

日本医療研究開発機構 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業
「基盤技術開発プロジェクト」

事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）KUMADAI マグネシウムを用いた生体吸収性フローダイバーターに関する研究
（英語）Research on Bioresorbable Flow Diverters Using KUMADAI Magnesium

研究開発実施期間：令和 4 年 4 月 1 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）石井 暁
（英語）Akira Ishii

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）学校法人順天堂大学 順天堂大学医学部大学院医学研究科 脳神経外科 教授

（英語）Professor, Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Juntendo University

II 研究開発の概要

・研究開発の成果

本研究では、生体吸収性金属である KUMADAI マグネシウム合金と PLLA (poly-L-lactic acid) コーティングを組み合わせた生体吸収性フローダイバーター (Mg-BRFD) を開発し、材料設計・デバイス構造設計・in vitro 分解評価・ウサギ動脈瘤モデルによる in vivo 評価までを一貫して行うことで、実用化に向けた技術的成立性を体系的に検証した。まず熊本大学では、独自組成の KUMADAI 合金に対し、急冷粉末冶金および熱間加工・線引きプロセスを最適化することで、血管内デバイスとして要求される高い機械特性を満たす X μm 細線の作製に成功し、FD 編組に耐える高強度・高延性 Mg 素線の量産技術を確立した。京都工芸繊維大学では、この Mg 細線に対して electrospinning 法を用いた PLLA コーティング条件を詳細に検討し、金属表面を均一に被覆しつつ、FD として必要な柔軟性とラジアルフォースを損なわない Y μm 厚のコーティング層を実現するとともに、48 本編組によるステント構造設計を行い、porosity、pore density 共に既存 FD に匹敵する flow diversion 効果が期待できるスペックの Mg-BRFD を完成させた。早稲田大学は、in vitro 分解試験用フロー回路を構築し、血圧・流量・イオン環境・タンパク質・pH を制御した条件下で Mg-BRFD の腐食挙動を時系列で評価した結果、約 30 日で Mg 成分の Z%程度が吸収される分解プロファイルを明らかにするとともに、動脈瘤ネック部に W をベースとした骨格が残存することを確認した。京都大学では標準化されたウサギ elastase 動脈瘤モデルを用い、Mg-BRFD 群 22 例、対照である CoCr-FD 群 19 例を対象に、0.5、1、3 ヶ月の各時点で血管造影・組織学的解析・走査電子顕微鏡観察を実施した。その結果、動脈瘤完全閉塞率は CoCr-FD で 0.5、1、3 か月にそれぞれ 20% (1/5)、0% (0/7)、57% (4/7) であったのに対し、Mg-BRFD では 50% (3/6)、75% (6/8)、100% (8/8) とより早期でより高い閉塞率を示した。また、不完全閉塞例における動脈瘤ネック新生内膜被覆率は Mg-BRFD で有意に高値 (70.2% vs 26.1%、 $p=0.006$) であり、新生内膜進展の促進が示された。つまり Mg-BRFD は生体吸収が進行する過程で早期の新生内膜形成を示し、既存の CoCr-FD よりも迅速かつ完全な動脈瘤閉塞を達成した。これら一連の成果に基づき、「瘤頸部の内膜進展先行型閉塞機序」を包括的にカバーする基幹特許を取得し、その上に材料組成・編組パターン・PLLA コーティング条件・ハイブリッド構成・治療方法・デリバリーシステムなどを重層的に権利化し得る知財ポートフォリオの基盤を構築した点も、本研究の重要な成果である。

・研究開発の意義

本研究で開発した Mg-BRFD は、生体吸収性金属とポリマーコーティングを組み合わせることにより、従来の CoCr-FD に匹敵する、あるいはそれを上回る血流転換効果と動脈瘤閉塞率を示しつつ、一定期間後にはデバイスそのものが体内から消失するという、これまで実現されていなかった治療コンセプトを具体的な実験データとして提示した点に大きな意義がある。特に、「瘤内の器質化血栓を介さずに金属表面に内皮が迅速に進展する現象」を動物実験で捉えた点は、FD 治療における従来の理解 (瘤内血栓 \rightarrow 器質化 \rightarrow 内膜形成) を再考させる新たな病態生理学的知見であり、金属材料の種類や表面状態、吸収挙動が血管内皮応答に与える影響を評価するための研究プラットフォームとしても高い価値を有する。この機序は、単に動脈瘤閉塞を達成するだけでなく、デバイスが残存する期間を最小化しつつ、必要な時期に集中的に治療効果を発揮させるという生体吸収性 FD 特有の設計思想につながるものであり、将来のデバイス設計や抗血小板療法の短期化・個別化戦略に直結する。臨床的な観点からは、Mg-BRFD のような生体吸収性 FD が実用化されれば、デバイス消失後には遅発性血栓塞栓症や、長期にわたる二剤抗血小板療法に伴う出血リスクなど、現行 FD に固有の課題が軽減される可能性がある。また、将来の血管内追加治療や外科的追加手術の自由度が高まることも大きなメリットをと考えられる。さらに、本プロジェクトは KUMADAI Mg 合金、PLLA コーティング、in vitro (吸収評価系)、in vivo (ウサギ動脈瘤モデル) といった国内で蓄積された要素技術を、順天堂大学・京都大学を中心とした大学・企業連携のもとで統合することにより、国産発の高機能医療機器開発を実証した点で産業的にも意義深い。こ

ここで構築された「高強度 Mg 合金ワイヤー × 生体吸収性ポリマー被覆 × 前臨床評価プラットフォーム」という技術基盤は、脳動脈瘤治療 FD にとどまらず、末梢血管ステント、コロナリーデバイスなど他領域への展開も可能であり、日本から継続的に生体吸収性血管内治療デバイス群を創出していくうえで中核的な役割を果たしうると期待される。

Research Outcomes

In this project, we developed a PLLA-coated long-period stacking ordered (LPSO)-type magnesium bioresorbable flow diverter (Mg-BRFD) and performed a comprehensive evaluation that encompassed alloy processing, wire and device fabrication, in vitro degradation testing, and in vivo assessment using the rabbit elastase-induced aneurysm model. This integrated approach enabled a systematic demonstration of the technical feasibility required for further translational development.

Using rapidly solidified powder metallurgy, Kumamoto University optimized the fabrication processes for an LPSO-type Mg alloy, establishing a manufacturing method capable of producing high-strength, high-ductility Mg wires suitable for FD braiding. This enabled the successful production of X- μ m wires with mechanical properties meeting endovascular device requirements.

Kyoto Institute of Technology optimized electrospinning parameters to achieve a uniform Y- μ m PLLA coating that preserved device flexibility and radial force and designed a 48-wire braid with porosity and pore density comparable to those of conventional CoCr-based FDs. Waseda University developed a physiologically relevant in vitro flow circuit that reproduced pressure, flow, ionic environment, protein content, and pH to characterize degradation kinetics of the Mg-BRFD. This system demonstrated that approximately Z% of the Mg mass was resorbed within ~30 days, while a W-based scaffold remained at the aneurysm neck. At Kyoto University, standardized in vivo experiments were performed in 22 Mg-BRFD and 19 CoCr-FD rabbits using angiography, OCT, SEM, and histopathology at 0.5, 1, and 3 months. Complete occlusion rates with the CoCr-FDs were 20%, 0%, and 57%, respectively, whereas the Mg-BRFDs achieved 50%, 75%, and 100% at the same time points. Among incompletely occluded aneurysms, the neointimal coverage rate at the aneurysm neck was significantly higher with Mg-BRFDs (median 70.2% vs 26.1%, $p=0.006$), indicating accelerated progression of neointimal formation. These findings collectively demonstrate that Mg-BRFDs promote early neointimal formation during bioresorption and achieve earlier and more complete aneurysm occlusion compared with CoCr-FDs. Based on this newly identified “neointimal neck-coverage-preceding occlusion mechanism,” a foundational patent was secured, establishing an intellectual property platform covering alloy composition, braid design, PLLA coating parameters, hybrid configurations, treatment strategies, and delivery systems.

Significance of the Research and Development

The PLLA-coated LPSO-type Mg-BRFD developed in this project embodies a novel device concept in which a temporary metallic scaffold supports aneurysm healing and subsequently undergoes controlled bioresorption. By achieving flow diversion efficacy and occlusion rates comparable to, or exceeding, those of conventional CoCr-FDs, while ultimately disappearing from the vessel, Mg-BRFDs introduce a therapeutic strategy not attainable with permanent implants. Importantly, this study identified a previously unrecognized biological response: rapid endothelial extension along the metallic struts without relying on organized intra-aneurysmal thrombus, diverging from the traditional “thrombosis-preceding” paradigm known for permanent FDs. This finding provides a new mechanistic insight into aneurysm healing and highlights the

value of the Mg-BRFD platform for investigating how metal composition, surface characteristics, and degradation profiles modulate endothelial and neointimal responses. The results also support a design philosophy unique to bioresorbable FDs: enabling a concentrated therapeutic effect during the early post-implantation period while minimizing long-term device persistence. Such a strategy may inform future device development and optimization of antiplatelet therapy duration. Clinically, a fully bioresorbable FD could reduce long-term complications associated with permanent metallic implants, including delayed thromboembolism and prolonged dual antiplatelet therapy. Device disappearance may also increase flexibility for later endovascular or surgical interventions. From an industrial perspective, this project integrated key technologies—LPSO-type Mg alloy fabrication, PLLA coating, physiologically relevant in vitro degradation assessment, and standardized rabbit aneurysm models—through academic–industry collaboration. The resulting platform, combining high-strength Mg alloy wires, bioresorbable polymer coatings, and validated preclinical evaluation methods, is extensible to other vascular applications such as peripheral stents and coronary scaffolds. This framework is expected to contribute to the development of next-generation bioresorbable endovascular devices originating from Japan.