

を劇的に減らすとされ、実用化されました。しかし、血管生物医学の立場から見ると、これらの薬が血管壁全体に保護的に働くのかどうかの検証は不十分であったと言わざるを得ません。現行のDESに使用されたポリマーの副作用の可能性は1990年代に指摘されていました。

発売後、多くの患者（600万人以上）に使用され、これによって再狭窄が少なくなり救済されている患者が数多くいます。一方で、発売初期の段階で冠動脈イベントにつながる血管内皮傷害や血栓のリスクが有るとする症例報告や病理学的所見が報告されていました。米国食品医薬品局（FDA）も適正使用を喚起しました。しかし、これらの懸念は医療機器メーカーやインターベンションに関わる臨床医から顧みられることは少なかったようです。最近になって、遅発性血栓症による死亡増加の可能性が現場の医師からエビデンスとして示されて初めて過剰使用の自粛が行われているというのが現状でしょう。この経過を見ると、DESの開発の過程で血管生物医学の研究を進めている研究者や臨床医が持っている知識や情報が十分に生かされたとは言えないと思います。

DESに関わる血管生物医学、工学、薬学の研究に詳しい異分野の研究者や医師が一堂に会して問題点・情報を交換し議論することが、より良い次世代DESの開発につながると期待します。

—— 最近承認された抗血管新生作用を持つ分子標的型の抗癌剤では、高血圧が有害事象として報告されています。

江頭 それも血管の重要性、異分野交流の重要性を示す一例といえます。分子標的薬によってVEGF（血管内皮増殖因子）を抑制すると、血圧が上がり、腎障害（蛋白尿）が生じること等は血管生物医学の基礎研究から知られていることです。蛋白尿の原因は、腎臓において血液をろ過する内皮が損傷されるからでしょう。癌を治療している医師が、カルシウム拮抗薬とACE阻害薬の2剤を投与しないと血圧が下がらない、と訴えるわけですね。そこで血管内科医と腫瘍内科医のコラボが生まれる。血圧や臓器保護の知識も腫瘍内科医に必要になってきた。互いが持っている知識や問題点を共有し、議論する必要性が高まっている一例といえるでしょう。

—— 診療科を超える議論が必要であると。

江頭 全ての臓器は血管によって正常な形態と機能が構築されていて、血管の異常は臓器不全につながります。つきなみな表現ですが、血管は臓器のライフラインです。臓器障害の病態を把握して治療法を確立するには、血管の発生、再生機構、病態を統合的に研究し理解する血管生物医学が重要だといえるでしょう。

心臓病だけでなく慢性腎疾患（CKD）も脳卒中も血管の病気です。例えば、“血管の再生修復”をもたらす薬（スタチン、ARB、抗血小板薬など）が臓器不全の治療法になっている、あるいは予後の改善につながっていることを考えれば、心臓病だけでなく異分野の研究者、医師の方々にも是非参加していただきたいと思います。

また、本学会は、これまで米国心臓病学会や韓国血管生物医学会と連携してきましたが、今回は中国、台湾の研究者を招聘しています。若手研究者の意欲的な研究を書類選考によって若手研究奨励賞を設けて顕彰します。さらに、高得点演題から選ばれた演題からプレゼンの内容を評価して、口演賞やポスター賞を選びます。若手研究者の活性化になればと期待しています。分野、国境、年齢を超えて集まり、実り多い議論の場になればと願っています。

© 2006–2008 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.

2007. 11. 30

## DESの問題解決に生体吸収性ポリマーや生分解性マグネシウムが有効

加藤 勇治＝日経メディカル別冊

関連ジャンル： 循環器 心疾患

生体吸収性の高分子ポリマーをコーティングした難燃性マグネシウム製ステントを使えば、現在の薬剤溶出ステント（DES）の問題点を解決するステントにできる――。九大循環器内科准教授の江頭健輔氏（写真）は11月29日、第15回日本血管生物医学会・学術集会のプレナリーセッションで発表し、現在臨床現場で使われているDESの臨床成績と問題点を指摘し、江頭氏が開発中のDESを紹介した。

現在のDESは、従来のベアメタルステント（BMS）と比べて再狭窄率を劇的に低減させたが、ステント内血栓による急性心筋梗塞や突然死が増加し、米食品医薬品局（FDA）は認可外使用に対して警告を出し、適正な使用を推奨するにいたっている。

江頭氏は、DESの問題点として、DESに搭載されている薬剤によって内皮細胞再生の抑制などによる副作用があるほか、生体非適合性／非吸収性のポリマーが使われていること、ステンレス製のステントが体内に永久に残存してしまうことを指摘した。

そして、現行のDESを使用するには、（1）既にDESが使用された症例については、アスピリンなどの抗血栓薬を最低12カ月以上、場合によっては長期間併用すること、（2）今後、DESを使う際には、患者が歯科治療、外傷、外科手術で抗血小板薬を中止せざるを得ないことを説明する必要があること、（3）再狭窄を繰り返す症例であればDESの適応があるが、低リスク症例ではBMSで十分であることなどを挙げた。

こういった問題を解決するために江頭氏らが開発を進めているのが、生体吸収性の高分子ポリマーと生体吸収性材料を使ったステントだ。



九大循環器内科准教授の江頭健輔氏

生体吸収性の高分子ポリマーとは、ポリ乳酸とポリグリコール酸を共重合させたPLGAを材料として、ナノメートルサイズの粒子（径200nm）にするもの。これまでの実験で、ウサギ頸動脈をバルーンで傷害した部位に、蛍光色素のFITCを封入したナノ粒子を投与したところ、直ちに傷害部位に導入されることや、ヒト冠動脈平滑筋細胞へ高い効率で導入されることなどを確認した。

ナノ粒子をステントにコーティングする方法も、ナノ粒子をキトサンで包埋することで金属ステントの表面にコーティングする技術も開発した。PLGAの分子量を変えることで細胞内の滞留時間を制御できると考えている。

このナノ粒子によってステントに搭載する薬剤は、抗炎症作用を持つNF- $\kappa$ Bデコイなど遺伝子プラスミドやたんぱく質、内皮再生に関わる血管新生因子やスタチン、抗血栓薬のシロスタゾール、分子標的薬のイマチニブなどを検討している。

ステントの材料については、マグネシウムとカルシウムを組み合わせることを検討中だ。両金属とも生体必須元素で、生体吸収性が期待できるからだ。実は、これまでにマグネシウムのみで作製したステントについては、ヒトでの臨床試験が行われた経緯がある。しかし、吸収が早すぎたため開発が中断している（Lancet 2007;369;1869-1875）

マグネシウムに加えるカルシウムの含量を変えることで生体吸収時間を変えられるため、必要な期間血管を広げるステントとして血管内に存在し、最終的には分解するステントにできると期待している。

現在、江頭氏は、生体吸収性ポリマーや生体分解性ステントについて、マウスなどで実験を進めているところだ。

© 2006-2008 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.