

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 八神 啓

論 文 題 目

**Prevention of arterial graft spasm in rats using vasodilator-eluting
biodegradable nano-scaled fiber**

(血管拡張薬徐放性生体吸収性ナノファイバーを用いたラットにおける動脈グラフト攣縮の予防)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査
委 員

古 森 公 浩



名古屋大学教授

委 員

神 谷 香 一 郎



名古屋大学教授

委 員

上 田 実



名古屋大学教授

指 導 教 授

碓 氷 章 考



論文審査の結果の要旨

冠動脈バイパス術後の動脈グラフト攣縮は、稀であるがときに重大な合併症になることがある。われわれは、グラフト攣縮を予防するために、生体吸収性ポリマーに血管拡張薬である「ミルリノン（ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬）」または「ジルチアゼム（カルシウムチャンネルブロッカー）」を混和後ナノファイバー化し、体内の動脈グラフト周囲に留置することで、加水分解されるとともに、薬剤を徐放する担体を開発した。本研究では、その担体の徐放性や動脈攣縮抑制効果を検証した。

ミルリノン徐放性生体吸収性ナノファイバー（MRBNF）、ジルチアゼム徐放性生体吸収性ナノファイバー（DRBNF）をエレクトロスピニング法で作製した。生体吸収性ポリマーとしてポリ乳酸/ポリグリコール酸共重合体を用い、ミルリノン、ジルチアゼムはそれぞれ1wt%の含有率とした。外観は綿花様であった。マウス皮下にその担体を埋植し、経時的に残留薬剤濃度を測定することで、*in vivo*での薬剤の徐放性を確認した。術後動脈攣縮モデルを、ラット大腿動脈周囲にノルアドレナリン(NA)を注入することで確立した。MRBNF、DRBNFをラットの大腿動脈周囲に埋植した群(M群, n=14, D群, n=12)と、薬剤を含まない生体吸収性ナノファイバーのみを埋植した群(C群, n=14)、Sham手術群(S群, n=10)の4群を比較検討した。埋植術後1日目にNAをラット大腿動脈周囲皮下に注入し、NA注入前後の大腿動脈の血流量をドップラー血流計で測定した。副作用検査のため、埋植術後1, 2, 3, 7日目に血液検査を行った。

MRBNF、DRBNFは、それぞれ約80%、約50%の薬剤が1日で放出された。動脈攣縮モデルでは、NA注入前後の血流比（血流維持率）は、M群およびD群の方がC群およびS群に比べて有意に高かった(M群, D群, C群, S群; 0.74 ± 0.16 , 0.72 ± 0.05 vs 0.54 ± 0.09 , 0.55 ± 0.16 , $p < 0.05$)。また、両者とも血中薬剤濃度は上昇することなく、薬剤に起因する低血圧や、肝・腎・膵・骨髄抑制など副作用を発症することもなかった。

MRBNF、DRBNFは、動脈攣縮の抑制効果を認め、本担体の冠動脈バイパス術後動脈グラフト攣縮予防に対する有効性が示唆された。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。