



Title	Development of a Prostacyclin-agonist-eluting Aortic Stent Graft Enhancing Biological Attachment to the Aortic Wall
Author(s)	渡辺, 芳樹
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50476
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	渡辺 芳樹
論文題名 Title	Development of a Prostacyclin-agonist-eluting Aortic Stent Graft Enhancing Biological Attachment to the Aortic Wall (大動脈壁との生物学的固着を促進するプロスタサイクリン溶出性ステントグラフトの開発)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 近年、大動脈疾患に対するステントグラフト治療においては大動脈壁との固着が不十分であることが原因と考えられるmigration、endoleakなどのステントグラフト合併症が遠隔期に認められ、術後の成績を左右する大きな要因となっている。ONO1301はプロスタサイクリンアゴニストであり、各種体細胞からのサイトカイン産生を促し、新生血管促進作用、細胞を局所に誘導する作用により組織再生を促す効果を有することが知られている。そこで、ONO-1301を溶出するステントグラフトが大動脈壁との間の再組織化を促進し、壁への固着強度を増強することを仮説とし、大動物実験にて同仮説を検証した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 大動脈壁構成細胞(内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞)に対するONO1301の効果をin vitroにて評価した。ヒト内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞を培養し、Passage 4-7の段階で1.0×10^6 cellsを10cm dishに散布し、24H 血清free mediumでincubateした。0nM, 10nM, 100nM, 1000nMのONO1301を含むMediumを添加し、72H incubateした後、ELISAにて上清中のVEGFおよびSDF-1のタンパク量を定量した。結果、大動脈平滑筋細胞、大動脈線維芽細胞においてONO1301濃度依存性に培養上清中のVEGFおよびSDF-1のタンパク量が有意に増加していた。一方、内皮細胞においてはVEGF, SDF-1のタンパク量は有意な変化は認めなかった。 ステントグラフトの作製には、局所濃度を長期間維持させるため、slow-releasing製剤であるONO1301含有Poly-lactic acid microsphere (ONO1301MS)を使用した。ステンレススチールZステントとウーブンポリエステルグラフトからなるステントグラフト(SG) (25mm長/14~18mm径)に、ゼラチンに懸濁したONO1301 MSを塗布、乾燥固着させた。16-20kgのメス、HBD犬を対象とし、全麻下、後腹膜アプローチ経腹部大動脈にて胸部下行大動脈にONO1301含有MS-SGと非含有MS-SGを挿入した。1, 2, 3ヶ月において、犠死させ(各N=6)、グラフト内腔内膜増生評価、mRNA解析、力学的引張試験、組織学的検討、を行った。ONO1301の大動脈内の組織濃度は3ヶ月においても有効な濃度が維持されており、血中濃度は投与直後(7.21 ± 1.90 ng/dl)においてピークを認め、その後、2ヶ月後においても薬剤放出(0.57 ± 0.57 ng/dl)が維持されていたが、副作用が危惧される100 ng/dlには達していなかった。大動脈壁の構成細胞のマーカーであるCD31(内皮細胞)、α-SMA(平滑筋細胞)、FSP-1(線維芽細胞)とONO1301のレセプターであるIP receptorで2重染色をすると、いずれの細胞もIP receptorを発現していた。また1, 3ヶ月の新生内膜中のmRNA量をqPCRにて評価すると、VEGF、SDF-1がONO1301投与群において高発現する傾向にあった。力学的引張試験では、5 x 10mm大の短冊状に切り出した大動脈壁とグラフトをTensilon RTC 1150Aにより牽引したところ、剥脱に必要な最大荷重は、大動脈内留置期間が延長するほど増加し、ONO1301投与群で有意な固着力の増加を認め、術後2ヶ月において特に顕著であった。組織学的検討では、新生内膜表面にはCD31陽性細胞を、その下層にα-SMA陽性細胞の増生を認め、時間を経るに従い良好な再組織化が認められた。残存グラフト繊維内細胞数をカウントすると、1, 2ヶ月においてONO1301投与群で有意に細胞数が増加していた。また、マッソントリクローム染色にてステントグラフト-大動脈壁間の間質の増生の程度を定量すると、2, 3ヶ月においてONO1301投与群において有意に間質化の促進が認められた。 〔総括(Conclusion)〕 ONO1301を徐放する薬剤溶出型ステントグラフトをイヌ胸部大動脈に留置したところ、ステントグラフト-大動脈壁間の再組織化を促進し、固着力を増強させた。薬剤溶出性ステントグラフトによりステントグラフトと大動脈間の不十分な固着に起因する合併症を回避できる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 渡辺 芳樹

	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授 澤 芳樹
	副 査 大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査 大阪大学教授 奥村 明二道

論文審査の結果の要旨

研究は、大動脈瘤に対するステントグラフト治療の問題点である遠隔期のエンドリークやマイグレイションを予防する技術についてである。組織修復を促進するプロスタサイクリンアゴニストであるONO-1301のPLA microsphere製剤をゼラチンハイドロゲルに塗布しステントグラフトに乾燥固定させた。同ステントグラフトをイヌ胸部大動脈に挿入後、1、2、3ヶ月で擬死させ評価し、結果、薬剤が溶出することで、大動脈との組織学的固着を強化にすることが明らかとなり、大動脈瘤に対するステントグラフト治療の合併症を減らし、長期予後の改善に寄与する可能性のある意義のある内容であったと考えられる。また質疑応答に関しても、的確に返答できていたと考える。よって、上記の者は学位の授与に値すると考えられる。