

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進 研究事業

動脈硬化病変（再狭窄、不安定プラーク）に対する画期的血管内治療
システムの創製- 霊長類モデル作製から臨床応用まで -
(H16-トランス-002)

平成 17 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 江頭 健輔

平成 18 (2006) 年 4 月

【目 次】

I. 研究組織	1
II. 総括・分担研究報告書	
1. 研究要旨（概要）	2
2. 研究の必要性ならびに目的	3
3. 期待される効果	4
4. 本研究における国内外の研究状況およびこの研究の独創的な点と特色	4
5. 研究計画の目標	5
6. 平成 17 年度の成果	7
7. 平成 18 年度以降の予定	10
8. 考察と将来構想	13
9. 健康危険情報	15
10. 研究発表	15
11. 知的財産権の出願・登録状況	15
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	16
IV. 研究成果の刊行物・別刷	24

【研究組織】

※主任研究者：

江頭 健輔 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学・助教授

※分担研究者：

砂川 賢二 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学・教授

米満 吉和 九州大学大学院医学研究院 病理病態学・助教授

市来 俊弘 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学・助手

北嶋 隆 (財) 神奈川科学技術アカデミー・研究員

野見山弘章 川澄化学工業(株) 研究開発部・研究員

糺本 芳郎 (有)プライメイト中国研究所・代表取締役

厚生労働科学研究費補助金
(基礎研究成果の臨床応用推進 研究事業)

【総括・分担研究報告書】

「動脈硬化病変（再狭窄、不安定プラーク）に対する画期的血管内治療システムの創製— 霊長類モデル作製から臨床応用まで —」(H16-トランス-002)

主任研究者 江頭 健輔
(九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 助教授)

1. 研究要旨（概要）

研究の必要性と目的：

冠インターベンション後再狭窄患者は国内だけで15万人以上、心筋梗塞の責任病変である不安定プラークを有する患者は100万人以上と推測される。したがって、この再狭窄・動脈硬化に対する Japan オリジナルの画期的次世代治療法の開発が急務である。炎症抑制や血管内皮再生を標的とした遺伝子・薬剤溶出ステントは、これら活性化動脈硬化病変の血管内治療用手段として有望である。本研究の目的は、我々独自の研究成果を踏まえて、再狭窄抑制・プラーク不安定化抑制をもたらす次世代の国産遺伝子・薬剤溶出ステントを創製し、臨床応用を目指して探索的臨床研究を実施することである。遺伝子・薬剤溶出ステント（とくに生体吸収性ステント）をドラッグデリバリーシステムとしてとらえ再狭窄・動脈硬化病変の血管内治療用デバイスを開発する。

具体的目標：

1) 遺伝子・薬剤溶出型ステントの試作（九州大学、テルモ、川澄）、2) 霊長類（サル）などでの有効性試験（九州大学、プライメイト）、3) 毒性・安全性試験（九州大学、プライメイト）、4) 臨床研究の準備。3年目：探索的臨床研究の実施（九州大学）。

特色、独創性ならびに期待される研究成果：再狭窄・動脈硬化に対する画期

的遺伝子・薬剤溶出型ステントを創製し、臨床応用を目指す。これらの動脈硬化性疾患に対する画期的血管内治療法を提供する。目標が達成されれば、患者のQOL改善、医療費の削減、適応拡大などがもたらされ厚生労働科学に対する貢献は極めて大きい。

2. 研究の必要性ならびに目的

冠動脈硬化性狭窄を拡張する冠インターベンションの有用性は確立し普及している（全世界で年間150万例、日本で15万例）。しかし、いったん拡張した血管内腔が再び狭くなる「再狭窄」が高率に発生することが医学的かつ医療経済的問題である。冠インターベンションの約8割以上がステント拡張術である。ステント内再狭窄が生じれば、心筋梗塞・狭心症が発症し、再インターベンションが必要となることが多ことから、ステント内再狭窄の予防法の確立が急務である。また、急性心筋梗塞・脳卒中の責任病変である不安定プラークに対する局所血管内治療法の開発も期待されているが、現在有効な血管内治療法は無い。

我々は独自に炎症抑制、血管内皮細胞再生誘導、あるいはその組み合わせが、このような活性化動脈硬化病変の新しい抑制対策になることを明らかにしてきた。血管炎症の主役である単球/マクロファージのケモカインである単球走化性促進因子 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) の機能を変異型 MCP-1 (7ND) を用いて抑制することによって再狭窄・動脈硬化が抑制されることを明らかにしてきた (特許公開 2002-284698)。また、再狭窄抑制因子にフィブロネクチンを結合させコラーゲン結合活性を有するハイブリッドポリペプチドを作成し、血管再生を強力に誘導できることを明らかにした (特許公開 2002-60400)。さらに、生体分解性ステントやナノ粒子を用いた遺伝子・薬剤の局所送達は血管内治療用のドラッグデリバリーシステム (DDS) として有望である。

本研究の目的は、我々独自の研究成果を踏まえて、再狭窄抑制・プラーク不安定化抑制をもたらす次世代の遺伝子・薬剤溶出型ステント (遺伝子・薬剤溶出金属ステント、生体分解性ステント) を創製し、臨床応用を目指すことである。

具体的には以下の3点を目標とする。

- 霊長類（カニクイザル）を用いた再狭窄・動脈硬化モデルの作製
- 再狭窄抑制ならびに動脈硬化プラーク不安定化抑制（安定化促進）をもたらす遺伝子・薬剤溶出ステント、生体吸収性ステントの開発
- 臨床応用を目指した探索的臨床研究（トランスレーショナルリサーチ）

3. 期待される効果

- 新たな治療法の確立：ステント内再狭窄だけでなく動脈硬化性疾患（急性心筋梗塞、脳梗塞）に対する画期的次世代治療法が確立される。
- 医学への貢献：再狭窄や動脈硬化性疾患の発生機序における炎症や内皮再生の役割が臨床レベルで解明される。
- 国民・社会への貢献：冠インターベンションに用いられているステントの殆どは外国製である。すなわち、動脈硬化治療に関する先端医療機器は完全に外国製品に依存している。本研究により国産ステントが登場することになれば、この分野で我が国が国際的競争力を発揮できるようになるだけでなく、無駄な医療費の削減・適応拡大、新産業創出、雇用拡大などがもたらされ、厚生労働科学に対する貢献は極めて大きい。

4. 本研究における国内外の研究状況およびこの研究の独創的な点と特色

- 薬剤コーティングステントの開発研究の状況：
冠インターベンションに用いられている通常のベアメタルステントの90%以上は外国製であり、薬剤（ラパマイシン）溶出型ステント（Cypher™ など）は100%が外国製である。すなわち、我が国はこのステント開発分野において欧米から完全に立ち遅れている。
- 研究の独創性（知的財産を含む）：
国内で事業化を目指して国産遺伝子、国産ステント、国産コーティング技術を組み合わせて開発研究を行っているのは申請者らのグループのみである。したがって、本研究により独自の基本特許を有する画期的国産遺

伝子・薬剤溶出ステントの開発が期待できる。

- 研究の特色と波及効果：
 - 本研究の特色は、申請者らの独自の研究成果を基盤にして次世代遺伝子・薬剤溶出ステントの臨床応用を目指す独創的研究であることである。また、ステントやナノ粒子をドラッグデリバリーシステム（DDS）としてとらえ、血管病の局所治療法を創製することを目指すことも特記すべき特色である。
 - 再狭窄・動脈硬化性プラークが抑制できる遺伝子・薬剤溶出ステントが実現すれば、国際競争力を持った画期的次世代治療法が確立されるだけでなく、日本が世界に大幅に遅れている血管内治療開発分野で我々は国際的リーダーシップを発揮できる。
 - 遺伝子・薬剤溶出-生体吸収性ステントの臨床応用が実現すれば、再狭窄だけでなく心筋梗塞・脳卒中の責任病変に対する全く新しい局所血管内治療が実現する。再狭窄の減少によって、関連医療費の削減、患者のQOL改善（入院・外来の減少）、などがもたらされる。また、従来のステントでは治療が困難であった病変あるいは患者（例、小血管径血管の狭窄、びまん性病変、多枝病変、糖尿病患者、左冠動脈主幹部、静脈グラフト狭窄など）に対するインターベンションが可能になり（適応拡大）、より多くの患者が恩恵を受けることになる。

5. 研究計画の目標

- 1) 遺伝子・薬剤溶出型ステントの試作（平成16-17年度、担当：九州大学、テルモ、川澄）
- 2) 霊長類（サル）などでの有効性試験（平成16-17年度、担当：九州大学、プライメイト）
- 3) 毒性・安全性試験（平成17年度、担当：九州大学、プライメイト）
- 4) 探索的臨床研究の準備と実施（平成18年度以降、担当：九州大学）

次のページに研究の概要図を示す。

再狭窄・動脈硬化に対する画期的血管内治療システムの創製
 — モデル作製から臨床応用まで —

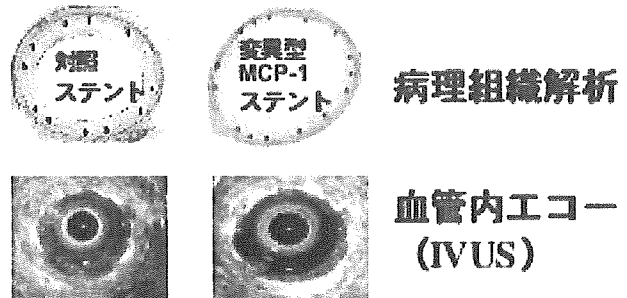
霊長類での再狭窄・動脈硬化モデル実験システムの整備

次世代国産遺伝子・薬剤溶出型ステントの作製

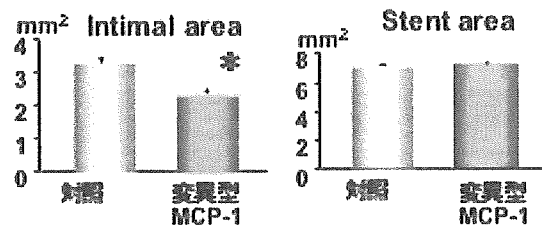


前臨床試験

ステント内再狭窄の抑制



探索的臨床研究 (再狭窄の抑制)



再狭窄・動脈硬化の次世代治療法の確立

患者のQOL改善、虚血性イベント減少、医療費節約、雇用増、国際的リーダーシップ

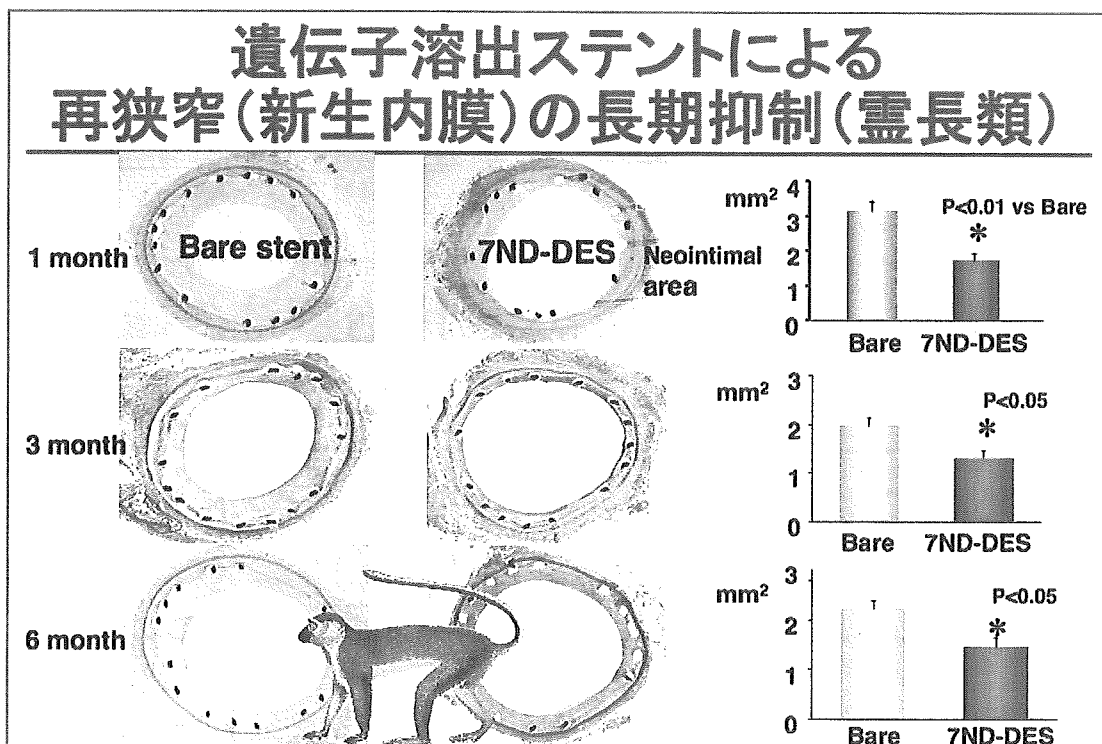
6. 平成17年度の成果

1. 研究体制（役割分担）:

研究代表者（江頭健輔）が研究を統括した。江頭は糀本と協力して動物モデルを作製し、有効性試験と安全性試験を実施した。病理組織学的解析は米満が担当した。江頭は北嶋、野見山と協力して溶出ステントを作製した。江頭は新たに産業技術総合研究所九州センターと協働してマグネシウムステントを、ホソカワ粉体研究所と協働してナノ粒子コーティング技術を、開発した。

2. ステント後再狭窄モデルの作製と遺伝子溶出性ステントの有効性試験ならびに安全性試験:

7ND 遺伝子溶出型ステントを作製することに成功した。ステント植え込み後の遺伝子発現をマーカー遺伝子（LacZ）溶出ステントを用いて検討し、3日後における血管壁細胞（中膜平滑筋、浸潤してきた白血球細胞）における発現を確認した。さらに、7ND 遺伝子溶出性ステントの再狭窄抑制作用を検討し、遺伝子溶出性ステントでは、対照ステントと比較して、新生内膜形成が抑制されていた。平成16年度は、この新生内膜抑制効果について1か月後の抑制効果を明らかにできた。平成17年度は、さらに3ヶ月後と6ヶ月後の長期効果を確認した（下図参照）。また、7ND 遺伝子溶出ステント留置前後で血液学、血清学的検査を行



い、遺伝子溶出ステントの安全性が示唆された。

2) 生体吸収性ステントプラットホームの開発 :

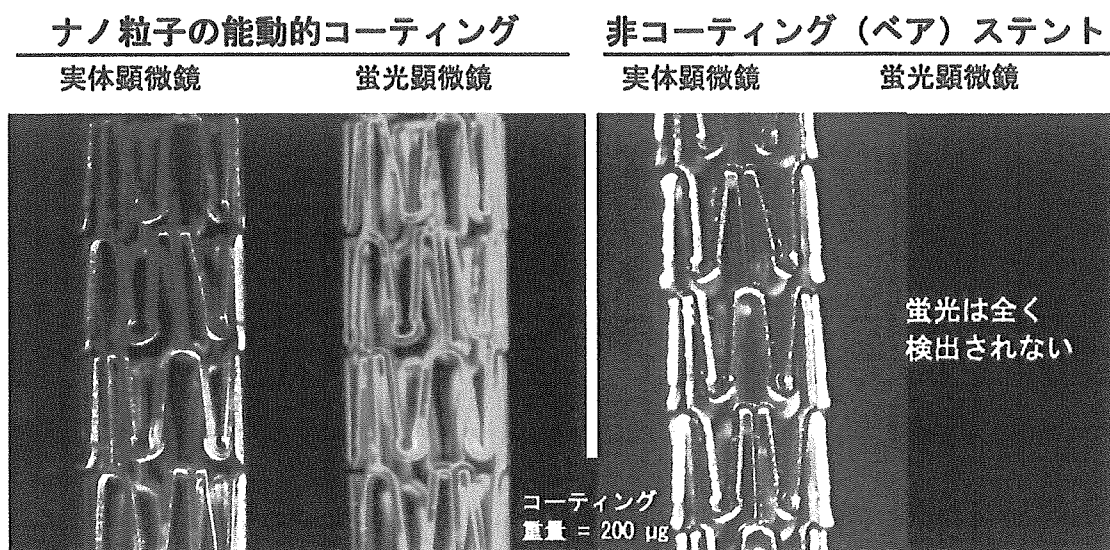
現行のステントプラットホームはステンレス製であり、永久植え込み型である。これによるアレルギー・異物反応、画像診断の制限、抗血小板薬（チクロピジン）の長期投与、等の問題点が指摘されている。これらの問題点を克服するために、我々は難燃性マグネシウム（Mg）（産業技術総合研究所九州センター）を用いて生体完全吸収性ステントを開発した。試作品を作製しウサギの骨格筋内に植え込み、生体吸収されることを確認した。ブタ冠動脈に植え込み安全性を検討している。

難燃性 Mg は Mg とカルシウム（Ca）によって構成されることから生体完全吸収性である。また、Ca 含量に応じて生体吸収時間が長くなる特徴がある。Mg と Ca は生体にとって必須の元素であり安全性が高い。

3) ナノテクノロジーによるコーティング技術の開発 :

生体吸収性高分子ナノ粒子を電気工学的にコーティングする新技術を開発した（特許出願、下図参照）。このナノ粒子は DDS として医療に使用されている高分子ポリマーである PLGA を用いることから、安全性の問題は少ない。この技術によって、ナノ粒子キャリアーをステントから溶出させ極めて効果的に遺伝子や薬剤を血管壁細胞内に送達できることを明らかにした。現在、ナノ粒子に 7ND 遺伝子ならびに分子標的薬を封入しナノテク DDS ステントを開発している。

表面電荷修飾-蛍光マーカー封入PLGA ナノ粒子の電氣的コーティング技術



4) 探索的臨床研究 (平成17年度) :

倫理委員会の承認を得て、探索的臨床研究を実施し終了した。安定労作性狭心症患者を対象として、冠動脈狭窄病変をベアメタルステントで拡張に成功したあと、人工核酸であるNF- κ B デコイをドラッグデリバリーカテーテルを用いてステント部位にデリバリーした (18症例)。エンドポイントは投与から6か月間の心血管イベント、再狭窄と関連する副作用である。17年度内に6か月間の観察期間を終了し結果を集計中である。予備成績では、NF- κ B デコイに起因する重大な有害事象はなくその安全性が示唆された。

7. 平成18年度以降の予定

平成18年度以降は研究計画書に記載したように以下の研究を予定している。

1. 難燃性 Mg による生体完全吸収性ステントプラットホームの研究開発

1) 細胞を用いた安全性の検討：

難燃性 Mg を粉末状にして、血管壁細胞（血管内皮、平滑筋、線維芽細胞など）に投与して毒性を検討する。細胞培地内で難燃性 Mg が分解する過程で細胞死、細胞増殖、遊走などを観察することで、難燃性 Mg が直接細胞に与える影響を明らかにする。一般的に Mg は、Ca チャンネルの抑制作用があるので、高濃度の Mg が溶出すれば細胞増殖・遊走を抑制することが期待される。

2) 難燃性 Mg ステントの作製：

難燃性 Mg を用いてステント（直径 2.5、3.0、3.5、4.0 mm）を作製する。作製したステントをバルーンにマウントして滅菌し、以下の動物実験に用いる。異なる Ca 含量の難燃性 Mg を作製することによって生体内吸収時間を制御し、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月で吸収するステントをデザインする。

3) 動物での安全性および有効性の検討：

異なる Ca 含量の難燃性 Mg ステントをブタ冠動脈に植え込み、生体内吸収の動態を CT 検査ならびに病理組織学的検査を用いて解析する。Ca 含量と生体内吸収時間の関係を明らかにし、新生内膜が完成し病変が安定する 1-6ヶ月間で吸収されるステントをデザインする。

安全性に関しては、病理組織学的解析と経時的採血を行い、吸収される過程で組織障害や臓器障害が生じるかどうかを明らかにする。これらの検討によって生体にとって安全性に優れたステントとなる条件を探索する。

同時に、安全性の確認と実用化の観点から、血管傷害後の反応がヒトに類似する霊長類（カニクイザル）を用いて難燃性 Mg ステントの安全性と有効性を明らかにする。霊長類を用いる試験では、承認申請の Data とするために GLP 基準に沿って試験を実施する。安全性に関しても、病理組織学的解析と経時的採血を行い、難燃性 Mg ステントが吸収される過程で組織障害や臓器障害が生じるかどうかを明らかにする。

4) 安全性と実行可能性を検証する臨床試験：

上記の前臨床試験が終了し適切なステントの素材と安全性が明らかになればステントを実際に製造販売している提携企業（㈱カネカ、㈱テルモ）に臨床で使用可能な Mg ステントのデザインと作製を外注する。そのステントを用いて、安全性と実行可能性を検証する臨床試験（20-40 症例程度、症例数については医療機器総合機構に相談する）を申請する。

5) コーティング用の難燃性 Mg ステント表面の多孔性処理：

コーティングステントではステント表面を多孔性にして表面積を大きくするほど、より多く基材をコーティングできることが知られている。難燃性 Mg は表面を酸化処理すると容易に多孔性表面を形成するという特徴がある。これは現在ステントに使われているステンレスでは認められない点である。この特徴を駆使して、たくさんのナノ粒子（たくさんの治療因子）をコーティングできる Mg ステントを作製する。表面処理の条件と表面積の関係を明らかにし、適切なナノサイズの多孔性表面を探索する。

2. 生体吸収性高分子ナノ粒子作製とコーティング技術の研究開発

現状のコーティング技術には、コーティングできる治療因子の量と種類が限定

される等の問題がある。すなわち、現状の技術は疎水性（脂溶性）の強い薬剤のコーティングには適しているが水溶性の遺伝子や多くの分子標的薬を十分量コーティングするのは難しい。本研究では、これらの問題点を克服するために、生体吸収性ナノ粒子作製とコーティング技術を新たに開発する。本研究では、既に医療に使用されている生体吸収性ポリマーを用いてナノ粒子を作製するので安全性が担保できる。

1) 生体吸収性高分子製ナノ粒子の作製：

独自の水中エマルション溶媒拡散法を用いて生体吸収性高分子ポリマー（PLGA など）製ナノ粒子を作製する。PLGA は医療用ポリマーとして長年、縫合糸などに使用されており安全性に関する実績は十分ある。この技術を駆使して、現行のコーティング技術では困難である水溶性の遺伝子プラスミド、人工核酸（デオイ、siRNA など）、分子標的薬をナノ粒子に封入する（特許出願）。このナノ粒子は細胞内導入能力が極めて優れており、血管壁細胞においてアデノウィルスと同等の導入能を有することを確認している。

次に、マーカー（FITC）封入ナノ粒子が効果的に細胞内に送達されることを細胞レベル、生体レベルで明らかにする。また、このナノ粒子が優れた細胞内キャリアーであることを明らかにするために、ナノ粒子がエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれたあと細胞質内でも直ちに分解されることなく核周囲まで送達されることを明らかにする。

さらに、より分子量の大きい PLGA を用いることによって生体内吸収時間をより長くすることができる。また、PLGA と比較して生体吸収時間の長いポリマー（PLL など）を用いることもできる。このようにナノ粒子の生体内吸収時間をより長くすることによって治療因子の細胞内放出を制御できることを明らかにする。

2) ナノ粒子のコーティング技術の研究開発：

ナノ粒子表面に電氣的修飾、あるいは磁氣的修飾を行って、ナノ粒子をステント表面に能動的にコーティングする技術を確立している（特許出願 2006）。例えば、表面を電荷修飾したナノ粒子を分散させた溶液中にステントを浸漬し、通電することによって能動的にナノ粒子をステント表面に集積させることができる。また、磁気を用いて磁気修飾ナノ粒子をステント表面に集積させる方法、電気パルスやレーザーを用いる新技術を開発中である。このような能動的集積法の活用は今までに記載されていない全く新しい方法である。

本研究では、このような新技術を用いて、例えば、1) 通電条件によってコーティングされるナノ粒子の量を制御可能かどうか、2) ナノ粒子の強固かつ均一なコーティングが可能かどうか、3) 多層化・多剤コーティングが可能か、等を明らかにする。任意の薬剤遺伝子を任意の量、しかも多剤多層にコーティングできることが明らかになれば、ステントコーティングに関して革新的次世代基盤技術になる可能性がある。

3. 上記の組み合わせによる「生体完全吸収性ナノテク DDS ステント」の研究開発

1) 生体完全吸収性ナノテク DDS ステントの有効性試験：

上記の研究成果を基盤にして、製品化を想定した適切な難燃性 Mg 基材、ナノ粒子、コーティング技術、治療因子の組み合わせを決定し、ブタ冠動脈モデル

を用いて有効性試験を行う。この段階ではステントの作製とバルーンカテーテルへのマウントは糊カネカあるいは糊テルモに外注する。

治療因子として、申請者らが、その有効性と安全性を検証してきた遺伝子プラスミド (7ND)、人工核酸 (NF- κ B デコイ)、分子標的薬などから選択する。炎症だけでなく、血栓と増殖を抑制する因子の組み合わせも「より効果的」で「より安全」な対策となる。

この実験に使用するポリマー、遺伝子・薬剤、等は可能な限り GMP 基準で生産したものを用いる。

難燃性 Mg も臨床使用レベルで生産する。

2) 生体完全吸収性ナノテク DDS ステントの安全性試験：

安全性については、第一に、難燃性 Mg 製ナノテク DDS ステントを血管壁細胞と共に培養し、材料と治療因子の影響を培養細胞レベルで明らかにする。

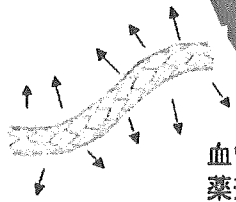
次に、難燃性 Mg 製ナノテク DDS ステントの安全性 (と効果) を霊長類 (カニクイザル) モデルを用いて明らかにする。霊長類を用いた安全性試験は GLP 基準で実施する。

未来医療を拓く炎症制御による生体完全吸収性遺伝子溶出ステントの創製

Bio-Absorbable DNA Eluting Stent as DDS

分子標的：遺伝子、人工核酸（デコイ、siRNA）、
細胞内シグナル阻害（受容体チロシンキナーゼ）

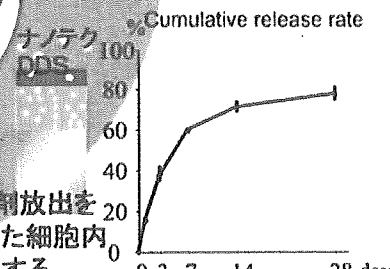
ステントプラット
ホーム
生体吸収性
難燃性Mg



血管内腔を広げ、
薬剤を局所に運ぶ

**再狭窄・
心筋梗塞の
抑制**

キャリアとしての
ポリマー：
生体吸収性ナノ粒子



遺伝子・薬剤放出を
調整し優れた細胞内
送達を達成する

Day	% Cumulative release rate
0	0
3	~40
7	~60
14	~75
28	~80

8. 考察と将来構想

- 今年度の研究により、ステントを用いた 7ND 遺伝子局所導入によって強力な新生内膜抑制効果が長期間（6ヶ月）にわたって得られることが明らかとなった。さらに、基本製造特許を有する我が国発の生体吸収性ステントの開発を開始することができた。ナノ粒子コーティング技術を用いて画期的生体吸収性 DDS 機能を有するステントの開発も可能性が高くなってきた。
- 医工学とナノテクノロジーの先端技術を融合させることによって技術革新が生まれ、生体完全吸収性遺伝子溶出性ステントが実現する可能性が見えてきた。生体完全吸収性遺伝子溶出性ステントが「より優れた」「安全性の高い」再狭窄抑制技術を発揮する次世代医療機器となる可能性が示された。平成 18 年度は遺伝子（7ND、NF- κ B デコイ）ならびに分子標的薬（PDGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬）の有効性を明らかにする予定である。我々の電気工学的ナノ粒子コーティング術を用いれば多剤、多層コーティングが可能になるので将来は抗炎症だけでなく抗血栓、再生促進をターゲットにした遺伝子・分子標的薬を組み合わせるユニークな生体完全吸収性ナノテク DDS ステントを開発したい。
- 上記のような独自の生体完全吸収性ナノテク DDS ステントだけでなく、既存のステントを用いて溶出ステントを研究開発している。我々は、ドイツの会社からカテーテル治療室でステントに治療因子をコーティングできる機械（ステントコーティングマシン=SCM）を購入し分子標的薬をコーティングすることに成功している。この SCM は既にドイツを含む欧州ならびにアジアで販売されており、実際にシロリムス溶出ステントとして臨床で使用されているものである。18 年度は、この SCM による分子標的薬コーティングステントの有効性と安全性をブタ冠動脈モデルと霊長類末梢動脈モデルを用いて明らかにする。有効性と安全性が明らかになれば、協働体制を取っているカテーテル会社と製薬会社と提携して臨床試験の準備を進める予定である。
- NF- κ B デコイの臨床試験によって、ヒトにおける NF- κ B デコイの安全性を

明らかにできた。予備成績では再狭窄は30-35%程度で生じているので、今回のデリバリーカテーテルによる投与方法では再狭窄抑制効果は明かではなかった。平成18年度は、NF- κ B デコイ溶出ステントを作製し有効性試験を行う予定である。

9. 健康危険情報

なし

10. 研究発表

- 1) 国内 口頭発表： 14 件
原著論文による発表： 0 件
それ以外（レビュー等）の発表： 27 件
- 2) 国外 口頭発表： 5 件
原著論文による発表： 30 件
それ以外（レビュー等）の発表： 2 件

11. 知的財産権の出願・登録状況

2 件（うち国内 1 件、国外 1 件）

1. 2004. 10. 22, 「可溶性インターフェロング受容体遺伝子導入法および動脈硬化予防または治療用組成物」甲斐久史、今泉勉、江頭健輔,
国際公開 WO 2005/039644 A1
2. 2006, 2. 15, 「薬物溶出型ステント及びその製造方法」辻本広行、原香織、塚田雄亮、江頭健輔, 特願 2006-37389

【研究成果の刊行に関する一覧表】

(1) 学会誌発表

<総説>

1. Kitamoto S, Egashira K: Endothelial Dysfunction and Coronary Atherosclerosis. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Discord*. 2004; 4(1) 13-22.

<Letter など>

1. Suzuki J, Ito H, Inoue s, Gotoh R, Morishita R, Egashira K, Isobe M: Initial clinical cases of the use of a NF- κ B decoy at the site of coronary stenting for the prevention of restenosis. *Circulation J* 2004; 68 (3): 270-271

<原著>

1. Kataoka C, Egashira K, Ishibashi M, Inoue S, Ni W, Hiasa K, Kitamoto S, Usui M, Takeshita A: Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis. *Am J Physiol Heart- C* 2004; 286(2): H768-74. Epub 2003 Oct 30.
2. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Takeya M, Takeshita A, Egashira K, Imaizumi T; Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction Another model of inflammation-. *Hypertension* 2004; 43; 739-745.
3. Ni W, Kitamoto S, Ishibashi M, Usui M, Inoue S, Hiasa K, Zhao Q, Nishida K, Takeshita A Egashira K: Monocyte Chemoattractant Protein-1 is an essential inflammatory mediator in angiotensin II-induced progression of established atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Arterioscl Throm Vas Biol* 2004;24:534-539.
4. Hiasa K, Egashira K, Kitamoto S, Ishibashi M, Inoue S, Ni w, Zhao W, Nagata S, Katoh M, Sata M, Takeshita A: Bone marrow mononuclear cell therapy limits myocardial infarct size through vascular endothelial growth factor. *Basic Research in Cardiology* 2004; 99(3): 165-172.
5. Ohtani K, Egashira K, Usui M, Ishibashi M, Hiasa K-I, Zhao Q, Aoki M, Kaneda Y, Morishita R, Takeshita A: Inhibition of neointimal hyperplasia after balloon injury by cis-element decoy' of early growth response gene-1 in hypercholesterolemic rabbits. *Gene Ther*. 2004; 11(2): 126-132.
6. Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Kitagawa K, Ishida Y, Kondo T, Hiroyuki H, Ishiwata Y, Mukaida N, Tomosugi N, Matsushima K, Egashira K, Yokoyama H:

- Gene therapy via blockade of MCP-1 for renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(4): 940-948.
7. Hiasa K, Ishibashi M, Otani K, Inoue S, Zhao Q, Kitamoto S, Sata M, Ichiki T, Takeshita A, Egashira K: Gene Transfer of Stromal Cell-Derived Factor-1 α Enhances Ischemic Vasculogenesis and Angiogenesis via Vascular Endothelial Growth Factor / Endothelial Nitric Oxide Synthase-Related Pathway: Next-Generation Chemokine Therapy for Therapeutic Neovascularization. *Circulation* 2004;109(20): 2454-2461
 8. Ishibashi M, Hiasa K, Zhao Q, Inoue S, Ohtani K, Kitamoto S, Tsuchihashi M, Sugaya T, Israel F, Charo, MD; Kura S, Tsuzuki T, Ishibashi T, Takeshita A, Egashira K: Critical Role of Monocyte Chemoattractant Protein-1 Receptor CCR2 on Monocytes in Hypertension-Induced Vascular Inflammation and Remodeling. *Circulation Research* 2004;94:1203-1210.
 9. Ohtani K, Usui M, Nakano K, Kohjimoto Y, Kitajima S, Hirouchi Y, Li X, Kitamoto S, Takeshita A, Egashira K: Anti-Monocyte Chemoattractant Protein-1 Gene Therapy Reduces Experimental In-Stent Restenosis in Hypercholesterolemic Rabbits and Monkeys. *Gene Therapy* 2004;11:1273-1282.
 10. Inoshima I, Kuwano K, Hamada N, Hagimoto N, Yoshimi M, Maeyama T, Takeshita A, Kitamoto S, Egashira K, Hara N: Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286(5): L1038-1044.
 11. Kitamoto S, Nakano k, Hirouchi Y, Kohjimoto Y, Kitajima S, Usui M, Inoue S, Egashira K: Cholesterol-Lowering Independent Regression and Stabilization of Atherosclerotic Lesions by Pravastatin and by Antimonocyte Chemoattractant Protein-1 Therapy in Nonhuman Primates. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1522-1528.
 12. Tsutsumi-Miyahara C, Sonoda KH, Egashira K, Ishibashi M, Oiao H, Oshima T, Murata T, Miyazaki M, Charo IF, Hamano S, Ishibashi T: The relative contributions of each subset of ocular infiltrated cells in experimental choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2004; 88(9), 1217-1222.
 13. Saiura A, Sata M, Hiasa K, Kitamoto S, Washida M, Egashira K, Nagai R, Makuuchi M: Antimonocyte Chemoattractant Protein -1 Gene Therapy Attenuates Graft Vasculopathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 ; 24: 1886-1890.
 14. Ono H, Ichiki T, Fukuyama K, Iino N, Masuda S, Egashira K, Takeshita A: cAMP-Response Element-Binding Protein Mediates Tumor Necrosis Factor- α -induced

- Vascular Smooth Muscle Cell Migration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(9): 1634-1639.
15. Zhao Q, Ishibashi M, Hiasa K, Tan C, Takeshita A, Egashira K: Essential Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Angiotensin II- Induced Vascular Inflammation and Remodeling. *Hypertension* 2004; 44(3): 264-270.
 16. Ishibashi M, Egashira K, Zhao Q, Hiasa K, Ohtani K, Ihara Y, Charo IF, Kura S, Tsuzuki T, Takeshita A, Sunagawa K: Bone Marrow-Derived Monocyte Chemoattractant Protein-1 Receptor CCR2 Is Critical in Angiotensin II- Induced Acceleration of Atherosclerosis and Aneurysm Formation in Hypercholesterolemic Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: e174-e178.
 17. Shimizu S, Nakashima H, Masutani K, Inoue K, Miyake K, Akahoshi M, Tanaka Y, Egashira K, Hirakata H, Otsuka T, Harada M: Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates nephritis in MRL/lpr mice. *Rheumatology* 2004; 43(9): 1121-1128.
 18. Niiyama H, Kai H, Yamamoto T, Shimada T, Sasaki K, Murohara T, Egashira K, Imaizumi T; Roles of Endogenous Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Ischemia-Induced Neovascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): 661-666.
 19. Ohtani K, Egashira K, Hiasa K, Zhao Q, Kitamoto S, Ishibashi M, Usui M, Inoue S, Yonemitsu Y, Sueishi K, Sata M, Shibuya M, Sunagawa K: Blockade of vascular endothelial growth factor suppresses experimental restenosis after intraluminal injury by inhibiting recruitment of monocyte lineage cells. *Circulation* 2004 ;110: 2444-2452.
 20. Zhao Q, Egashira K, Hiasa K, Ishibashi M, Inoue S, Ohtani K, Tan C, Shibuya M, Takeshita A: Essential Role of Vascular Endothelial Growth Factor and Flt-1 Signals in Neointimal Formation After Periadventitial Injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 2284-2289.
 21. Tsuruta S, Nakamuta M, Enjoji M, Katoh K, Hiasa K, Egashira K, Nawata H: Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy prevents dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Int J Mol Med.*2004; 14(5): 837-842.
 22. Kumai Y, Ooboshi H, Takada J, Kamouchi M, Kitazono T, Egashira K, Ibayashi S, Iida M: Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy protects against focal brain ischemia in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(12): 1359-1368.