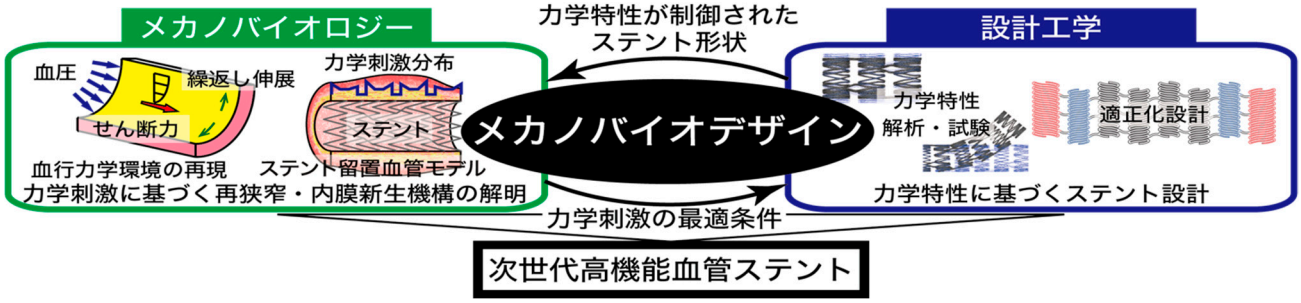
215　次世代高機能ステントのメカノバイオデザイン	吉野　大輔

【目的】本研究では、メカノバイオロジーの観点から、特にステントが血管壁に及ぼす力学刺激の影響に着目し、ステント内再狭窄の発症と血管内膜新生の機構を解明する。得られた力学刺激に対する血管の応答をステントの形状と剛性の設計にフィードバックすることで、再狭窄抑制効果と内膜新生促進効果を備えた高機能生分解性ステントを実現する。一連の研究により、メカノバイオロジーの知見に基づいて医療器具を設計する理論（メカノバイオデザイン理論：図）を確立し、循環器系疾患医療の技術革新を目指す。

【方法】設計変数による拡張力の操作が容易で競合他社のライセンスに抵触しない新ステント形状を設計し、その特性（剛性）マップを作製した。また、設計・試作したステントを直接留置可能な内径 6 mm の培養血管モデルの開発を試みた。生分解性素材であるポリ乳酸によるステントの開発と並行して、我々がこれまで開発を続けてきた NiTi の形状記憶合金を素材とする自己拡張型ステントの開発に取り組んだ。

【結果】本研究で設計したステント形状は、設計変数の変動幅が比較的小さい場合においても、半径方向の剛性を大きく変化させることが可能であることを確認した。今後明らかにする血管炎症応答の定量データをフィードバックすることで、得られた半径方向の剛性マップから最適なステント形状が導出でき、血管炎症応答に合わせて多様な設計戦略を取ることが可能であることが確認できた。また、培養血管モデルの外膜に相当する厚さ 500 μm のポリジメチルシロキサン（PDMS）薄膜を円筒構造体の開発に成功した。PDMS 製の円筒構造体の内側表面に血管平滑筋細胞を含有したコラーゲン基質を配置し、その表面に血管内皮細胞を配置することで中規模血管径（5〜6 mm）の培養血管モデルの構築を実現できる。

本研究のねらい（メカノバイオデザイン理論）



215. 次世代高機能ステントのメカノバイオデザイン

吉野　大輔

東京農工大学 大学院工学研究院 先端物理工学部門

Key words：ステント，拡張力，大変形有限要素解析，培養血管モデル，適正化設計

緒　言

ステント留置は、冠動脈の動脈硬化に伴う血管狭窄病変などを治療する低侵襲な手術として臨床現場で広く用いられている。ステントは金属網目状の円筒構造を有しており、バネのように血管壁を押し広げることで狭窄部における血流を確保する。現在、臨床使用されているステントの多くは、再狭窄の予防のため薬剤の修飾がなされている。しかし、ステントと血管の剛性の不整合が未解決であるため、ステントが血管壁に与える過度な力学刺激による血管炎症反応を抑制することが困難であり、遅発性の血栓症や再狭窄の発症リスクは極めて高い［1］。また、強い抗凝固薬を長期間服用する必要があるため、年間医療費の増大に加え、他の外科手術が困難となるため、患者の術後医療に与える影響は大きい。低侵襲治療として注目されたステント留置術であるが、上記の問題点の多さから現状においては総合的に見て動脈バイパス手術の方が低リスクである。現状の問題点を解決し、低侵襲治療としてのステント留置術の利点を最大限に発揮するためには、明確な設計理論に基づくステントの剛性の最適化が必要である。ステントが血管壁に与える力学刺激は血流により発生するせん断力と比較して10^3～10^6倍大きく、血管炎症の主要因［2］であるにも関わらず、詳細に検討されていない。そのため、ステントの剛性の最適条件は未だ解明されていない。

我々はこれまでに、剛性を任意に制御可能なステントの設計理論の構築［3, 4］や、血行力学刺激を精密に時空間制御できる実験系の開発［5, 6］に取り組んできた。これらの研究成果を組み合わせ、血行力学環境を再現する培養血管モデルを開発し、このモデルにステントを留置することで、ステントを留置した血管の動態を模擬できることを見出した。これにより、ステントが血管壁に与える力学刺激と再狭窄および内膜新生の関係の定量化が可能となり、未解決であるステント剛性の最適条件を導出できると考え、本研究に着手した。

本研究では、メカノバイオロジーの観点から、特にステントが血管壁に及ぼす力学刺激の影響に着目し、ステント内再狭窄の発症と血管内膜新生の機構の解明を試みた。得られた力学刺激に対する血管の応答をステントの形状と剛性の設計にフィードバックすることで、再狭窄抑制効果と内膜新生促進効果を備えた高機能ステントを実現することを目的とした。研究期間中（2021 年度）に、設計変数による拡張力の操作が容易で競合他社のライセンスに抵触しない新ステント形状を設計し、その特性（剛性）マップを作製した。また、設計・試作したステントを直接留置可能な内径 6 mm の培養血管モデルの開発を試みた。生分解性素材であるポリ乳酸によるステントの開発と並行して、我々がこれまで開発を続けてきた NiTi の形状記憶合金を素材とする自己拡張型ステントの開発に取り組んだ。

方　法

1. ステントの設計変数の定義と剛性マップの作製

ステントの力学特性について拡張力に着目し、その特性に影響を与えると考えられる設計変数を図 1 に示すように 2 次元展開で設定した。ここで、l_w と l_b はそれぞれワイヤとブリッジの軸方向長さ、ワイヤとブリッジの本数を n_w、n_b とした。ワイヤ端部は楕円弧状の形状とし、その長軸 a および短軸 b の比を r とした。t_w と t_b はそれぞれワイヤとブリッジの線素の幅である。これらの設計変数を入力すると、自動でステントの 2 次元展開図を描画し、CAD の標準フォーマットである DXF 形式で出力可能な設計プログラムを作製した。本研究では、変動させる設計変数をワイヤの軸

方向長さ l_w と線素幅 t_w とし、それ以外の設計変数は固定した。

2 つの設計変数を加工可能な範囲内で変更した 25 のステントモデルを作製し、拡張力を評価することでステントの剛性マップを作製した。まず、3D-CAD を用いてステントの 2 次元展開図から 3 次元の初期形状モデルを作製し、MSC. Patram および MSC. Marc Mentat によって 10 節点の四面体要素からなる有限要素モデルを作製した。ステント内側に配置した剛体円筒を逐次拡張させ、ステントモデルとの接触問題を大変形有限要素解析によって解くことで拡張形状を推定した。ステント素材の材料特性は形状記憶合金の特性を用い、オーステナイト層において 46.7 GPa、マルテンサイト層において 19.8 GPa と設定した。境界条件として、ステントモデルの片端部を長軸方向および円周（θ）方向に拘束した。

推定したステントの拡張形状モデルを用いて圧縮・再拡張の数値シミュレーションを行った。材料特性および境界（拘束）条件は拡張形状推定時のものと同じく設定し、剛体円筒をステント外側から収縮・膨張させ、ステントモデルとの接触問題を解くことで拡張力を評価した。圧縮・再拡張はステント直径が 6 mm ⇄ 4 mm となるように設定し、ステントから剛体円筒への半径方向の反力（拡張力）と直径の関係を導出し、その傾きを半径方向の剛性として評価した。

2. 培養血管モデルの開発

ステントが血管壁に及ぼす力と血管炎症の応答因子（炎症性サイトカイン）との相関を定量化するために、設計・試作したステントを実際に留置可能な培養血管モデルの開発を試みた。これまでの研究から細胞外基質であるコラーゲンを構造母材として用いた血管モデルは培養液灌流時に、培養液の染み出しが大きな問題となることが明らかになっている。この培養液の染み出しを抑制し、血管モデルに力学特性（剛性）を付加するために、シリコーンエラストマーの薄膜を外膜とする円筒構造体の作製に取り組んだ。

結果および考察

1. ステントの半径方向の剛性（拡張力）マップ

ステント直径の減少に伴い、拡張力が増加する傾向があることがわかった（図 2a）。また、ステントのワイヤ線素に応力集中が起きやすいワイヤ長軸方向の長さ l_w が小さいモデルにおいては、超弾性形状記憶合金特有のヒステリシスカーブを描くことも確認できた。解析により求めた拡張力をステントの表面積で除し、圧力値に変換した後、ステント直径変化との比を取ることで半径方向の剛性を導出したものを図 2b に示す。本研究で設計したステント形状は、設計変数の変動幅が比較的小さい場合においても、半径方向の剛性を大きく変化させることが可能であり、血管炎症応答に合わせて多様な設計戦略を取ることが可能であると考えられる。今後明らかにする血管炎症応答の定量データをフィードバックすることで、得られた半径方向の剛性マップから最適なステント形状が導出できる。

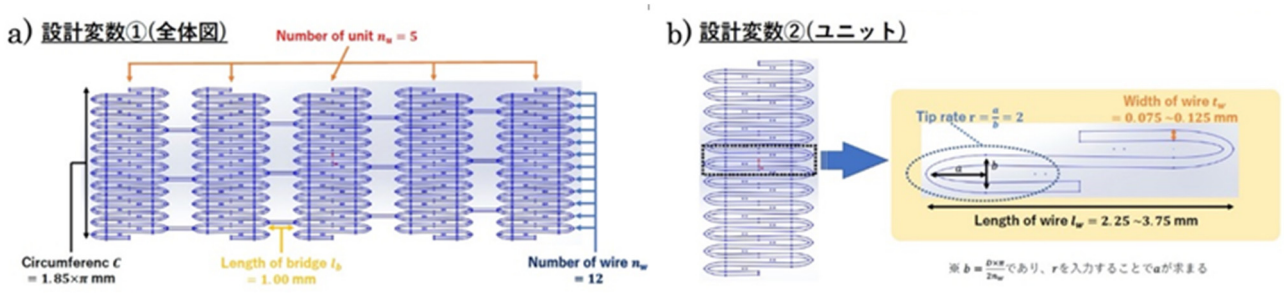


図 1. 本研究で設計した端部楕円型ステントの 2 次元展開図

a）ステント全体の設計変数。

b）ワイヤ線素の両端の楕円形状部分の設計変数。

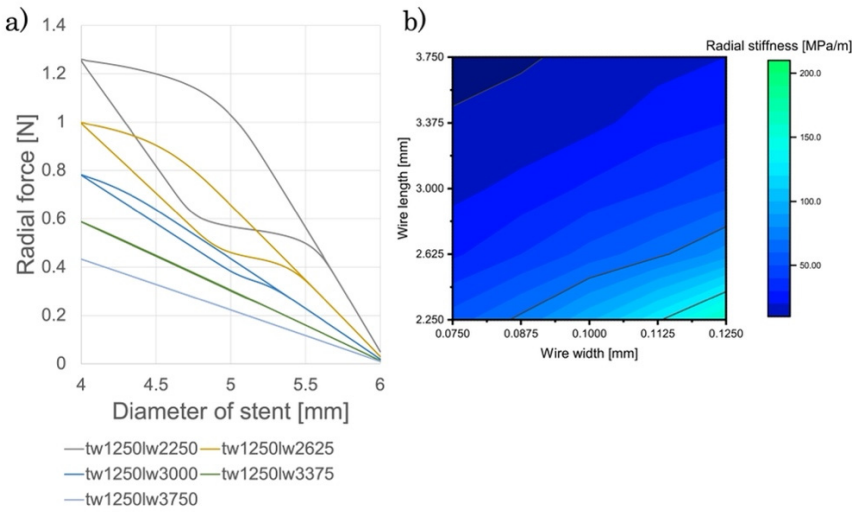


図 2. 端部楕円型ステントの力学特性

a) 圧縮・再拡張の数値解析より求めたステントの拡張力（lw, tw はそれぞれワイヤ線素の長軸方向長さと幅を示す）。

b) ステントの半径方向の剛性マップ（Wire length：l_w、Wire width：t_w）。

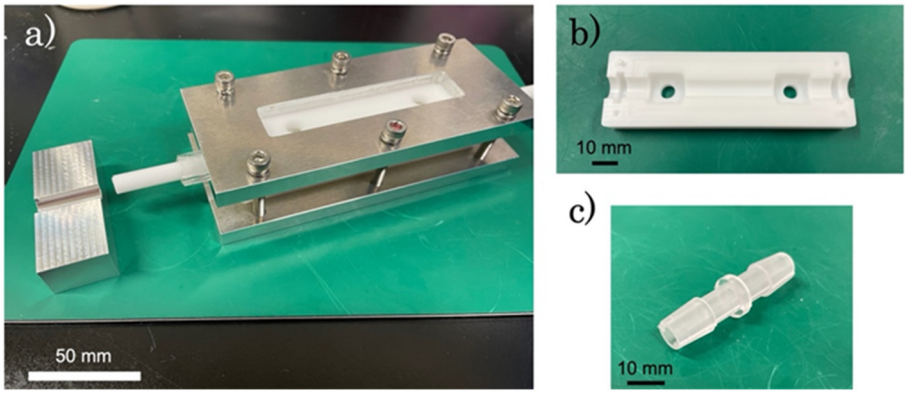


図 3. 培養血管モデルのシリコーンエラストマー製の外膜作製用治具（鋳型）

a) 治具全体を組み上げた様子、上下の 4 箇所の穴から PDMS を流し込む。

b) 外膜作製用のポリアセタール樹脂製の型。

c) 灌流培養装置と接続するための DMS 製コネクタ。

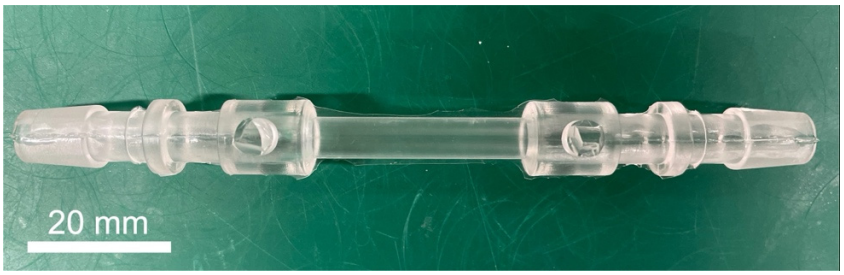


図 4. 開発した培養血管モデルのシリコーンエラストマー製の外膜

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、東京農工大学大学院工学府吉野大輔研究室の佐藤大記氏、奥野拓氏である。

文　献

1） Kimura T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Igarashi K, Kadota K, Tanabe K, Morino Y, Akasaka T, Takatsu Y, Nishikawa H, Yamamoto Y, Nakagawa Y, Hayashi Y, Iwabuchi M, Umeda H, Kawai K, Okada H, Kimura K, Simonton CA, Kozuma K; RESET Investigators. Comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting coronary stents: 1-year outcomes from the Randomized Evaluation of Sirolimus-eluting Versus Everolimus-eluting stent Trial (RESET). Circulation. 2012 Sep 4;126(10):1225-36. Epub 2012 Jul 23. PMID: 22824435.

2） Yazdani SK, Berry JL. Development of an in vitro system to assess stent-induced smooth muscle cell proliferation: a feasibility study. J Vasc Interv Radiol. 2009 Jan;20(1):101-6. Epub 2008 Nov 22. PMID: 19028120.

3） Yoshino D, Inoue K. Design method of self-expanding stents suitable for the patient's condition. Proc Inst Mech Eng H. 2010;224(9):1019-38. PMID: 21053768.

4） Yoshino D, Sato M, Inoue K. Estimation of force on vascular wall caused by insertion of self-expanding stents. Proc Inst Mech Eng H. 2011 Aug;225(8):831-42. PMID: 21922959.

5） Yoshino D, Funamoto K, Sato K, Kenry, Sato M, Lim CT. Hydrostatic pressure promotes endothelial tube formation through aquaporin 1 and Ras-ERK signaling. Commun Biol. 2020 Apr 2;3(1):152. doi: 10.1038/s42003-020-0881-9. PMID: 32242084; PMCID: PMC7118103.

6） Banjo T, Grajcarek J, Yoshino D, Osada H, Miyasaka KY, Kida YS, Ueki Y, Nagayama K, Kawakami K, Matsumoto T, Sato M, Ogura T. Haemodynamically dependent valvulogenesis of zebrafish heart is mediated by flow-dependent expression of miR-21. Nat Commun. 2013;4:1978. PMID: 23748970; PMCID: PMC3709480.