

厚生科学研究費補助金

ヒトゲノム・再生医療等研究事業：ヒトゲノム・遺伝子治療研究分野

冠動脈形成術後再狭窄に対する新規遺伝子治療法 [抗MCP-1療法、
抗転写因子療法] の基礎研究ならびに臨床研究

平成13年度総括・分担研究報告書

主任研究者 江頭健輔

平成14（2002）年4月

目次

1. 研究組織	1 ページ
2. 総括研究報告書	2 7 ページ
3. 分担研究報告書	
研究報告 1 : 再狭窄に対する抗MCP-1遺伝子治療法の開発	8 1 0 ページ
研究報告 2 : カフによる外膜傷害による新生内膜形成におけるMCP-1の役割	1 1 1 3 ページ
研究報告 3 : Early growth response factor-1 (Egr-1) デコイ導入によるバルーン傷害後新生内膜形成の抑制	1 4 1 5 ページ
研究報告 4 : チャンネルバルーンカテーテルによる血管壁へのオリゴ導入	1 6 1 9 ページ
4. 研究成果の刊行に関する一覧表	2 0 ページ
5. 研究成果の刊行物・別刷	2 0 ページ

研究組織

主任研究者名・所属・役職

江頭 健輔 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 講師

分担研究者名・所属・役職

居石 克夫 九州大学大学院医学研究院病理病態学 教授

米満 吉和 九州大学大学院医学研究院病理病態学 助手

事務担当

新谷 奈保 九州大学大学院医学研究院循環器内科学

厚生科学研究費補助金
(ヒトゲノム・再生医療等研究事業：ヒトゲノム・遺伝子治療研究分野)
総括研究報告書

冠動脈形成術後再狭窄に対する新規遺伝子治療法〔抗 MCP-1 療法、
抗転写因子療法〕の基礎研究ならびに臨床研究

主任研究者 江頭 健輔
九州大学医学部 附属病院 循環器内科 講師

研究要旨（概要）：

- 研究の必要性ならびに目的：拡張した血管内腔が再び狭くなる血管形成術後「再狭窄」が高率に発生することが医療上だけでなく社会的にも問題となっている。しかし、現在のところ再狭窄に対する有効な治療法はなく、新規の治療法の開発の必要性が強く指摘されている。本研究の目的は、再狭窄の新しい遺伝子治療法（抗 MCP-1 療法、抗転写因子療法）を開発し、臨床応用を目指すことにある。
- 期待される効果など：1）再狭窄に対する新たな遺伝子治療法が確立される可能性がある。2）再狭窄／動脈硬化の発生機序の理解に大きく貢献するだけでなく、「発生機序に即した根本的治療」が実施可能となる。3）「血管病の遺伝子医療」の実現が促進される。4）国民の健康科学に貢献する次世代医療の実現が可能となる。
- 本研究の独創的な点と特色：1）本研究の最も独創的な点は、申請者

らが考案した抗 MCP-1 遺伝子治療法を用いて再狭窄に対する新規遺伝子治療法の開発を試みることである（特許出願中）。2）血管傷害モデルで新生内膜形成や収縮リモデリングに、最近その病態的意義が注目されている転写因子（egr-1 など）がどの程度重要な役割を果たすかを明確に実証した研究は少ない。

- 研究計画：研究成果に基づいて臨床応用を目指すために以下の動物モデルを用いる：1）高コレステロール食負荷ウサギならびにサルの前動脈内膜傷害モデル、2）ステント植え込み後再狭窄ウサギおよびサルモデル。さらに、厚生労働省・文部科学省合同審査委員会の承認を得て、臨床研究を行う。

A. 研究の必要性和目的

動脈硬化を基盤として発生する虚血性心疾患や脳卒中などの虚血性臓器障害の頻度は増加しており（我が国の死因の約4割を占める）、その治療法の確立は高齢化社会を迎えている我が国の医学の最も重要な課題の一つである。動脈硬化による血管内腔狭窄を拡張する経皮的冠動脈形成術の有用性は確立し、世界的に普及している。しかし、拡張した血管内腔が再び狭くなる「再狭窄」が高率（冠動脈では40%、下肢動脈では60%）に発生することが医療上だけでなく社会的にも問題となっている。再狭窄率ならびに合併症の発生が高齢者に多いことも深刻な問題

である。しかし、現在のところ再狭窄に対する有効な治療法はない。したがって、新規治療法の開発が強く望まれている。

最近、我々は1) 変異型 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) が MCP-1 受容体の dominant-negative inhibitor として作用すること、2) その遺伝子導入によって動脈硬化性病変が抑制されること、を明らかにした (FASEB J 2000、Circulation 2001)。また、転写因子 NF- κ B を阻害するデコイ導入により NO 産生抑制モデルの動脈硬化が抑制されることも明らかにした (Circulation 2000) 。これらの結果から、抗 MCP-1 遺伝子治療あるいは抗転写因子療法が再狭窄の画期的新規治療法となる可能性が示唆された。

本研究の目的は、上記の我々の成果をふまえて再狭窄の新しい遺伝子治療法 (抗 MCP-1 療法、抗転写因子療法) を開発し、臨床研究を目指すことにある。実験動物モデルとして、1) 高コレステロール食負荷ウサギならびにサルの前動脈内膜傷害モデル、2) スtent 植え込み後再狭窄ウサギならびにサルモデル、を用いる。さらに、厚生労働省・文部科学省合同審査委員会の承認を得て、臨床研究を行う。

B. 研究方法・計画ならびに研究結果

今年度は4項目のサブテーマについて研究を進めた。

1. 再狭窄に対する抗MCP-1遺伝子治療法の開発

ラットならびにサルのパルーン傷害モデルでの検討

我々が開発した変異型 MCP-1 遺伝子を用いた遺伝子導入が抗 MCP-1 遺伝子治療として有用であることを報告してきた。今年度はラットならびにサルの動脈パルーン傷害モデルを用いて有効性を明らかにしたので報告する。これらの研究成果から、MCP-1 をターゲットとする治療が再狭窄に対する有用な新規治療になる可能性が明かとなったので、現在、「再狭窄に対する遺伝子治療臨床研究」を厚生労働省へ申請している（現在審議中）。

2. カフによる外膜傷害による新生内膜形成における MCP-1 の役割

血管傷害によって生じる炎症が新生内膜形成の要因となる可能性がある。本研究では外膜傷害による新生内膜形成における MCP-1 の役割を検討し、MCP-1 を介する単球による炎症は外膜傷害後に生じる新生内膜形成に必須の役割を果たすことを明らかにした。

3. Early growth response factor-1 (Egr-1) デコイ導入によるパルーン傷害後新生内膜形成の抑制

転写因子の活性を制御できれば複数の遺伝子群の転写を抑制出来るので、再狭窄防止戦略として適していると考えられる。本研究では炎症、増殖、血栓に関与する転写因子である Egr-1(Early growth response factor-1)に注目した。Egr-1 デコイオリゴ核酸をパルーン傷害後に導入し、再狭窄（内膜肥厚）が抑制されることを明らかにした。Egr-1 デコイ導入がヒト冠動脈

再狭窄に対し治療標的になりうることが示された。

4. チャンネルバルーンカテーテルによる血管壁へのオリゴ導入

転写因子を抑制する方法としておとり人工核酸（デコイ）の導入がある。デコイが導入された細胞では目標転写因子が制御する遺伝子群の発現抑制をもたらす。本研究では、チャンネルバルーンカテーテルを用いてデコイを血管傷害後に局所投与すれば、デコイが血管壁細胞に導入されることを霊長類（サル）を用いて明らかにした。この成績は、冠インターベンション後再狭窄抑制を目指して「デコイ導入による治療」が可能であることを示唆するものである。

C. 考察ならびに結論

1. 今年度の成績から、ラットならびにサルにおいて再狭窄反応（血管傷害後内膜肥厚）の原因に MCP-1 を介する炎症が必須の役割を果たすことが明らかとなった。申請者は、従来、ラットやウサギモデルにおいて有効性が示された治療法であっても、ヒトでは再狭窄に対する作用が全く認められないということが殆どであったことから、ヒトに近い霊長類での検討が必要と考え霊長類（サルモデル）での実験を行った。霊長類で MCP-1 をターゲットとする治療が再狭窄に対する有用な新規治療になる可能性が初めて示された。
2. MCP-1 を介する炎症反応は動脈外膜傷害後に生じる新生内膜形成に重要な

役割を果たすことも明かとなった。

3. Egr-1 デコイ導入による Egr-1 活性化の抑制によって炎症が阻止され新生内膜形成が減少することが明かとなった。このことから、Egr-1 を介する遺伝子群 (PDGF-B、TGF- β 1、MCP-1 など) の発現が高コレステロール食負荷ウサギにおける新生内膜形成に必須であることが示唆された。Egr-1 デコイ導入がヒト冠動脈再狭窄に対し治療標的になりうることが示された。
4. チャンネルバルーンカテーテルを用いてデコイオリゴ核酸を血管傷害後に局所投与すれば、デコイが血管壁細胞に導入されることが明かとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

研究報告 1

再狭窄に対する抗MCP-1遺伝子治療法の開発

ラットならびにサルのバルーン傷害モデルでの検討

九州大学医学部附属病院 循環器内科 江頭健輔、臼井 真、北本
史朗、大谷規彰、竹下 彰

【研究要旨】

我々が開発した変異型MCP-1遺伝子を用いた遺伝子導入が抗MCP-1遺伝子治療として有用であることを報告してきた。今年度はラットならびにサルの動脈バルーン傷害モデルを用いて有効性を明らかにした。これらの研究成果から、MCP-1をターゲットとする治療が再狭窄に対する有用な新規治療になる可能性が明かとなったので、現在、「再狭窄に対する遺伝子治療臨床研究」を厚生労働省へ申請している（現在審議中）。

【背景と目的】冠インターベンション後再狭窄に対する確立された治療法はない。最近再狭窄の分子機構として血管傷害後早期に生じる炎症の重要性が注目されてきた。しかし、血管壁に生じる炎症を効率的かつ安全に阻止できる治療法は限られていた。我々は単球/マクロファージの遊走に必須の役割を持つケモカインであるmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の機能を生体レベルで阻止できる新しい抗MCP-1遺伝子治療法を開発した。すなわち、MCP-1のN末端の2番目から8番目までのアミノ酸が欠損した欠損体（7ND）がMCP-1受容体の強力なdominant negative inhibitorとして作用すること、

7ND遺伝子を動物実験の骨格筋に導入すると同タンパクが循環血中に分泌されること、分泌された7NDは単球のMCP-1受容体（CCR2）に結合し受容体シグナルを阻止すること、遠隔臓器のMCP-1による単球浸潤を著明に抑制できること、を明らかにした（FASEB J 2000、Circulation 2001）。昨年度は、高コレステロール食負荷ウサギモデルにおいてバルーン傷害後の炎症反応（MCP-1発現亢進、単球・マクロファージ浸潤）が著しく抑制され再狭窄反応（内膜肥厚、陰性リモデリング）が減少することを報告した（Circulation accepted）。今年度の研究の目的は、ラットならびにサルのバルーン傷害モデルを用いて7ND遺伝子導入が血管傷害後の炎症反応ならびに新生内膜肥厚を抑制するかどうかを明らかにすることである。

【方法】

麻酔下にWKYラットの頸動脈のバルーン傷害を行った。手術前、右大腿筋内に7ND遺伝子(300 μ g+electroporation法)あるいは、PBS(PBS+electroporation法)を筋注した。病理組織学的検索ならびに遺伝子発現解析を行った。

カニクイサルの頸動脈バルーン傷害を実施した。バルーン傷害直後に右大腿筋内に7ND遺伝子(500 μ g/kg)あるいは、対照遺伝子(500 μ g/kg)を筋注した。

上記と同様の解析を行った。

【結果】ラット頸動脈バルーン傷害後3-7日後にMCP-1の遺伝子ならびにタンパク発現、単球を主体とする炎症細胞浸潤と増殖（PCNA陽性細胞出現）が

認められ、28日後には内膜肥厚を認めた。7ND遺伝子導入によって、このような炎症・増殖ならびに新生内膜肥厚は70%抑制された。

サルモデルでも同様に傷害28日後に新生内膜肥厚が観察された。7ND遺伝子導入によって新生内膜肥厚は約70%抑制された。

【考察】これらの成績から、ウサギ（昨年度）、ラットならびにサル（今年度）において再狭窄反応（血管傷害後内膜肥厚）の原因にMCP-1が必須の役割を果たすことが明かとなった。申請者は、従来、ラットやウサギモデルにおいて有効性が示された治療法であっても、ヒトでは再狭窄に対する作用が全く認められないということが殆どであったことから、ヒトに近い霊長類での検討が必要と考えサルモデルでの実験を行った。霊長類でMCP-1をターゲットとする治療が再狭窄に対する有用な新規治療になる可能性が初めて示された。このような研究成果から、現在、「再狭窄に対する遺伝子治療臨床研究」を厚生労働省へ申請している（現在審議中）。

【関連業績】

Usui M, Egashira K, Ohtani K, Kataoka C, Ishibashi M, Hiasa K, Inoue S, Katoh M, Ichiki T, Kitamoto S, Takeshita A. Anti-Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Therapy Inhibits Restenotic Changes (Neointimal Hyperplasia) After Balloon Injury in Rats and Monkeys. FASEB J conditionally accepted

研究報告2

カフによる外膜傷害による新生内膜形成における MCP-1 の役割 —大腿動脈カフ傷害マウスならびにサルモデルでの検討—

九州大学医学部附属病院 循環器内科 江頭健輔、臼井 真、北本史朗、大谷規彰、居石克夫、米満吉和、竹下 彰

【研究要旨】

血管傷害によって生じる炎症が新生内膜形成の要因となる可能性がある。本研究では外膜傷害による新生内膜形成における MCP-1 の役割を検討し、MCP-1 を介する単球による炎症は外膜傷害後に生じる新生内膜形成に必須の役割を果たすことを明かにした。

【背景・目的】最近、動脈傷害後の新生内膜形成・増殖に対する炎症の役割が注目されている。すなわち、血管傷害直後から単球を主体とした白血球の接着浸潤が始まる。浸潤した白血球は種々のサイトカイン・増殖因子を産生し血管平滑筋の遊走・増殖を引き起こし、新生内膜が形成される。この新生内膜の形成・増殖は冠動脈形成術後「再狭窄」の重要な要因と考えられている。Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) は単球／マクロファージの浸潤・遊走を司るケモカインである。我々は単球／マクロファージの遊走に必須の役割を持つケモカインである monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の機能を生体レベルで阻止できる新しい抗 MCP-1 遺伝子治療法を開発した。すなわち、MCP-1

の N 末端の 2 番目から 8 番目までのアミノ酸が欠損した欠損体 (7ND) が MCP-1 受容体の強力な dominant negative inhibitor として作用すること、7ND 遺伝子を動物実験の骨格筋に導入すると同タンパクが循環血中に分泌されること、分泌された 7ND は単球の MCP-1 受容体 (CCR2) に結合し受容体シグナルを阻止すること、遠隔臓器の MCP-1 による単球浸潤を著明に抑制できること、を明らかにした (FASEB J 2000、Circulation 2001)。

本研究の目的は、カフ巻き付けによる動脈外膜傷害後の新生内膜形成・増殖における MCP-1 の役割を、遺伝子導入法ならびに MCP-1 受容体欠損マウスを用いて、明らかにすることである。さらに、サルを用いてカフによる新生内膜形成における MCP-1 の役割も検討することである。

【方法・結果】まず第一に、C57BL/6J マウスの大腿動脈周囲にポリエチレン製カフを留置した。In vivo で MCP-1 活性を抑制するため、ヒトの MCP-1 遺伝子の N 末端を欠損させた変異型 MCP-1 (7ND) 遺伝子を組み込んだプラスミドをラット大腿筋に注射した。遺伝子発現を増強させるために electroporation 法を用いた。7ND は MCP-1 受容体である CCR2 に結合し MCP-1 の作用を阻害することが証明されている。遺伝子を搭載していない対照プラスミドを投与したコントロールマウスでは、カフ巻き付け後に持続的な MCP-1 および CCR2 遺伝子発現が生じ、21 日後に著明な新生内膜形成を認めた。MCP-1 免疫活性は浸潤した単球、内皮細胞および平滑筋細胞に認めた。カフ巻き付け 3 日前に 7ND 遺伝子を導入したマウスでは、単球の浸潤と新生内膜増殖の抑制を認めた

{intimal area: 0.46 ± 0.08 vs 0.24 ± 0.06 (mm^2), I/M ratio: 1.50 ± 0.30 vs 0.81 ± 0.21 , %luminal stenosis: 70 ± 6 vs 43 ± 8 (%): $p < 0.01$ vs control}. 次に、カニクイサルの大腿動脈でも同様の検討を行い、カフによる新生内膜形成が約70%抑制された。さらに、MCP-1の役割をMCP-1受容体CCR2欠損マウスを用いて検討した。CCR2^{-/-}マウスでの新生内膜形成はCCR^{+/+}マウスのそれより明らかに少なかった {intimal area: 0.52 ± 0.15 vs 0.30 ± 0.11 (mm^2), I/M ratio: 1.23 ± 0.12 vs 0.47 ± 0.08 , %luminal stenosis: 75 ± 8 vs 48 ± 5 (%): $p < 0.01$ vs CCR^{+/+}}。

【考察】MCP-1を介する単球による炎症反応は動脈外膜傷害後に生じる炎症や新生内膜形成・増殖に重要な役割を果たすことが明らかとなった。MCP-1/CCR2経路は再狭窄に対する治療標的になりうると考えられた。

【関連業績】

Egashira K, Zhao QW, Kataoka C, Ohtani K, Usui M, Charo IF, Nishida K, Inoue S, Katoh M, Ichiki T, Takeshita A. Importance of Monocyte Chemoattractant Protein-1 Pathway in Neointimal Hyperplasia After Peri-arterial Injury in Mice and Monkeys. Circulation Research accepted

研究報告3

Early growth response factor-1 (Egr-1) デコイ導入によるバルーン傷害後新生内膜形成の抑制

九州大学医学部附属病院 循環器内科 江頭健輔、白井 真、北本史朗、大谷規彰、居石克夫、米満吉和、竹下 彰

【研究要旨】

転写因子の活性を制御できれば複数の遺伝子群の転写を抑制出来るので、再狭窄防止戦略として適していると考えられる。本研究では炎症、増殖、血栓に関与する転写因子である Egr-1(Early growth response factor-1)に注目した。Egr-1 デコイオリゴ核酸をバルーン傷害後に導入し、再狭窄（内膜肥厚）が抑制されることを明らかにした。Egr-1 デコイ導入がヒト冠動脈再狭窄に対し治療標的になりうることを示された。

【目的】冠動脈硬化症による血管狭窄をバルーンやステントを用いて拡張する治療である冠インターベンションが世界的に普及している（年間150万例）。しかし、再狭窄（再発）が冠インターベンション後の遠隔期成績向上の隔壁となっている。再狭窄の原因には新生内膜の過形成が重要な役割を占め、各種増殖因子による複合モデルであるため、より共通な標的に注目し、再狭窄を予防する必要がある。現在再狭窄予防法が探索されているが確立したものはない。

Egr-1(Early growth response factor-1)は、Zn フィンガー型転写因子であり多くの外的刺激により急速に活性化され、活性化された平滑筋細胞で発現することが実験動物やヒト動脈硬化病変で示されている。またその産物が血管病変の形成や合併症に関与する数多くの遺伝子群（PDGF, TGF- β など）の発現を制御している。Egr-1 は当初血管傷害後早期に活性化され、以後活性は低下すると考えられてきた。しかし、最近の研究では、Egr-1 が再狭窄病変や動脈硬化部位（とくに新生内膜形成細胞）において持続的に活性化されていることが明らかとなった。そこで我々は Egr-1 を再狭窄に対する治療標的と考えた。

【方法と結果】まず、ラット頸動脈バルーン傷害モデルを用いて Egr-1 の活性化を免疫染色法を用いて検討した。Egr-1 はバルーン傷害 1 時間後より中膜で発現が見られ、1 日後にはその発現は弱まるが、7 日以降に新生内膜で持続的発現が見られた。次に、家兎頸動脈バルーン傷害モデルを用いて Egr-1 デコイ導入による Egr-1 の活性化の抑制により新生内膜形成が抑制されるか否かを検討した。家兎頸動脈にバルーン傷害を施行後、同部位に Egr-1 デコイおよびスクランブルデコイを圧スプレー式カテーテルにより導入した。血管平滑筋細胞への導入効果は蛍光標識したデコイで確認した。バルーン傷害による egr-1 の活性化と Egr-1 デコイ導入による Egr-1 活性の抑制はゲルシフトアッセイ法で確認した。Egr-1 デコイ導入群では、早期（7 日後）の炎症と増殖ならびに後期（28 日後）の新生内膜の形成を抑制したが、スクランブルデコイ導入群では未治療群と比較して不変だった。また Egr-1 デコイ導入群では PDGF-B、TGF- β 1、MCP-1 等の増殖因子の mRNA、タンパク発現を抑制したが、スクランブルデコイ導入群では未治療群と変わらなかった。

【考察】バルーン傷害後 Egr-1 活性が増加することを確認した。Egr-1 デコイ導入による Egr-1 活性化の抑制によって炎症・増殖が阻止され新生内膜形成が減少することが明かとなった。このことから、Egr-1 を介する遺伝子群（PDGF-B、TGF- β 1、MCP-1 など）の発現が高コレステロール食負荷ウサギにおける新生内膜形成に必須であることが示唆された。Egr-1 デコイ導入がヒト冠動脈再狭窄に対し治療標的になりうることが示された。

【関連業績】

Ohtani K, Egashira K, Usui M, Inoue S, Ichiki T, Takeshita A. A gene therapy targeting early growth response factor-1 by “decoy” strategy inhibits neointimal hyperplasia in hypercholesterolemic rabbits. 平成 14 年 4 月 26 日 日本循環器学会学術集会（札幌）において発表。

研究報告4

チャンネルバルーンカテーテルによる血管壁へのオリゴ導入 —サルモデルでの検討—

九州大学大学医学部附属病院 循環器内科 江頭 健輔、大谷規彰、
白井 真、居石克夫、米満吉和、竹下 彰

【研究要旨】

転写因子を抑制する方法としておとり人工核酸（デコイ）の導入がある。デコイが導入された細胞では目標転写因子が制御する遺伝子群の発現抑制をもたらす。本研究では、チャンネルバルーンカテーテルを用いてデコイを血管傷害後に局所投与すれば、デコイが血管壁細胞に導入されることを霊長類（サル）を用いて明らかにした。この成績は、冠インターベンション後再狭窄抑制を目指した「デコイ導入による治療」が可能であることを示唆するものである。

【目的】 転写因子に高い親和性を持つ合成二重鎖核酸を“デコイ”（おとり）として生体へ導入することによって転写因子活性が抑制されることが知られている。デコイ人工核酸は、目的とする転写因子に特異的に結合し、目標転写因子が制御する遺伝子群の発現抑制をもたらす。したがって、NF- κ B あるいは Egr-1 といった転写因子をデコイで抑制できれば再狭窄予防法の一つになりうる。そこで、今年度は傷害血管壁にオリゴ核酸を導入できるかどうかの予備検討を行った。

【方法と結果】 ドラッグデリバリー用チャンネルバルーンカテーテル（REMEDY、ボストンサイエンティフィック社、図1）を用いて経皮的にオリゴが導入されるかどうかを検討した。このカテーテルは拡張用バルーンと注入用ルーメンは独立した構造をとるため、バルーン拡張中のオリゴ溶液の注入が容易に行える。

麻酔下にカニクイサルの大腿動脈から 4F Fogarty catheter を挿入し総腸骨動脈のバルーン傷害を行った。バルーン傷害直後、REMEDY カテーテルを総腸骨動脈に挿入し、バルーンを傷害部位に留置した。その後、バルーンを3分間拡張し、その間1—2気圧で FITC 標識 NF- κ B デコイを注入した。3日後に血管を摘出しホルマリン固定した後、抗 FITC

抗体を用いて免疫染色を行った(図2)。同部位にステントを植え込んだ後にも同様に FITC 標識 NF- κ B デコイを注入した。

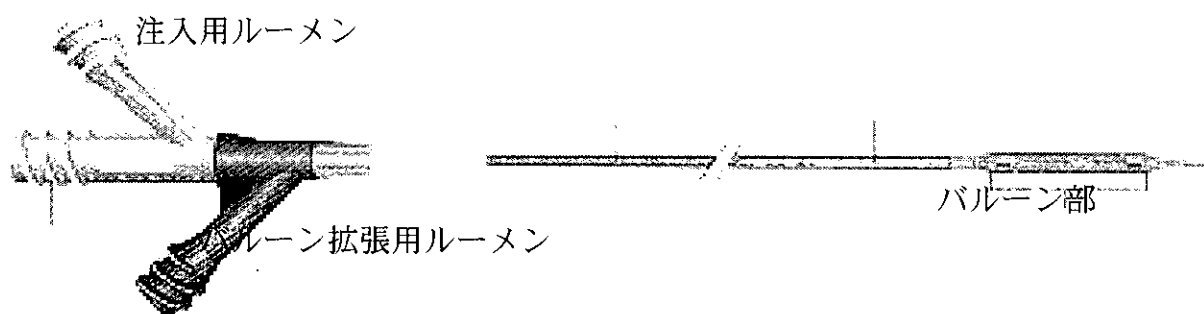
バルーン傷害部位の中膜細胞(平滑筋細胞と思われる)、とくに内腔側に強陽性所見が得られた。一部の外膜細胞にも弱陽性所見が認められた。連続で切片を検索していくと中膜が断列している部分があることから、NF- κ B デコイが一部外膜へ漏れた結果、外膜細胞に取り込まれた可能性があると考えられた。なお、バルーン傷害を行っていない反体側の腸骨動脈ではこのような陽性染色所見は全く得られなかった(data not shown)。ステント植え込み部位でもステントストラッド周囲ならびに内膜に陽性所見が得られた。

【考察】

チャンネルバルーンカテーテルを用いてデコイオリゴ核酸を血管傷害後に局所投与すれば、デコイが血管壁細胞に導入されることが明かとなった。来年度はこの方法を用いて、デコイ導入による再狭窄抑制実験を実施する予定である。

図1

ドラッグデリバリー用チャンネルバルーンカテーテル (REMEDY、ポストンサイエンティフィック社)：拡張用バルーンと注入用ルーメンは独立した構造をとる。



バルーンの断面写真



注入ルーメンから生理食塩水を投与中の写真

