療できる治療器具として薬物放出能を有する微細孔化カバーステントを提案している(100 $\mu\text{m}$ の微細孔を開けた厚さ30 $\mu\text{m}$ のカバーフィルムを内腔面に有する)。これまで、マイクロ孔を厳密に配置させた多孔質ポリウレタンフィルムの作製をエキシマレーザー精密加工機によって可能とし、これを5mm径のバルーン拡張型、ならびに自己拡張型ステントのストラット内腔面に固定することでカバーステントを製作してきた。カバーフィルムの内外面には目的に応じた薬物を固定させることができ、内面にヘパリンやアルガトロバンを外面にFK506(免疫抑制剤)やスタチンを配することによって、動物実験において擦過狭窄部位に留置させると内膜肥厚を顕著に抑制でき、臨床上の優位性を実証した。

## 2. 研究の目的

ここで頭蓋内への応用を考えた時に、2、3mm径の小口径が要求されるため、血栓化と続く狭窄の抑制がより重要となる。本研究では、(1)拍動流回路を用いた可視化実験によって、カバーフィルムに作製する孔の大きさ、形、面積の最適化を行う。(2)実際にカバードステントを試作し、柔軟性や拡張性など物性、操作性を評価する。(3)兎の鎖骨下動脈に実験的に動脈瘤を作製し、経皮的なステント留置によって塞栓効果を調べる。

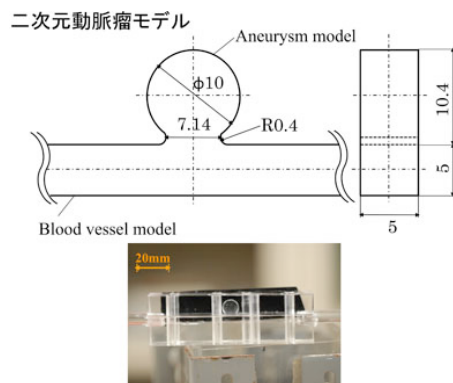
カバードステント自体は目新しくはないが、そのカバー材の孔の設計が本研究の最重要ポイントであり、カバー材に開けた穴が小さいよりも大きい方が逆に瘤内の血流を止めるという発見を発展させる。この逆転の発想はこれまで誰も気づいておらず、まさしく萌芽研究にふさわしいと考える。大口径カバードステントは、既存のデバイスが抱えていた問題点を解決しうる画期的な治療デバイスとなりうる。

## 3. 研究の方法

### (1) 流体力学的機能評価

アクリル立方体を切削加工することで、瘤形状を内部に有する動脈瘤モデル模型を作製した(下図参照:二次元動脈瘤モデル)から初め、臨床データを元に3次元CADの製図を作製した。ネック部には多孔質フィルムが簡単に着脱できる様に工夫した。

多孔質フィルムの作製は、現有のエキシマレーザーを用いて行った。高分子の材質に応じた加工条件の最適化を検討した。

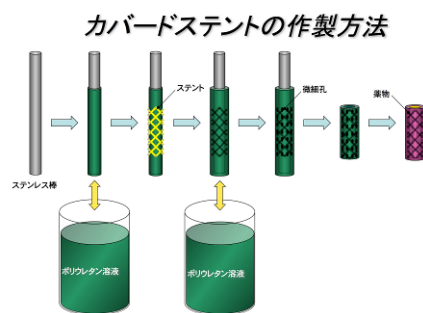


拍動流ポンプをつなげた流体回路を設計し、モデルを装着し、回路内に蛍光微粒子を流すことで、動脈瘤内の流れの可視化を行い、孔の大きさ、面積、形状と瘤内の流れの関係を明らかにした。

### (2) カバードステントの作製/物性評価

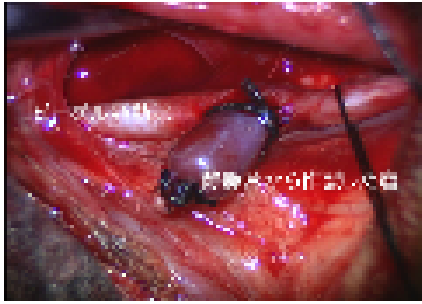
ステント基材はバルーン拡張型を用いた。ステントのカバー化はこれまで開発したデッピング法(下図)によって行った。装置は全てロボット化されており、膜の厚さを任意に調節した。カバー化後は先のレーザー加工装置にて多孔化を行った。

既存の心血管系のステントは、大きさや屈曲性の点で頭蓋内の細い蛇行した血管内の誘導ならびに拡張は困難であるため、頭蓋内へ適用するには新たな構造ならびに材質設計が必要と考えた。その対応策として連結型カバーステントを考えた。ステントに柔軟性を持たせるための1つの方法として、短いセル構造の連結が行われている。しかし、連結部の金属ストラットは脆弱なため内腔保持能がユニット部に比べて極端に低下する。そこでカバー材によって連結させることで、柔軟性と拡張性が両立すると期待された。



### (3) 動物実験評価

これまで犬ならびに兎で作製してきた動脈瘤モデルを用いて、動物実験評価を行った(次頁写真)。基本的に体内への導入は大股動脈のカットダウンによって行った。アンギオ室内にて血管造影しながら頸部及び頭部へ誘導させた。動脈瘤のエントリー部にてステントを留置させた。瘤内への親血管の血流



の流入阻止は血管造影によって調べた。一定期間留置させた後に、瘤の封鎖ならびに内膜肥厚の程度を血管造影によって調べた。また、周囲の組織とともに留置したステントを摘出し、組織切片を作製して、内膜肥厚の程度を定量解析すると同時に、組織形態学ならびに免疫学的な評価を行った。

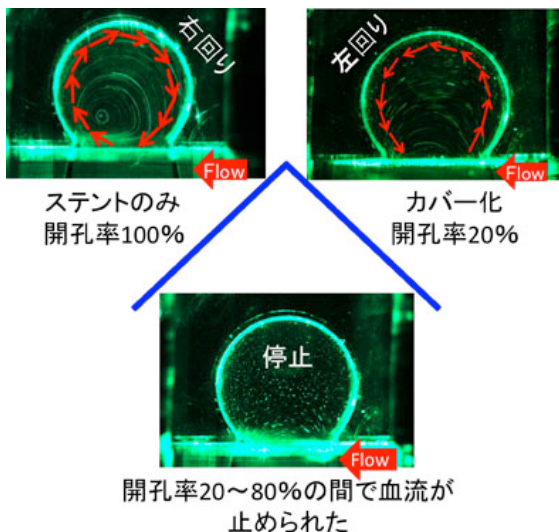
#### 4. 研究成果

##### (1) 流体力学的機能評価

直径 5mm の管に直径 10mm の球体をつけた動脈瘤モデルを作製した。ステントのみを開口部に留置した場合、下図上段左に示す様に、球体の中央を中心として下流側から壁面を伝って上流側へ流れ出す速い右回りの渦流が観察された。

一方、開口部に開孔率 20% の多孔質カバーフィルムを装着すると、瘤内の血流の速度は大幅に低下した（下図上段右）。これまでの動物実験ではこの程度の血流速度の低下によって動脈瘤が塞栓された。ここで興味深いことに、瘤内の血流が上流側から入り下流側へ出る左回りの渦流が観察された。

つまり、カバー材の有無によって動脈瘤内の流れ方向が全く逆転することが分かった。カバー材が無い場合は開孔率が 100%、カバーフィルムでは 20% であったから、その間を順に調べれば流れ方向が逆転する転換点、すなわち流れが停止する開孔率の範囲があると予想された。その予想は見事に的中し、開



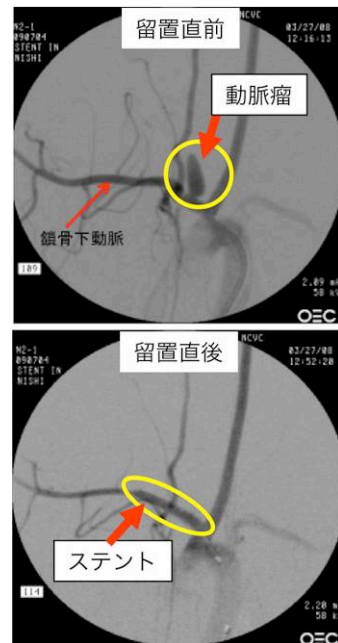
孔率を 40% とすると下段写真の通り、瘤内の流れがほぼ停止することを発見した。即ち、瘤内への血流量を下げるためには穴を小さくして塞ぐことが常識的であったが、実際は孔の大きさが同じでも開孔率を増加させることで瘤内の流れをほぼ停止できることを明らかとした。

##### (2) 動物実験評価

カバードステントで最も懸念される 2 つの内の 1 つが、分枝血管の閉塞である。動脈瘤の開口部にフタをして塞栓するのであるから当然分枝血管も同時にフタをしてしまう。しかし予備的検討において、開孔率 50% のカバードステントにおいて 1mm 以下の分枝血管を温存させることができることを見いだしている。そこで、閉鎖血管である瘤は血栓化させるが、開放血管である分枝血管の流れは維持できる適切な開孔率を調べた。

さらに、もう 1 つは内膜肥厚である。カバー材は内膜形成の足場として機能することを証明しており、ステントのみよりも血管再構築は有利であると考えられる。しかし、カバー材は異物であるため血栓形成しやすく、内膜肥厚を招く。薬剤によって有る程度抑制は可能であるが、根本的に無くすことは困難である。しかし、穴を大きく多くすることで薄くすることが可能であった。

以上、動脈瘤を塞栓する、分枝を残す、内膜を薄くする、これら全てが大孔、多孔によって実現できた（下写真）。大きさを問わず、たった 1 個のステントを開口部に留置するだけで動脈瘤治療ができる。現在ステントとコイルとの併用治療も行われているが、圧倒的に手技は楽で確実である。さらに特に経済性に優れており、医療費の削減効果が望める。



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 8 件)

- 1) Nakayama Y.  
Hyperbranched polymeric "star vectors" for effective DNA or siRNA delivery.  
Acc Chem Res  
2011, 45(7):994-1004. 査読有  
doi: 10.1021/ar200220t
- 2) Nakayama Y., Yamaoka S, Yamanami M, Fujiwara M, Uechi M, Takamizawa K, Ishibashi-Ueda H, Nakamichi M, Uchida K, Watanabe T, Kanda K, Yaku H.  
Water-soluble argatroban for antithrombogenic surface coating of tissue-engineered cardiovascular tissues.  
J Biomed Mater Res B Appl Biomater.  
2011, 99(2):420-30. 査読有  
doi: 10.1002/jbm.b.31914.
- 3) Moriwaki T, Oie T, Takamizawa K, Murayama Y, Fukuda T, Omata S, Kanda K, Nakayama Y.  
Variations in local elastic modulus along the length of the aorta as observed by use of a scanning haptic microscope (SHM)  
J Artif Organs.  
2011, 14(4):276-83. 査読有  
doi: 10.1007/s10047-011-0596-2.
- 4) Nakayama Y., Yahata Y, Yamanami M, Tajikawa T, Ohba K., Kanda K, Yaku H.  
A completely autologous valved conduit prepared in the open form of trileaflets (type VI biovalve): mold design and valve function in vitro.  
J Biomed Mater Res B Appl Biomater.  
2011, 99(1):135-41. 査読有  
doi: 10.1002/jbm.b.31880.
- 5) Watanabe T, Kanda K, Yamanami M, Ishibashi-Ueda H, Yaku H, Nakayama Y.  
Long-term animal implantation study of biotube-autologous small-caliber vascular graft fabricated by in-body tissue architecture.  
J Biomed Mater Res B Appl Biomater.  
2011, 98(1):120-6. 査読有  
doi: 10.1002/jbm.b.31841.
- 6) Nakayama Y., Yamaoka S, Nemoto Y, Alexey B, Uchida K. Thermoresponsive heparin bioconjugate as novel aqueous antithrombogenic coating material.  
Bioconjug Chem.  
2011, 22(2):193-9. 査読有  
doi: 10.1021/bc100267z.

- 7) Nakayama Y., Okuda K, Takamizawa K, Nakayama A. Preparation of well-defined poly(ether-ester) macromers: photogelation and biodegradability.  
Acta Biomater.  
2011, 7(4):1496-503. 査読有  
doi:10.1016/j.actbio.2010.11.023.
- 8) Nishi S, Nakayama Y., Ishibashi-Ueda H, Okamoto Y, Yoshida M.  
Development of microporous self-expanding stent grafts for treating cerebral aneurysms: designing micropores to control intimal hyperplasia.  
J Artif Organs  
2011, 14(4):348-56. 査読有  
doi: 10.1007/s10047-011-0581-9.

[学会発表] (計 14 件)

- 1) 中山泰秀、脳動脈瘤治療用カバードステントの開発: 大開孔化による血管内膜再生の促進、第11回日本再生医療学会、2012年06月12日~2012年06月14日、横浜
- 2) Nakayama Y.、Development of microporous covered stents for treating cerebral aneurysms without disturbing branching vascular flow、European Society for Cardiology (ESC) 2012 2012年08月25日~2012年08月29日、ドイツ、ミュンヘン
- 3) Nakayama Y.、Drug eluting stents with microporous polymeric covering as a scaffold for acquisition of extremely thin neointimal lying without disturbing branching vascular flow、European Society for Cardiology (ESC) 2012、2012年08月25日~2012年08月29日、ドイツ、ミュンヘン
- 4) 中山泰秀、流体力学に基づく動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの塞栓機能の評価、日本機械学会 2012年度年次大会、2012年09月10日~2012年09月12日、金沢
- 5) Nakayama Y.、Development of Microporous Covered Stents for Treating Cerebral Aneurysms、European Society for Artificial Organs、2012年09月26日~2012年09月29日、ドイツ、ロストック
- 6) Nakayama Y.、Development of Microporous Covered Stents for Treating Cerebral Aneurysms with Maintenance of Branching Flow、American Heart Association 2012、2012年11月03日~2012年11月07日、アメリカ、ロサンゼルス
- 7) 中山泰秀、生体外模擬実験による頭頸部動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの塞栓能定量評価(孔径・開口率が瘤内流れに及ぼす影響)、第50回日本人工臓器学会

- 大会、2012年11月22日～2012年11月24日、福岡
- 8) 中山泰秀、内膜再生を促進する動脈瘤治療用カバードステントの開発、第10回日本再生医療学会総会、2011年3月1-2日、東京
  - 9) 中山泰秀、脳動脈瘤治療のためのカバードステントに関する生体外実験、日本機会学会関西支部第86期定期総会、2011年3月18-20日、京都
  - 10) 中山泰秀、頭頸部動脈瘤治療のための微細多孔薄膜カバードステントの開発：微細孔設計のための生体外実験、第50回日本生体医工学会大会、2011年4月29-5月1日、東京
  - 11) 中山泰秀、動脈瘤治療用多孔薄膜カバードステントの設計最適化のための生体外模擬実験、第34回日本バイオレオロジー学会年会、2011年6月3-4日、大阪
  - 12) Y. Nakayama、Development of microporous self-expanding stents grafts for treating cerebral aneurysms; designing microporous to control intimal hyperplasia、38thヨーロッパ人工臓器学会、2011年10月9-12日、ポルトガル、ポルト
  - 13) 中山泰秀、動脈瘤治療用カバードステントの開発：大開口化孔設計時の塞栓、分枝開存、内膜形成評価、第49回日本人工臓器学会大会、2011年11月25-27日、東京
  - 14) 中山泰秀、動脈瘤治療用微細孔カバードステントの開発における、拍動流下での瘤内流れの解析、第49回日本人工臓器学会大会、2011年11月25-27日、東京

〔産業財産権〕

○出願状況（計2件）

名称：ステントの製造方法

発明者：中山泰秀

権利者：国立循環器病研究センター

種類：特許

番号：特願 2012-251632

出願年月日：2012年10月30日

国内外の別：国内

名称：ステントの製造方法

発明者：中山泰秀

権利者：国立循環器病研究センター

種類：特許

番号：特願 2012-199873

出願年月日：2012年08月25日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究代表者

中山 泰秀 (NAKAYAMA YASUhide)

研究者番号：50250262

(2)研究分担者

大場 謙吉 (OHBA KENKICHI)

研究者番号：30029186