氏　名	伊　垣　敬　二（いがき　けいじ）
学位(専攻分野)	博　士　(工　学)
学位記番号	博　甲　第　228　号
学位授与の日付	平成12年11月28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	工芸科学研究科　情報･生産科学専攻
学位論文題目	Studies on Development and Design of Novel Biodegradable Coronary Stent Systems
審査委員	(主査) 教　授　齋藤憲司 教　授　岩本正治　　教　授　前川善一郎　　京都府立大学教授　濵岡建城 助教授　山根秀樹

論文内容の要旨

本論文は、生体分解性冠動脈ステントシステムの設計と開発について論じたものである。
論文は全5章から成っている。

第1章緒言では、研究の背景、PTCAの歴史的概観、冠動脈ステントの開発動向、本研究の必要性、本研究の目的と特徴について述べている。

第2章では、溶解紡糸にて得たポリグリコール酸（PGA）のモノフィラメントの力学的性質を測定し、市販の金属ステントの材料と比較している。PGAモノフィラメントは生体内に近い状態では数週間以内に急激に加水分解し、力学的性質は劇的に低下する。PGAモノフィラメントを平編み円筒構造に構造して作製したPGAステントは、市販の金属ステントとほぼ同等の力学的特性を備えていることを明らかにしている。このステントは生体内に近い条件で急激に加水分解し、生理食塩水への浸漬3週間後には、もはや形状を保持することができない。作製したPGAステントをイヌおよびブタの冠動脈に挿入および留置し植え込みに成功している。全例で急性冠閉塞は認められず、ブタの実験では、ステントを植え込んだ部位で血管の肥厚が観察され、また、いくつかの症例では新生内膜の過増殖も観察されている。これらの観察結果によりインプラント直後、PGステントは血管の内腔を保持していたが、ステントが急激にその力学的特性を失ったため、新生内膜の過増殖により血管の内側に押し込まれ、血管は狭窄を惹起したという知見を得ている。これらの知見によりステントに適した分解速度を有する生体分解性ポリマーを使用して、さらなる研究を行う必要があると結論づけている。

第3章では、PGAに比べて分解速度が低いポリL乳酸（PLLA）をステント材料として選択している。溶融紡糸にて得たPLLAモノフィラメントの力学的性質を測定し、市販の金属ステントの材料と比較している。PLLAモノフィラメントは加水分解速度が低く、生理食塩水に浸漬24週間後でも浸漬前の40％の強度が残存している。PLLAモノフィラメントを使用して表面の平滑性が異なる2種類の平編み円筒構造を作製し、生理食塩水に浸漬してそれらの力学的特性を測定している。さらに両ステントをブタの冠動脈に植え込んだ実験を行って、ステントに対する血管壁の異物反応を確かめ、ステントは長期間十分に血管の内腔を保持していたことを明らかにしている。ステント表面の平滑性の改良は、血管内壁に対する損傷の軽減および狭窄度の減少に効果的であったことを確かめている。これらの結果より、材料の観点からPLLAステントは冠動脈ステントとして十分な生体適合性を持っていることを示している。狭窄度は表面の平滑性が高いPLLAステントの使用により低下したものの、まだ金属ステントよりも高い。これらの知

見より、表面の平滑性についてさらなる改良が必要であると結論づけている。

第４章では、溶融紡糸にて得たPLLAモノフィラメントにより表面が平滑なコイル型円筒構造体を作製した。コイル型PLLAステントの力学的特性は市販の金属ステントとほぼ同等であることを実験により示している。コイル型PLLAステントをブタに植え込み、比較対照として現在最も広く臨床使用されている市販の金属ステントも植え込んだ。コイル型PLLAステントは長期間にわたり十分に血管の内腔を保持し、血管壁に与える損傷がごく微小であることを観察している。このコイル型PLLAステントの狭窄度は、市販の金属ステントとほぼ同等な経時的変化を示した。これらの結果より、コイル型PLLAステントは臨床使用の可能性があるという最終結論に達した。

第５章は結言であり、第２章から第４章までの結果をもとに本研究の総括を述べている。

論文審査の結果の要旨

現在、冠動脈ステントの構造材料にはステンレスなどの金属が使用されている。しかし金属製であるために、病変部の治療後に異物として半永久的に体内に残存し、長期的には予期しない影響を人体に及ぼす可能性がある。したがって、植え込み後は必要な期間のみステントの機能を保持し、その後体内で完全に分解吸収され消滅する生体分解性冠動脈ステントが医療現場で求められている。

本論文はこのような生体分解性冠動脈ステントおよびその植え込みシステムの設計と開発を成功裡に行ったものである。本学位論文の特徴は生体分解性冠動脈ステントの開発の問題を機械工学、繊維工学および医学の立場から綜合的に捉え、対処して行った点にあると思われ、本学位論文は工学的に高く評価できる。

本学位論文作成の基礎となった学術論文は

(1) 伊垣敬二、岩本正治、山根秀樹、斎藤憲司：次世代生体分解性冠動脈ステントの開発（第１報、ポリグリコール酸を用いたステントの検討）、日本機械学会論文集（Ａ編）65巻639号（199-11）pp.187～pp192

(2) 伊垣敬二、岩本正治、山根秀樹、斎藤憲司：ポリ乳酸を用いたステントの開発、材料、第49巻第9号（平成12年９月）、pp.1030～pp.1035

(3) T. YAMAWAKI, H. SHIMOKAWA, H. TAMAI, K. IGAKI and Others: Intramural Delivery of a Specific Tyrosine Kinase Inhibitor with Biodegradable Stent Suppresses the Restenotic Changes of the Coronary Artery in Pigs In Vivo, J. of American College of Cardiology, Vol.32, No.3 (1998), pp.780～pp.786

(4) H. TAMAI, K. IGAKI, T. TSUJI and Others: A Biodegradable Poly-l-lactic Acid Coronary Stent in the Porcine Coronary Artery, J.of Interventional Cardiology, Vol.12, No.6 (1999), pp.443～pp.449

の４編であり、内２編は本学位論文の著者が筆頭者である。

さらに本学位論文の内容に関連する特許として、日本１件、U.S.A ５件、Australia ３件、Europe １件、Korea １件、Russia １件、計12件が認められている。