

## 抗血栓性と血管内皮形成に優れた薬剤溶出性ステントを開発

平成22年2月16日

独立行政法人物質・材料研究機構

東京大学大学院医学系研究科

### 概要

1. 独立行政法人物質・材料研究機構（理事長：潮田 資勝 以下NIMS）の生体材料センター（センター長：宮原 裕二）は、東京大学大学院医学系研究科（教授：永井 良三）、ニプロ株式会社（代表取締役社長：佐野 實）と共同で、抗血栓性と血管内皮形成に優れた薬剤溶出性ステントの開発に成功した。
2. 狭心症や心筋梗塞に代表される虚血性心疾患の主要な治療法として用いられている薬剤溶出性ステント（DES）には、薬剤を徐放するための高分子マトリックスと薬剤に課題がある。抗血栓性と血管内皮形成を促す機能を合わせ持ち、副作用の少ない薬剤を徐放することが可能な薬剤溶出性ステントの開発が望まれていた。
3. そこで、抗血栓性と血管内皮細胞接着性を示すクエン酸架橋アルカリ処理ゼラチン高分子マトリックスに、薬剤として臨床使用実績のあるタミバロテン（Am80）を組み込んでステントに搭載した Am80 溶出性ステントを開発した。ステント拡張後の炎症反応が強い1-2週間において、多くの Am80 が徐放され、薬剤徐放は8週に亘って持続した。また調製した Am80 溶出性ステントをブタ冠動脈へ2週間留置した結果、良好な血管内皮形成が認められ、血栓形成も全く認められないことが明らかとなった。
4. 狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患の患者は、超高齢社会の到来に伴い、年々増加している。一方、国内で使用されている薬剤溶出性ステントの90%以上は、海外企業製である。我々の開発した薬剤溶出性ステントは、日本独自の基盤技術を基に開発したものであり、国内医療機器産業の活性化と国際競争力を持った医療機器の創出に繋がると期待される。
5. 本研究成果は、2010年2月17日に東京ビッグサイト（東京都江東区）で開催されるNIMSフォーラム2010において発表される。

（参考）<http://www.nims.go.jp/nimsforum/>

## 研究の背景

狭心症や心筋梗塞に代表される虚血性心疾患は、日本人の死因の第2位であり、冠動脈ステント留置術が主要な治療方法となっている。現在、我が国において冠動脈ステント留置術は年間15万症例以上行われており、その有効性は確立されている。しかし、いったん拡張した血管内腔が再び狭窄する再狭窄が20~40%の症例に生じ、再度の手術が必要となることが最大の問題となっている。

再狭窄は、ステント拡張後における血管平滑筋細胞の過増殖により引き起こされるが、この再狭窄の弱点を克服する方法として、冠動脈ステント表面から薬剤を徐放して血管平滑筋細胞の増殖を抑制する薬剤溶出性ステント(DES)が開発され、日本でも海外企業製のステントが2004年から使用されている。しかし、これらのステントには、薬剤徐放用の高分子マトリックスとして、非分解性合成高分子あるいは分解してpHを低下させ炎症を引き起こす生分解性合成高分子が使用され、薬剤には、副作用の恐れのある抗ガン剤や免疫抑制剤が使用されている。そのため、ステントによって拡張した血管内皮の傷が治癒せず、最悪の場合には、血栓形成による血管の閉塞が生じる。また、血栓形成と血管の閉塞を予防するため、手術後には、副作用発現率が高い抗血小板薬を6か月から1年間、アスピリンを継続的に内服しなければならないという欠点もある。

そのため、ステントによる血管拡張直後、抗血栓性と血管内皮形成を促す高分子マトリックスから副作用の少ない薬剤を徐放することが可能なDESの開発が望まれていた。

## 研究成果の内容

新しいDESに用いる薬剤徐放用の高分子マトリックスとして、クエン酸から合成した架橋剤(トリスクシンイミジルシトレート(TSC))とアルカリ処理ゼラチン(AlGelatin)から構成される薬剤徐放用の高分子マトリックス(AlGelatin-TSC)を開発した。得られた薬剤徐放用の高分子マトリックスを用いて抗血栓性評価を行った結果を図1に示す。市販のグルタルアルデヒドによって調製した高分子マトリックス(AlGelatin-GA)の場合、血栓形成が認められたが、本研究で最適化を行ったAlGelatin-TSCでは、血栓形成が全く認められず、DESに使用可能な抗血栓性を有することが明らかとなった。

また、図2には、ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVEC)の接着性を評価した結果を示す。AlGelatin-GA上では、HUVECの接着性がほとんど認められないのに対し、AlGelatin-TSC上では高い細胞接着性が認められた。AlGelatin-TSCの物理化学的特性の解析から、AlGelatin-TSCのDES用高分子マトリックスとしての優れた特徴は、高分子マトリックス内の細胞接着ペプチド配列の濃縮により細胞接着性が向上し、クエン酸由来カルボキシル基の生成により血小板の粘着性が抑制されることに起因していることが明らかになっている。

一方、図3には、急性前骨髄球性白血病治療剤として臨床使用実績のあるタミバロテン(Am80)を組み込んだ上記AlGelatin-TSC高分子マトリックスをステントにコーティングして調製したAm80溶出性ステントを用いて徐放試験を行った結果を示す。ステント拡張後の炎症反応が強い1-2週間において多くのAm80が徐放され、薬剤徐放は8週に渡って持続することが明らかとなった。また、図4には、調製したAm80溶出性ステントをブタ冠動脈へ2週間留置した結果を示す。市販品のDESを用いた場合には、血管内皮の形成が不十分で

あり、著しい血栓形成も認められた。一方、本研究で開発した Am80 溶出性ステントでは、良好な血管内皮形成が認められ、血栓形成も全く認められないことが明らかとなった。さらに 4 週後の再狭窄率を評価した結果、開発した Am80 溶出性ステントは市販品と比較して再狭窄率が有意に低いことも明らかになった。

## 波及効果と今後の展開

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患の患者は、超高齢社会の到来に伴い年々増加している。一方、国内で使用されている薬剤溶出性ステントの 90%以上は、海外企業製である。我々の開発した薬剤溶出性ステントは、日本独自の基盤技術を基に開発したものであり、国内医療機器産業の活性化と国際競争力を持った医療機器の創出に繋がると期待される。今回開発した薬剤溶出性ステントは、現在使用されている DES を超える安全性・有効性を持っていると期待されるため、今後、臨床治験に向けたデータの蓄積と関連企業との連携により Am80 溶出性ステント開発の実用化に向けて開発を進める予定である。

## 【問い合わせ先】

### (報道担当)

独立行政法人物質・材料研究機構

企画部 広報室

〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1

TEL:029-859-2026 FAX:029-859-2017

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL : 03-5800-9188 E-Mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

### (研究内容に関すること)

独立行政法人物質・材料研究機構 生体材料センター

主幹研究員 田口 哲志 (たぐち てつし)

〒305-0044 茨城県つくば市並木 1-1

TEL : 029-860-4498, FAX : 029-860-4714

E-Mail : TAGUCHI.Tetsushi@nims.go.jp

東京大学医学部附属病院 循環器内科

特任准教授 眞鍋 一郎 (まなべ いちろう)

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL:03-3815-5411 (内線 36672) , FAX:03-3818-6673

E-Mail : manabe-tky@umin.ac.jp

## 【用語解説】

### 1) 冠動脈ステント

分狭心症や心筋梗塞など、冠状動脈の狭窄に起因する虚血性心疾患の標準的な治療としてステントを留置する冠動脈インターベンション術が広く行われている。現在我が国だけでも年間15万症例以上行われている。

### 2) 再狭窄

冠動脈ステント留置術最大の問題点が、ステント留置部の血管内腔が再び狭窄する再狭窄であり、ステント留置後20-40%の症例で認められる。再狭窄によって、再度の冠動脈インターベンションないしは冠動脈バイパス手術が必要となることが多い。再狭窄病変は主に平滑筋細胞と、平滑筋細胞によって産生される細胞外基質によって作られる。再狭窄には平滑筋細胞だけでなく、内皮細胞やマクロファージなどの炎症性細胞、血栓など多様な要素が関係する。

### 3) 薬剤溶出性ステント

再狭窄を抑制するために薬剤を徐放し、平滑筋細胞増殖を阻害することが試みられ、我が国でもシロリムス（ラパマイシン）を徐放するCypher®ステントやパクリタキセルを徐放するTAXUS® Express<sup>2</sup>™が使用可能である。しかし、慢性期の血栓症の発生や、長期予後が不明なことなど、まだ問題点が残されている。理想的な薬剤溶出ステントには、ステント留置部血管壁の治癒を阻害せず、なおかつ新生内膜の形成を抑制することが求められ、薬剤だけではなく、徐放化のテクノロジーおよびプラットフォームとなる金属ステントの全てについて、さらなるイノベーションが求められている。

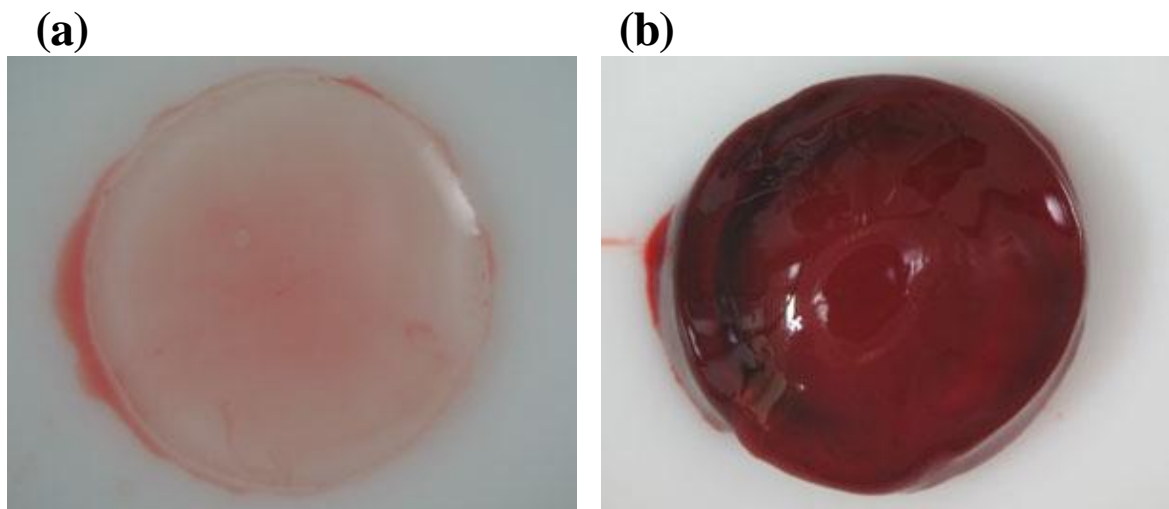


図1 薬剤徐放に用いる高分子マトリックスの血液に対する反応 (a) 開発した高分子マトリックス (血栓形成なし)、b) 市販の高分子マトリックス (血栓形成あり))

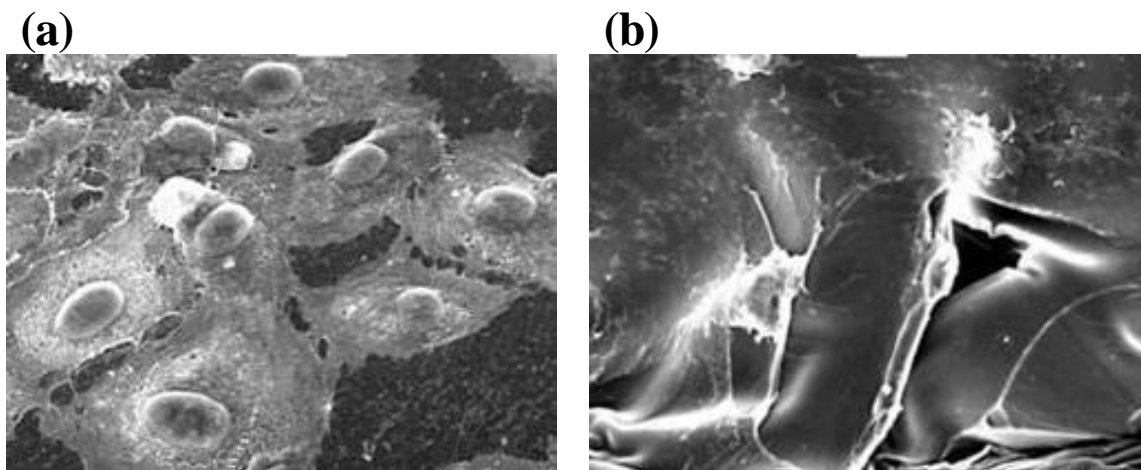


図2 高分子マトリックスの血管内皮形成能 (a) 開発した高分子マトリックス (内皮形成あり)、b) 市販の高分子マトリックス (内皮形成なし))

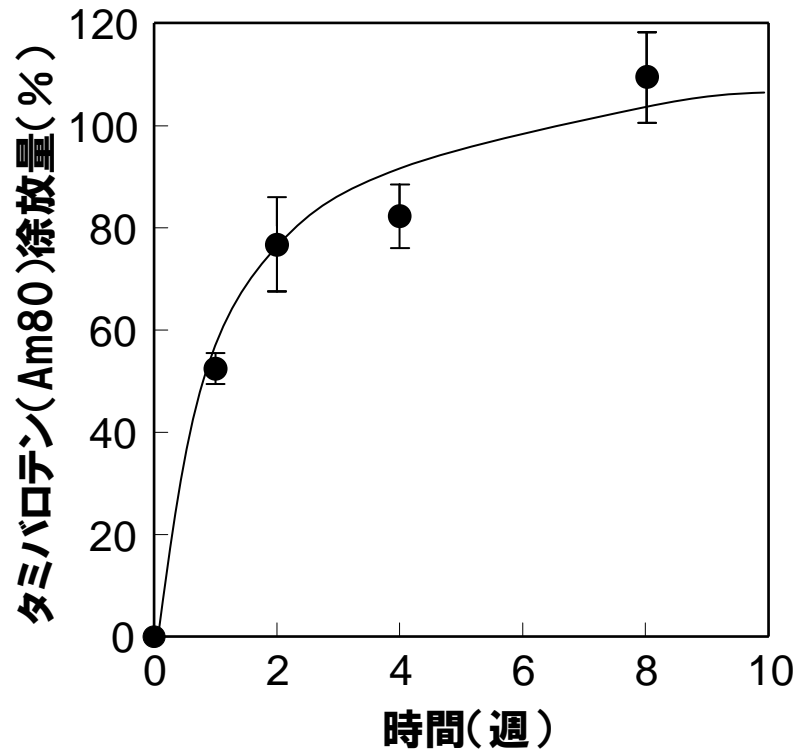


図3 開発した薬剤溶出性ステントからのタミバロテン (Am80)の徐放挙動

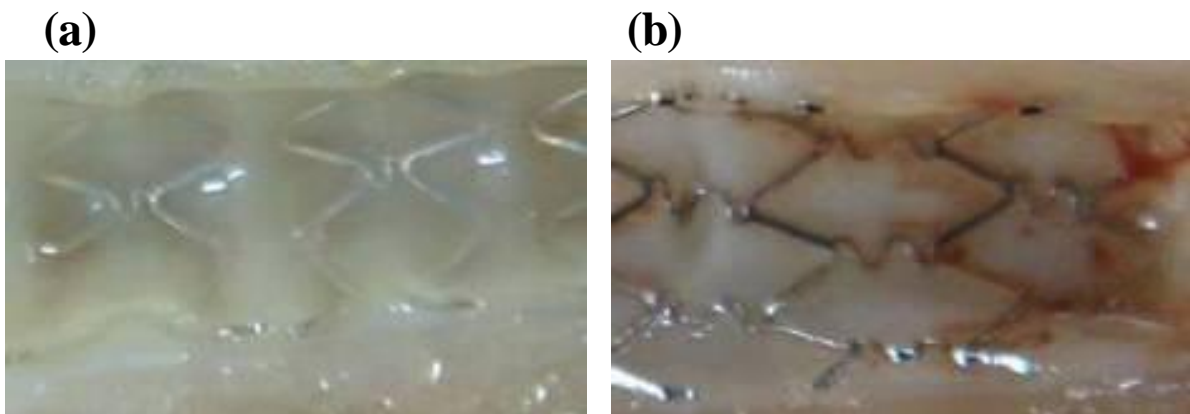


図4 開発した薬剤溶出性ステントをブタ冠動脈へ留置して 2 週間後の血管内腔の様子 (a)開発した薬剤溶出性ステント (血栓形成：なし、内皮形成：あり)、b)市販品 (血栓形成：あり、内皮形成：極わずか)