

## 論文審査の結果の要旨

氏名： 右 田 卓

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：冠動脈における薬剤溶出性ステント留置後の組織反応の検討  
—ステントの改良による病理組織像の変化—

審査委員：（主 査） 教授 松 本 直 也

（副 査） 教授 高 山 忠 輝 教授 奥 田 貴 久

教授 田 中 正 史

本研究は、ヒト剖検例と動脈硬化モデルブタの冠動脈を用いて、第 3, 2 世代の薬剤溶出性ステント(drug eluting stent: DES) 留置後の冠動脈血管壁局所で起こる組織反応の違いを病理組織学的に検討した学術的に価値の高い研究である。

対象と方法：第 2 世代恒久的ポリマーエベロリムス溶出性ステント(second-generation durable-polymer everolimus-eluting stent: 2<sup>nd</sup> EES)と第 3 世代生体吸収性ポリマーエベロリムス溶出性ステント(third-generation abluminal biodegradable-polymer everolimus-eluting stent: 3<sup>rd</sup> EES)留置後の組織反応を、留置後 12 ヶ月以内に死亡したヒトの剖検例 13 例(3<sup>rd</sup> EES 7 本, 2<sup>nd</sup> EES 12 本)においては新生内膜により被覆されたストラット数の割合, ストラット上の新生内膜の厚さ, ストラット周囲に付着したフィブリンの面積を計測, ストラット周囲の炎症スコアを半定量的に評価した。また動脈硬化モデルブタとして low-density lipoprotein receptor knockout (LDLR<sup>-/-</sup>)ミニブタ 6 頭を使用し高コレステロール高脂肪食を与えた後, 冠動脈の最も動脈硬化性変化の強い部位に 3<sup>rd</sup> EES と 2<sup>nd</sup> EES を留置し, 2 週間後(2w group, n=2)と 4 週間後(4w group, n=4)に冠動脈造影及び光干渉断層法(optical coherence tomography: OCT)によるイメージングを行った。それぞれステントの遠位部, 中間部, 近位部から無作為に OCT 画像を選択し被覆されたストラットの割合と新生内膜の厚さを測定した。また安楽死後のステントと組織切片に対して HE, MT, EVG, alcian-blue 染色, 抗 CD31 抗体, 抗 alpha smooth muscle actin( $\alpha$ -SMA)抗体による免疫組織学的検討を行った。

結果：ヒト剖検例では 2<sup>nd</sup> EES 群に比較し 3<sup>rd</sup> EES 群において新生内膜に被覆されたストラットの割合が高く(3<sup>rd</sup> EES  $0.824 \pm 0.032$  vs. 2<sup>nd</sup> EES  $0.736 \pm 0.022$ ,  $p=0.035$ ), 新生内膜の厚さも有意に厚かった(3<sup>rd</sup> EES  $58.87 \pm 7.42 \mu\text{m}$  vs. 2<sup>nd</sup> EES  $33.78 \pm 2.69 \mu\text{m}$ ,  $p<0.001$ )。LDLR<sup>-/-</sup>ミニブタでは新生内膜に被覆されたストラットの割合は両群間で差が無かったが, 新生内膜の厚さは 2w, 4w group 共に 3<sup>rd</sup> EES 群が 2<sup>nd</sup> EES 群より薄かった(2w: 3<sup>rd</sup> EES  $43.29 \pm 3.29$  vs. 2<sup>nd</sup> EES  $61.67 \pm 5.51 \mu\text{m}$ ,  $p=0.009$ ; 4w: 3<sup>rd</sup> EES  $198.04 \pm 4.97$  vs. 2<sup>nd</sup> EES  $222.25 \pm 8.79 \mu\text{m}$ ,  $p=0.037$ )。また 2w group においてストラット周囲の炎症スコアは 2<sup>nd</sup> EES 群で高く, フィブリン面積も 2<sup>nd</sup> EES 群で有意に多かった。新生内膜の性状に関しては 2<sup>nd</sup> EES 群では平滑筋細胞が少なく細胞外マトリックスの占める割合が多かったのに対し, 3<sup>rd</sup> EES 群では密な平滑筋細胞の層状構造が見られ細胞外マトリックスの占める割合は少なかった。

結論：第 3 世代 EES ではステント留置後早期に目立った炎症反応を伴うことなくステントが速やかに成熟した質の高い新生内膜に被覆されこれが優れた臨床成績に繋がっていると考察した。

第 3 世代 EES の新生内膜厚と周囲の組織学的特徴が, 本研究で初めて用いられた LDLR<sup>-/-</sup>ミニブタの実験系による各種計測と組織学的検討により明らかとなり, 本実験系が今後の同様の動脈硬化研究において応用可能であることを示した。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3 年 2 月 17 日