

氏名	曹 漢 姫
学位(専攻分野)	博士(医科学)
学位記番号	医科博第3号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科医科学専攻
学位論文題目	The behavior of vascular smooth muscle cells and platelets onto epigallocatechin gallate-releasing poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) as stent-coating materials (エピガロカテキングレート徐放性を有するステントコーティング材料としてのポリ(L-ラクチド-ε-カプロラクトン)上における血管平滑筋細胞と血小板の挙動)
論文調査委員	(主査) 教授 前川 平 教授 坂口志文 教授 吉原博幸

論 文 内 容 の 要 旨

虚血性心疾患(狭心症など)の治療には、薬物療法、冠動脈バイパス手術、経皮的冠動脈形成術(PCI)などがあり、近年心疾患治療において冠動脈ステント留置治療法が最も一般的に実施されている。しかしながら、従来のステント治療ではステント留置後3~6ヶ月には20~40%もの頻度で再狭窄が起これ、この再狭窄を減らすことがステント治療において大きな課題となっている。再狭窄の最大の原因は血管平滑筋細胞の増殖である。この細胞の増殖を抑制することにより、再狭窄を予防することができる。現在、従来のステントの表面に抗がん剤や免疫抑制剤など細胞増殖を抑制する毒性の高い薬剤を塗布した薬剤溶出ステントが臨床で用いられている。そこで、本研究では細胞増殖抑制作用、抗酸化作用、抗炎症作用、抗血小板凝固作用などの生理機能をもつ緑茶ポリフェノールの一種であるエピガロカテキングレート(EGCG)を生体分解吸収性のポリマーに含有させ、リリースされたEGCGの血管平滑筋細胞と血小板に対する影響を調べることにより、ステント材料としての有効性を評価した。

L-乳酸とε-カプロラクトンの共重合体(75/25=mol/mol、MW=13-16万、PLCL)にEGCGの含有率をポリマーに対して5wt%とし、厚さ0.1mmのフィルムを作製した。EGCG含有PLCL(E-PLCL)の物理化学的評価として、走査型電子顕微鏡(SEM)で表面分析、示差走査熱量計(DSC)で熱安定性、フーリエ変換型赤外分光光度計で化学結合、ポリマーの分解性などの評価及びEGCGリリース量の定量を行った。さらに、E-PLCLフィルム上にてラット大動脈の血管平滑筋細胞の遊走と浸潤を調べた。ヒト血液から遠心分離した多血小板血漿中でE-PLCLフィルムを2時間インキュベートし、PLCLとE-PLCL上にて血小板の付着とP-Selectin発現による血小板の活性を評価した。

物理化学的評価により、PLCLにEGCGを添加することでPLCL本来の性質が変わることなく、EGCGが均一に分布したポリマーを得ることができ、PLCLの親水性が増加したことを確認した。さらに、EGCGを含有させたPLCL内部から拡散によりEGCGが徐々に放出することを紫外可視分光光度計で確認した。PLCLとE-PLCLフィルムにラット血管平滑筋細胞を播種し細胞増殖を調べたところ、E-PLCLではPLCLと比べ、72時間後の増殖が50%抑えられることが認められた。また、Scratch-Wound assayとmodified boyden chamber assayでそれぞれ平滑筋細胞の遊走と浸潤を調べた結果、E-PLCLフィルム上にて細胞遊走と浸潤が抑制されることが明らかとなった。さらに、PLCLと比べ、E-PLCLフィルム上では血小板の付着と活性も抑制された。これらの結果により、PLCLにEGCGを含有させた複合体からEGCGが徐放され、細胞の増殖と遊走を抑制できることが確認され、新生内膜の肥厚と血栓の形成を防げる薬物溶出ステントの材料としての有効性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患の治療には、ステントの表面に抗がん剤や免疫抑制剤など細胞増殖を抑制する薬剤

を塗布した薬剤溶出ステントが用いられている。しかし、従来のステント治療では頻回に再狭窄がみられ、この再狭窄を減らす新たな方法を開発することが必要である。そこで申請者は、生理機能を持つ緑茶ポリフェノールの一種であるエピガロカテキンガレート (epigallocatechin gallate、EGCG) をポリマー (poly (L-lactide-co- ϵ -caprolactone)、PLCL) に含有させ、この新規に作製したポリマー (EGCG 含有 PLCL、E-PLCL) 上での血管平滑筋細胞と血小板の挙動を調べることにより、ステント材料としての有効性を評価した。

物理化学的評価により、PLCL に EGCG を添加することで PLCL 本来の性質が変わることなく、EGCG が均一に分布したポリマーを得られることが示された。E-PLCL から拡散により EGCG が徐々に放出され、PLCL に比べ E-PLCL 上での血管平滑筋細胞の増殖は 45% にまで抑制された。また、平滑筋細胞の遊走と浸潤に及ぼす影響を E-PLCL フィルム上で検討したところ、これらの動態が有意に抑制されることが明らかとなった。さらに、PLCL と比較し、E-PLCL フィルム上では血小板の付着と活性化も有意に抑制された。これらの結果は、E-PLCL をコートしたステントが新生内膜の肥厚と血栓の形成を妨げる薬物溶出性ステントの材料として有効であることを示唆する。

以上の研究は、次世代薬剤溶出ステント開発の基礎を確立するものである。したがって、本論文は博士 (医科学) の学位論文として評価あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 2 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。