

氏 名	やまだ ひろかず 山田 博一
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 8 0 4 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 28 年 3 月 25 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 バイオベースマテリアル学専攻
学 位 論 文 題 目	ポリ-L-乳酸を用いた薬剤溶出生体分解吸収性ステントの開発
審 査 委 員	(主査)教授 山根秀樹 教授 浦川 宏 教授 小原仁実
	京都工芸繊維大学先端ものづくり・繊維研究推進拠点繊維科学センター特任教授 玄 丞休

論文内容の要旨

本研究では、生体安全性及び生体適合性に実績のあるポリ L-乳酸(PLLA)製の生体分解吸収性ステントを用い、再狭窄抑制効果のあるパクリタクセル(PTX)と組み合わせることにより、体内に恒久的に残らない PTX 溶出生体分解吸収性ステントの開発を目標とし、ステントへの薬剤担持方法及び薬剤放出挙動について検証した。

第 1 章では、研究の背景及び研究の目的について述べた。

第 2 章では、PLLA 製の生体分解吸収性ステントに PLLA をバインダーとして PTX を担持させた薬剤溶出生体分解吸収性ステントを作製し、その薬剤徐放性に対するバインダー-PLLA の分子量や薬剤の担持方法の影響について調査した。純粋な PLLA を溶液状態でスプレーコートすると緻密な層が形成され、この PLLA 層に PTX の含浸を試みたが、表面に付着するのみで薬剤担持量は著しく低くなった。一方、PTX と PLLA との混合物を溶液状態で PTX/PLLA スプレーコーティングすると、多数の空孔を有する層が形成され、これに PTX を含浸させると薬剤担持量は増大した。空孔のサイズおよび空孔率は PLLA の分子量の増大と共に小さくなる傾向を示し、薬剤の放出速度もそれに伴い低下した。また、熱処理を施したところ、PLLA の結晶化が促進され、薬剤の放出は著しく低下した。

第 3 章では、PLLA 製の生体分解吸収性ステント表面に結晶種となる微細な PTX 結晶を付着させ(シーディング)、その微結晶を核として結晶成長させ、調製したステントからの薬剤徐放性を評価した。この方法により、バインダーポリマーを用いず、PLLA 製の生体分解吸収性ステント表面に PTX を直接担持させた。シーディング処理のみでは、ステントの縮径により PTX が剥がれ落ち、シーディングせずに結晶成長のみを施したステントでは、多量の PTX を担持させることはできなかった。シーディング処理と結晶成長処理の両者を行った PLLA ステントは、PTX 担持量も多く、ステント表面で安定に固定化されていた。生体分解吸収性 PLLA ステント表面に PTX を安定して担持させるためには、シーディングと結晶成長の両者を施すことが必要であることが確認されたが、結晶成長処理により形成された結晶水を持つ PTX 針状結晶は水への溶解性が低く、溶出量が低くなることが示唆された。

第 4 章では、PTX の結晶成長過程における超音波の照射と、処理後の液体窒素投入による

結晶成長の抑制、および結晶成長処理後のステントの熱処理による PTX の無水化により、生体分解吸収性 PLLA ステントに付与した PTX の初期溶出量の増加を試みた。結晶成長過程における超音波の照射及び液体窒素の投入は、ステント表面への PTX 結晶の定着を阻害する可能性が示唆された。一方、熱処理は難水溶性の水和形 PTX 結晶を水溶性の無水形結晶に変化させ、PTX 初期溶出量を増加させることができた。

第 5 章では、PLLA 製の生体分解吸収性ステントに PTX/PLLA コーティングを施し、さらにシーディング及び結晶成長を施した PTX 溶出生体分解吸収性ステントからの豚血清中への薬剤溶出挙動及び豚腸骨動脈内での効能について評価した。PTX/PLLA コーティング及びシーディングと結晶成長を施したステントからは、シーディング及び結晶成長によってステント表面に担持された PTX が豚血清中に 28 日までに約 20 % 従放された。ステントを留置した豚の腸骨動脈の血管造影所見では、等倍量の PTX (0.66 mg/stent) を担持させた試料では、ステント留置後 28 日で 25 ~ 50 % の狭窄があり、4 倍量の PTX (2.466 mg/stent) を担持させた試料では狭窄が見られず、血管造影の所見では、薬剤の担持量に総じて薬剤効果が認められた。

第 6 章には本博士論文の結言を述べた。

本研究により、PLLA コーティングによる PTX の担持は、中長期の PTX 従放に適しており、PLLA の分子量及び熱処理条件により従放性の制御が可能である。一方、PTX のシーディング及び結晶成長による担持は短期の PTX 従放に適している。従って、これら両者の方法を組み合わせることにより、PTX 担持量および担持形態の調節を通じて最適な薬剤従放パターンの達成が可能であることが示された。さらに動物実験により、血管の再狭窄を抑制する効果を示しながら、血管組織によりステントが十分に被覆され、ステント留置後安全に血管組織内で分解吸収され得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、生体安全性及び生体適合性に実績のあるポリ L- 乳酸 (PLLA) 製生体分解吸収性デバイスからの薬剤従放を目的とし、PLLA への薬剤付与方法の開発および薬剤付与方法と薬剤放出挙動との関係について解明を行い、さらに薬剤を付与した PLLA 製生体分解吸収性ステントを用いた動物実験により、臨床試験の可能性を探っている。

まず、PLLA 製の医療デバイス表面に PLLA と薬剤の混合溶液をスプレーコーティングし、PLLA の分子量や薬剤の付与方法の影響について調査した。純粋な PLLA をスプレーコートすると緻密な層が形成されるが、薬剤と PLLA との混合物をスプレーコーティングすると、多数の空孔を有する層が形成されることを明らかにした。空孔のサイズおよび空孔率は PLLA の分子量の増大と共に小さくなる傾向を示し、薬剤の放出速度もそれに伴い低下することを明らかにした。

さらに、PLLA 製の医療デバイス表面に薬剤結晶を付着させ (シーディング)、その微結晶を核とした結晶成長を試みており、調製したデバイスからの薬剤従放性を評価している。その結果、薬剤微結晶はデバイス表面に強固に付着しており、結晶成長後にもデバイスの患部への搬送時にも、脱落することはなかった。また、薬剤がデバイス表面に露出しているため、薬剤放出も効果的になされることも分かった。なお、使用した薬剤は結晶成長処理時に水に難溶性の含水型針状結晶へ変化するため、脱水処理が必要であることも明らかとなった。

これらの結果を基に、PLLA 製薬剤溶出生体分解吸収性ステントを調製し、豚血清中への薬剤

溶出挙動及び豚腸骨動脈内での効能について評価した。薬剤は 28 日まで豚血清中に約 20 %徐放され、ステントを留置した豚の血管造影所見では、薬剤の担持量に応じて血管再狭窄に対する防止効果が認められた。

本研究により、薬剤担持量およびその担持形態を調節した薬剤放出生体分解吸収性ステントの使用により、血管再狭窄の抑制と血管組織によるステントの被覆の両者が適切になされ、ステント留置後安全に血管組織内で分解吸収され得ることが示された。

以上の結果により、本論文の内容は十分な新規性と独創性ならびに高い学術的、および工学的な価値があると認められた。

本論文の内容は、申請者を筆頭著者とする学術論文 4 報（内 1 報は作成中）にまとめられ、レフェリーシステムの確立している学会誌に 3 報掲載されている。

「PLLA コーティングによるパクリタキセル溶出分解吸収性ステントの開発と薬剤溶出挙動の評価」、山田博一、八木伸一、木下光彦、松原千紗、伊垣敬二、吉田祐司、山根秀樹、繊維学会誌、**71** 卷 10 号, pp. 302~309 (2015)

“A New Approach for Polymer-Free Coating with Paclitaxel Microparticles on Fully-Bioabsorbable Poly(L-Lactic Acid) Stent and Studies of Drug Release Behavior”, Hirokazu Yamada, Mitsuhiro Kinoshita, Shinichi Yagi, Chisa Matsubara, Keiji Igaki, Hideki Yamane, *International Journal of Drug Delivery Technology*, **5**(2), pp.65-71 (2015)

“Effect of Sonication, Liquid Nitrogen Cooling during Crystal Growth and Heating Process on Crystal Growth of Paclitaxel Coated on a Fully-Bioabsorbable Poly (L-Lactic acid) Stent”, Hirokazu Yamada, Mitsuhiro Kinoshita, Shinichi Yagi, Chisa Matsubara, Keiji Igaki, Hideki Yamane, *International Journal of Drug Delivery Technology*, **5**(2), pp.82~88, (2015)

「豚を用いたパクリタキセル溶出生体分解吸収性ステントの評価」、山田博一、八木伸一、木下光彦、松原千紗、伊垣敬二、山根秀樹、繊維学会誌 to be submitted