

23. Motomura Y, Kanbayashi H, Khan WI, deng Y, Blennerhassett PA, Margetts PJ, Gauldie J, Egashira K, Collins SM: The Gene Transfer of Soluble VEGF Type 1 Receptor (Flt-1) Attenuates Peritoneal Fibrosis Formation In Mice But Not Soluble TGF- β Type II Receptro Gene Transfer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 288(1): G143-G150.
24. Fukushima K, Miyamoto S, Tsukimori K, Kobayashi H, Seki H, Takeda S, Egashira K, Ohtani K, Shibuya M, Nakano H: Tumor Necrosis Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Induce Endothelial Integrin Repertoires, Regulating Endovascular Differentiation and Apoptosis in a Human Extravillous Trophoblast Cell Line. *Biology of Reproduction*. 2005; 73: 172-179.
25. Sakamoto T, Ishibashi T, Sakamoto N, Sugimoto K, Egashira K, Ohkawara H, Nagata K, Yokoyama K, Kamioka M, Ichiki T, Sugimoto N, Kurabayashi M, Suzuki K, Takuwa Y, Maruyama Y: Endogenous NO Blockade Enhances Tissue Factor Expression via Increased Ca²⁺ Influx Through MCP-1 in Endothelial Cells by Monocyte Adhesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2005 - 2011.
26. Hamada N, Kuwano K, Yamada M, Hagimoto N, Hiasa K, Egashira K, Nakashima N, Maeyama T, Yoshimi M, Nakanishi Y: Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *J Immunol*. 2005; 175(2): 1224-1231.
27. Shimizu S, Nakashima H, Karube K, Ohshima K. Egashira K: Monocyte chemoattractant protein-1 activates a regional Th1 immunoresponse in nephritis of MRL/lpr mice. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(2): 239-242.
28. Goser S, Ottl R, Brodner A, Dengler TJ, Egashira K, Katus and Kaya Z. Critical Role for MCP-1 and MIP-1 α in Induction of Experimental Autoimmune Myocarditis (EAM) and Effective Anti-MCP-1 Gene Therapy. *Circulation* 2005; 112: 3400 - 3407.
29. Zhao HF, Ito T, Gibo J, Kawabe K, Oono T, Kaku T, Arita Y, Zhao QW, Usui M, Egashira K, Nawata H. Anti-monocyte chemoattractant protein 1 gene therapy attenuates experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride in rats. *Gut*. 2005; 54(12): 1759-1767.
30. Oshima T, Sonoda K, Tsutsumi-Miyahara, Qiao H, Hisatomi T, Nakao S, Hamano S, Egashira K, Charo IF, Ishibashi T. Analysis of corneal inflammation induced by cauterisation in CCR2 and MCP-1 knockout mice. *British Journal of Ophthalmology*. 2006; 90: 218-222.

(2) 口頭発表

<国内学会>

1. 江頭健輔：第8回日本適応医学会（平成16年6月25日、福島）シンポジウム「再狭窄・動脈硬化の分子機構における血管内皮増殖因子（VEGF）の役割に関する研究の新展開 VEGFは「内皮特異的血管保護因子」あるいは「多機能サイトカイン」か？」
2. 江頭健輔：第36回日本動脈硬化学会（日本血管生物医学会）（平成16年7月23日、福岡）動脈硬化病変の分子機構における血管内皮増殖因子（VEGF）の役割- VEGFは「内皮特異的血管保護因子」か-（ジョイントシンポジウム）
3. 江頭健輔、大谷規彰：第36回日本動脈硬化学会（平成16年7月24日、福岡）炎症を標的とした次世代遺伝子溶出型ステントの創製（シンポジウム）
4. 江頭健輔：第27回日本高血圧学会（平成16年10月7日、栃木）高血圧性血管傷害における白血球 MCP-1 受容体 CCR2 の重要性- 炎症のニューパラダイム -（シンポジウム）
5. 江頭健輔：第45回日本脈管学会（平成16年10月29日、札幌）動脈硬化の最前線- 基礎から臨床- 「炎症制御による次世代遺伝子溶出型ステントの創製（シンポジウム）」
6. 江頭健輔：第24回日本川崎病研究会（平成16年11月12日、京都）動脈硬化症疾患における炎症の役割 次世代医療としての血管内医療システムの創製（ランチョンセミナー）
7. 大谷規彰、江頭健輔：第11回九州血液血管研究会（平成16年11月27日、福岡）再狭窄・動脈硬化の分子機序における血管内皮増殖因子（VEGF）の役割の解明 VEGFは「内皮特異的血管保護因子」か、あるいは「多機能サイトカイン」か？
8. 江頭健輔：第8回日本心血管内分泌代謝学会ランチョンセミナー（平成16年11月26日、宮崎）動脈硬化性疾患における炎症の役割- 次世代医療としての炎症制御による血管内医療システムの創製-
9. 江頭健輔：福岡循環器学術講演会 2004（平成16年12月3日、福岡）ACS治療のトピックス-PROVE ITの解釈と薬剤溶出型ステント新時代
10. 江頭健輔：第23回機能再建材料グループ研究会（平成17年1月21日、茨城）遺伝子薬剤のコーティング技術について
11. 江頭健輔：第34回日本心脈管作動物質学会（平成17年2月4日、京都）遺伝子溶出型ステントによる次世代血管内治療システムの創製（シンポジウム）

ウム)

12. 江頭健輔：第34回日本心脈管作動物質学会（平成17年2月4日、京都）心脈管の再生・遺伝子治療（シンポジウム：オーガナイザー）
13. 江頭健輔：第69回日本循環器学会総会（平成17年3月19日、神奈川）Local Gene Transfer via Gene-Eluting Stents for Prevention of Restenosis: An Anti-inflammation Strategy for Next-Generation Intravascular Therapy（シンポジウム）
14. 江頭健輔、石橋美奈子：第69回日本循環器学会総会（平成17年3月20日、神奈川）Bone marrow-derived monocyte chemoattractant protei-1 receptor CCR2 is critical in angiotensin II-induced vascular remodeling and atherosclerotic process（プレナリーセッション・シンポジウム）

<国際学会>

1. The 12th World Congress on Heart Disease - New Trends in Research Diagnosis and Treatment (July 16-19 2005, Canada,) GENE-ELUTING STENTS FOR PREVENTION OF RESTENOSIS: Egashira K: AN ANTI-INFLAMMATION STRATEGY FOR NEXT-GENERATION INTRAVASCULAR THERAPY (Invited Lecture, Plenary Session)
2. 浙江大学医学院（August 29, 2005）江頭健輔：Inflammation and Atherosclerotic Vascular Disease. –special reference to anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy-
3. 上海 Microport 社（August 31, 2005）Generation of bioabsorbable gene-eluting stent for next-generation innovative therapy.
4. The 78th Scientific Sessions of American Heart Association(Nov.13-16,2005, Dallas) Egashira K: Angiotensin II and Inflammation(Cardiovascular Seminars: Angiotensin II and Pathobiology of Vascular Disease: A New Insight)
5. 上海交通大学 2006 年心血管疾病討論会（上海交通大学附属第六人民医院）（February 26, 2006）江頭健輔：生体完全吸収性ナノテク DDS ステント

(3) 出版物

<著書>

1. 北本史朗、江頭健輔：内皮 NO. NAVIGATOR 心臓ナビゲーター（浅田祐士郎、江頭健輔、甲斐久史、古森公浩、佐田政隆、室原豊明 編）メディカルレビュー社 2004；64-65
2. 北本史朗、江頭健輔：ケモカイン. NAVIGATOR 心臓ナビゲーター（浅田祐士郎、江頭健輔、甲斐久史、古森公浩、佐田政隆、室原豊明 編）メディ

カルレビュー社 2004 ; 94-95

3. 北本史朗、江頭健輔 : HOPE. NAVIGATOR 心臓ナビゲーター (浅田祐士郎、江頭健輔、甲斐久史、古森公浩、佐田政隆、室原豊明 編) メディカルレビュー社 2004 ; 128-131
4. 臼井 真、江頭健輔 : 高脂血症と動脈硬化. ファーマナビゲーター ARB 編 (熊谷裕生、小室一成、堀内正嗣、森下竜一 編) メディカルレビュー社 2004 ; 90-95
5. 北本史朗、江頭健輔 : 内皮型一酸化窒素合成酵素=eNOS. NAVIGATOR 酸化ストレスナビゲーター (山岸昌一 編) メディカルレビュー社 2005 ; 60-61

<総説>

1. 江頭健輔 : 「テーラーメイド医療」はいつ、どこまで実現できるのか? (Roundtable) Well VAS 2004 ; 9 : 2-8
2. 北本史朗、江頭健輔 : 血管内皮機能を改善する治療法. メディカルレビュー社 Heart View Heart View2004; 8(2) : 88(208)-92(212)
3. 北本史朗、江頭健輔 : レニン-アンジオテンシン系と動脈硬化. 細胞 ニューサイエンス社 2004; 36(3) : 12(90)-15(93)
4. 江頭健輔 : 血管医学の新展開—ニューパラダイムの構築から治療開発へ— 羊土社 実験医学 2004 ; 22(8) : 84(1106)-88(1110)
5. 北本史朗、江頭健輔 : 動脈硬化・再狭窄の機序における MCP-1 の役割—炎症仮説の証明 羊土社 実験医学 2004 ; 22(8) : 89(1111)-95(1117)
6. 大谷規彰、日浅謙一、江頭健輔 : 動脈硬化病変における VEGF 研究の新展開—2 血管保護か血管病促進か? 羊土社 実験医学 2004 ; 22(8) : 96(1118)-100(1122)
7. 日浅謙一、大谷規彰、江頭健輔 : 血管新生因子と細胞を用いた治療的血管新生療法の現状と問題点 内科 2004; 94(2) : 343-348
8. 大谷規彰、江頭健輔 : 病態と疾患からみた NO 動脈硬化症—NO and atherosclerosis— 日本臨床社 日本臨床増刊号 臨床分子内分泌学 1—心血管内分泌代謝系 (上) —2004; 62(9) : 544-547
9. 江頭健輔 : PROVE IT の臨床的意義—日本人に外挿する際のメリットを考える—Osaka Heart Club 2004;28(6) : 15-18
10. 大谷規彰、江頭健輔、砂川賢二 : 動脈硬化病変の分子機序における VEGF の

- 役割に関する研究の新展開—血管保護か血管病促進か？ 血管 2004 ; 27
(4) : 117-123
11. 北本史朗、江頭健輔 : アンジオテンシン II と動脈硬化 CARDIAC PRACTICE 2005 ; 16(1) : 51-55
 12. 大谷規彰、江頭健輔 : 抗炎症によるプラークの進展予防. The Lipid 2005 ; 16(2) : (139)33- (145) 39
 13. 廣岡良隆、江頭健輔 : 末梢動脈—機能検査(FMD)—. 総合臨床. 臨床医のための超音波診断アトラス 2005 ; 54(増刊) : 273(941)-279(965)
 14. 大谷規彰、江頭健輔 : 炎症反応と内皮障害. CARDIAC PRACTICE 2005 ; 16(2) : 17(129)-21(133)
 15. 市来俊弘、江頭健輔 : ARB と動脈硬化. ARB の新しい展開—臓器保護と降圧効果 日本医学出版(編集 東京大学大学院医学系研究科内科学教授 藤田敏郎) 2005 ; 169-173
 16. 江頭健輔、田辺健吾、一色高明 : 薬剤溶出ステントの有用性とそのリスクを分析する(Roundtable) Well VAS 2005 ; 12 : 2-7
 17. 大谷規彰、江頭健輔 : 特集 血栓症に関するQ&A Part4 Q7. 動脈硬化症・血栓症と炎症について教えて下さい 血栓と循環 メディカルレビュー社 2005 ; 31-34
 18. 伊原喜子、江頭健輔 : 臓器線維化とRAS:血管 アンジオテンシン II とMCR-1, 白血球の動員と血管病変(特集◇線維化とRAS II. 臓器線維化とRAS) Angiotensin Research 先端医学社 2005 ; 34-38
 19. 伊原喜子、江頭健輔 : 血管リモデリングと動脈硬化(特集◇炎症とRAS I. 基礎的知見から) Angiotensin Research 先端医学社 2006 ; 1-7
 20. 船越公太、江頭健輔 : 再狭窄に炎症はどのようにかかわるか？(特集：動脈硬化研究の最前線を探る—炎症から再生医学まで—) Vascular Medicine 先端医学社 2006 ; 10-16
 21. 船越公太、江頭健輔 : 動脈硬化と血管リモデリング Bio Clinica 北隆館 2006 ; 21 (4) : 29-33
 22. 伊原喜子、江頭健輔 : メタボリックシンドロームとケモカイン(特集：メタボリックシンドロームの鍵分子) 循環器科 2006, 59(2) : 113-117

【研究成果の刊行物・別刷】

次のページ以降に番号のところに○をつけた論文の別刷りを添付します。

ROUNDTABLE

薬剤溶出ステントの有用性と そのリスクを分析する

司会：江頭健輔 九州大学医学部附属病院循環器内科講師

田辺健吾 三井記念病院循環器内科医長

一色高明 帝京大学医学部附属病院循環器科教授

【発言順】

薬剤溶出ステントは日本においても2004年8月に保険適用となり、臨床現場での使用が開始され、急速に使用経験が蓄積されつつある。再狭窄を予防できるステントとして期待されているが、日本人の冠動脈疾患治療にどの程度貢献できるのか。今号では、実際に薬剤溶出ステントを使用している専門医の先生方に、日本での臨床応用のあり方と課題、さらには課題克服のための次世代開発について伺った。

10年前、薬剤溶出ステントは 実現不可能な 単なるコンセプトだった

江頭 冠動脈インターベンションにおいて、薬剤溶出ステント(DES; drug-eluting stent)の登場は革新的な進歩となりました。経皮的冠動脈インターベンション(PCI; percutaneous coronary intervention)にとって、最大の問題点は再狭窄でした。そこで再狭窄を克服すべく、さまざまな方策が繰り返し試みられてきましたが、決定的な解決策はみつからないという歴史が20年にわたって繰り返されてきたのではないのでしょうか。しかし、DESの登場により初めて、再狭窄を大幅に抑制できることが明らかになりました。

ここでまず、欧州においてDESの臨床開発に携わられた田辺先生に、開発に至る経緯をお話いただきます。

田辺 歴史的背景から申し上げますと、1977年にドイツのGrüntzig先生が、バルーンを用いたPCI(POBA; plain old balloon angioplasty)を導入されたのが始まりで、世界中に広まりましたが、その後のPCI研究は再狭窄との戦いとなりました。再狭窄予防目的にさまざまなデバイスや経口薬が検討されましたが、大規模臨床試験で有用性を示すものは出てきませんでした。

その中であって、BENESTENT¹⁾、STRESS²⁾という2つの大規模臨床試験において、BMS(bare metal

stent)はPOBA後の再狭窄を有意に抑制できることが明らかになり、一躍脚光を浴びるようになったのです。

しかし、BMSには“ステント内再狭窄”という問題点が浮かび上がってきました³⁾。ステント内に新生内膜が増殖し、再狭窄をきたすのです。そこでDESの開発が始まりました。

江頭 DESという発想は1990年代初頭からあったのですね。

田辺 POBA後再狭窄に対する経口薬無効が明らかになった時点で、ステントから薬剤を溶出させて再狭窄を予防しようというコンセプトはありました。しかし技術的に困難な点が多く、臨床応用できるものの開発まで10年弱の月日が流れてしまいました。

表1 薬剤溶出ステントに載せる薬剤の候補

抗炎症作用をもつ	血管平滑筋細胞の増殖を抑制する
デキサメタゾン	QP-2
M-プレドニゾロン	パクリタキセル
interferon γ -1b	アクチノマイシンD
レフルノミド	メトレキサート
シロリムス	angiopeptin
タクロリムス	ピンクリスチン
everolimus	マイトマイシン
biolimus	スタチン系薬剤
mycophenolic acid	C MYC antisense
ミゾリピン	resten ASE
シクロスポリン	2-chlorodeoxyadenosine
ABT-578	PCNA(proliferating cell nuclear antigen ribozyme)



が1996年に出され、それが常識になっていた時代でしたので、当初のDES開発ミーティング参加者は10数人だったと聞いています。DESというのは「まあ無理だろう」と笑う人のほうが多かったコンセプトだったのです。

しかし、2001年にシロリムス溶出ステントでのFIM試験⁵⁾の結果が報告されて以来、RAVEL⁶⁾やSIRIUS⁷⁾、TAXUS IV⁸⁾などの臨床試験により、シロリムス溶出ステントおよびパクリタキセル溶出ステントの再狭窄抑制効果は十分に証明されてきました。特に、2002年に報告された初めての大規模臨床試験RAVEL⁶⁾では6ヵ月後の再狭窄率もステント内血栓性閉塞もゼロという結果であったため、これをきっかけにDES時代に入ったといってもよいでしょう。

江頭 具体的にどのような困難があるのですか。

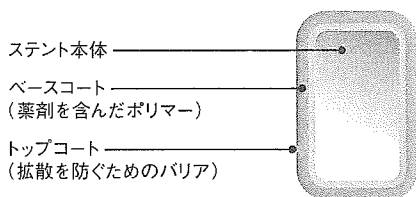
田辺 DES開発には3つの要素があります。まず再狭窄を抑制できる薬剤、その薬剤をステントに載せる技術、またプラットフォームとなるステントの設計です。

まず、局所投与によって再狭窄予防に有効な薬剤の発見・開発を行い、薬剤が決定すると、その薬剤を必要十分量だけ配合できるポリマーを開発・選択することになります。その際、ポリマーには“生体適合性がある”ことが必須です。そのうえで、薬剤を配合したポリマーを載せることのできるステントを開発・選択するわけです。さらに、ステント拡張時に薬剤やポリマーの化学的構造に変化が

ないことや、冠動脈に入れるわけですから、消毒や滅菌によって影響を受けない薬剤やポリマーであることなども条件となります。

ポリマーのほとんどに生体適合性がないとの論文⁴⁾

薬剤溶出ステントの構造



**さまざまな条件をクリアして
臨床応用に至った
最初の薬剤溶出ステント
——シロリムス溶出ステント**

江頭 シロリムス溶出ステントが最初のDESとなったわけですが、多くの薬剤が検討された中で、なぜシロリムスが残ったのでしょうか。

田辺 実際には非常に多くの薬剤が検討されましたが(表1)、最後まで残ったのは、細胞増殖の周期のどこかを抑えることによって、血管平滑筋細胞の増殖・遊走を抑制する機序をもつもので、多くは免疫抑制剤あるいは抗がん剤でした。その中でポリマーに配合できるもの、ステントに載せられるもの、動物実験で有効だったものというように候補が絞られていき、残ったのがシロリムスだったわけです。理由としては、脂溶性という特徴が大きいと思います。まず、脂溶性薬剤のほうが水溶性より血管への移行率が高い⁹⁾。さらに脂溶性薬剤はポリマーからの放出が徐放性になるのです。水溶性のものは放出が早すぎるようです。パクリタキセルも同様に脂溶性であり十分にポリマーに配合もできたのでシロリムスについて成功したDESとなったわけです。

江頭 スタチン系薬剤も一時期、経口で再狭窄予防作用が盛んに検討されていました。多くのスタチン系薬剤は脂溶性ですが、候補薬剤として挙がったのでしょうか。

田辺 ええ。確かに脂溶性のスタチン系薬剤は平滑筋細胞増殖抑制作用が強力なので、実は脂溶性スタチン溶出ステントの開発も進んでいたのです。残念ながら、有効濃

血管平滑筋細胞の遊走を抑制する

内皮化を促進することによって再狭窄を予防する

- batimastat
- プロリン水酸化酵素阻害薬
- halofuginone
- C-プロテイナーゼ阻害薬
- プロブコール

- BCP671
- VEGF (vascular endothelial growth factor)
- エストラジオール
- NO donors
- EPC antibodies

田辺健吾. Heart View. 2005; 9: 76-80.

度を保つだけの用量がステントに載らなかったため、中止になりました。

江頭 今後はどのような薬剤が出てくるのでしょうか。

田辺 当初、ステントメーカーは画期的な薬剤を探していたのですが、なかなかみつからないようです。その中でDESを開発するためには、どうしてもシロリムスの誘導体が多くなる。現在開発中のDESに使われているタクロリムス、everolimus、ABT-578、biolimusは、いずれもシロリムス系統の薬剤です。

いろいろな機序の薬剤があったほうがDESの使い分けが出来る可能性があるのですが、ステントメーカーもとりあえずシロリムス系薬剤の特許使用権をとり、その利益を次の開発費に充てるという構図なのでしょう。

しかし、ステントの材質や形が少し変わるだけで、薬剤を載せる難易度は極端に変化します。ですから、薬剤の特許やステントのpatentを購入した会社が、いざDESを作ろうとすると薬剤がステントにうまく載らないという笑えない話も耳にします。

現在、新たなステントプラットフォームとして、ステンレススチールではなくコバルトクロム合金を用いたものが米国で使用可能になっています。過敏性反応の原因の1つと考えられるステンレススチールに対する金属アレルギーを回避するという目的とともに、ステントの厚みを減らすことによる再狭窄抑制効果を期待していると聞いています。ただし、これらのステントがDES用に使えるかどうかは、先ほどのような問題もあるので、なんともいえませんね。

薬剤溶出ステントの課題は ステント血栓症

一色 現在わが国で使われているシロリムス溶出ステントのプラットフォームは、硬くて拡張しにくいという声をよく聞きますね。

田辺 確かにRAVELでは、6ヵ月後のフォローアップスタディにて血管内超音波法(IVUS; intravascular ultrasound)で観察すると、シロリムス溶出ステントの血管壁への圧着不良例が21%に認められたため¹⁰⁾、FDAはその後、臨床試験でDESを用いる際には、IVUSで血管への圧着具合を確認するよう義務づけました。しかし、このRAVELではIVUSがフォローアップスタディ時しか施行されていなかったため、植え込み時から圧着不良であったのか、後になって圧着不良となったのかが判然としま

せんでした。

ただし、われわれがTEXUS IIにおけるパクリタキセル溶出ステント留置コホート(229名)を植え込み直後もフォローアップ時もIVUSを施行し追跡した結果では、少くくらいDESが浮いていても臨床的にはあまり問題はない可能性が示唆されました¹¹⁾。ステントストラットが最低でも1つ以上血管壁から離れ、その間に血液がある場合を「ステント圧着不良」としたところ、留置直後に「浮き」はなく、6ヵ月後になって認められたのは25名でしたが、ステント血栓症はその後6ヵ月間で1名も生じませんでした。留置直後に「浮き」を認めた16名でも同様の結果でした。

江頭 パクリタキセル溶出ステントでは、ステント血栓症の頻度がかかなり低いのですね。

田辺 少ない患者数による安全性の検討ですので、十分とはいえないかもしれません。「圧着不良」に対する注意は今後も必要ですし、留置時にしっかり拡張する重要性を否定するものではありません。

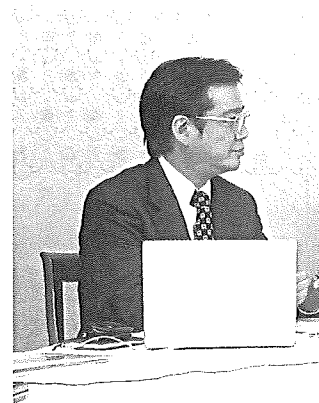
一色 確かにステント血栓症をきたした患者さんをレトロスペクティブに観察すると、拡張不十分だったケースが数10%は入ってきますね。

田辺 十分な拡張はもちろん必要です。しかし、われわれがこのようなデータを報告したのは、遠隔期に「浮き」をみつけるとやみくもにバルーンで再圧着を図るインターベンション医が増えていると聞いたからなのです。完全に血管から浮いてしまったステントは別として、少ししか浮いていない場合、ステント血栓症予防を目的とする再圧着は必ずしも必要ないと考えられます。

江頭 では、最近報告されているような過敏性反応による血栓症や動脈瘤の主な原因は何なのでしょう。

田辺 シロリムス溶出ステントで血栓症が報告されたのは、E-SIRIUSという試験に参加した患者さんでした。ステント留置8ヵ月後には病変部になんら問題はなかったのが、18ヵ月後にステント血栓症をきたし、ステントストラットの周囲に炎症性反応が認められたのです¹²⁾。シロリムス溶出はだいたい6ヵ月後には終了すると考えられますので、18ヵ月後にイベントが生じたのはポリマーに対する反応の結果でしょう。

問題はその頻度だと思いますが、現在までのところ、臨床試験で2～4年追跡された患者さんでそれほど多いわけではないようです。実際にそのような患者さんを経験した医師たちと話をすると、自分の家族であってもDESを使うといっていますので、それほど問題にはならないとも思います。もちろん、こういったことを念頭に置いて



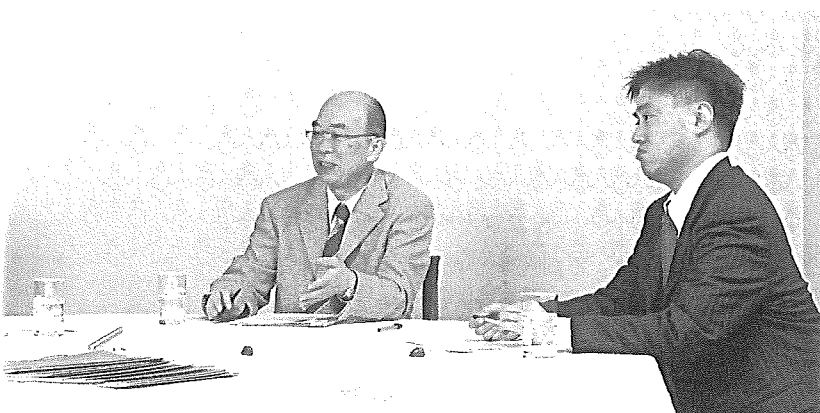
治療を行うことは当然必要です。

江頭 現行のポリマーは生体吸収性ではなく、ずっと残っているのですね。

田辺 シロリムスとパクリタキセル、いずれのDESもポリマーはそのまま残ります。

一色 DESに限らずステントは、血管内に異物を留置するわけですから、急性期・亜急性期における血栓症というリスクは宿命といってよいと思います。特にDESは細胞増殖を抑制するので、ステント留置部の血管内皮の再生が遅延し、その結果、亜急性期ステント血栓症のリスク増加が危惧されているのです。

江頭 一応、シロリムス溶出ステントで3ヵ月間、パク



リタキセル溶出ステントでは6ヵ月間の強力な抗血小板療法が推奨されていますね。

一色 そのとおりなのですが、2004年秋に*Lancet*誌に掲載された症例報告では、DES留置後1年を経過して、循環器系以外の外科手術のために抗血小板薬を停止した際に、ステント血栓症をきたした4名の患者さんが報告されました¹³⁾。うち2名はBMSも留置されていたのですが、BMSを入れた部分には血栓形成は認められていません。このような患者さんが現れる頻度は非常に低いかもしれませんが、抗血小板薬は現在信じられているよりも長期間服用しなくてはならない可能性があります。

また、副作用発現でチクロピジンを中止せざるを得ない場合もあるため、代替の抗血小板薬の選択も課題となると思います。

日本における 薬剤溶出ステント使用の特徴

江頭 日本でも、2004年8月よりシロリムス溶出ステントが保険適用となりました。

一色 1月中旬時点ですでに、約5万本が出荷されているということです。おおよそ3~4万人に留置された計算になるでしょう。

江頭 DES導入で再狭窄は減少したのでしょうか。

一色 保険適用後、実際に広く使われるようになったのが9月で、製造メーカーは8ヵ月後の再狭窄を評価するよう推奨していますから、まとまったデータが得られるのは2005年5月以降ということになります。

しかし個人的な印象では、再狭窄に有効であると感じています。われわれの施設では2004年4月の輸入承認後、PCI後短期間のうちに再狭窄を繰り返す患者さんの何人かにDESを留置したのですが、半年経過しても再狭窄による来院は1名しかありません。

江頭 難治性の再狭窄が予防できるわけですね。

田辺 われわれの施設でも同様です。従来のデバイスでは再狭窄が抑制できなかった患者さんで、DESにより再狭窄が完全に抑制されました。

江頭 日本での使用状況やその成績をまとめようという動きはあるのでしょうか。

一色 倉敷中央病院の光藤和明先生が主任研究者となり、j-CYPHER Registry [冠動脈インターベンションにおけるシロリムス放出性ステント(CYPHER®)の保険償還後の実地臨床における多施設前向きレジストリー]というレジストリ研究を立ち上げられました。データが集積されれば、非常に興味深い日本のデータになると期待しています。

江頭 日本では欧米よりも難しい患者さんにDESが多く使用されていると聞きますが、それでよい結果が出てくるのでしょうか。

一色 これまでの印象では、十分期待できます。現在、DES留置後の血栓性閉塞はすべて厚生労働省に報告するシステムになっていますが、そのデータによると、ステント1本あたりの血栓症発生率は0.1~0.2%程度でした。海外の報告0.60~0.87%^{6~8)}よりもはるかに少ない発生率で、われわれインターベンション医から見ると、臨床的には非常によいデータではないかと思っています。

江頭 ステント血栓症が日本では少ないのですね。

BENESTENT ; the Benestent Study

STRESS ; Stent Restenosis Study

FIM ; First in Man

RAVEL ; Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with *de Novo* Native Coronary Artery Lesions

SIRIUS ; Sirolimus-Eluting Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with *de Novo* Native Coronary-Artery Lesions

TAXUS IV, II ; TAXUS IV, II

E-SIRIUS ; the European Sirolimus-Eluting Stent in *de Novo* Native Coronary Lesions

一色 その1つの理由として、日本ではステント留置時にIVUSが頻用されていることが挙げられると思います。これほどIVUSが活用されているのは日本だけではないでしょうか。欧米のレジストリでは、大半がIVUSを用いていません。それで良好な成績が得られているのですから、IVUSを用いることで十分に拡張・留置ができています。さらによい成績が出てもおかしくないと思います。事実、DES留置における標準薬clopidogrelが日本では使えないわけですが、それにもかかわらず、ステント血栓症が欧米よりも少ないのです。これも留置時のIVUS使用を反映していると思います。

とはいえ、統計的には少ないといっても、個々の患者さんにとっては決して起こしたくないものですから、できるだけ少なくするためのDESの適応をきちんと考えていく必要がありますね。

薬剤溶出ステントの今後

江頭 現在わが国には、DESを積極的に導入している施設と導入に慎重な施設の双方があります。どのような患者さんにDESを使用していくべきだとお考えですか。

田辺 最も慎重な立場は、「再狭窄を繰り返す患者さんだけに使用する」というものでしょう。しかし、海外のデータでは、DESの再狭窄率は*de novo*病変で5%未満ですが、繰り返す患者さんの病変では16~17%となっており、*de novo*病変のほうが再狭窄予防効果は高いのです。最初にDESを使えば、その後まったく再狭窄を起こさない患者さんを増やすことができる。この点をどう考えるべきかは、今後重要になってくると思います。

一色 一方で、現在のDESには、BMSに比べ生命予後を改善するというエビデンスはありません¹⁴⁾。あくまでも再狭窄予防のためのデバイスです。したがって、再狭窄予防よりも生命予後改善が優先される病態への適応は慎重に判断すべきと考えています。

具体例として急性心筋梗塞(AMI; acute myocardial infarction)が挙げられます。先ほどご紹介した厚生労働省のデータでは、DES留置後血栓症の半数がAMIなのです。現在日本で用いられているチクロピジン¹⁴⁾は、抗血小板作用がフルに発揮されるまでには数日かかります。ですから、PCI施行直前にチクロピジンを投与しても、PCI施行時には十分に作用していない。その結果、DES留置により血栓性閉塞をきたすリスクが高くなります。より即効性のclopidogrelが使用可能となるまで、こういう患者さんではあえてDESを用いる必然性はないと考えます。

田辺 これからは、日本人で臨床試験を行ってエビデンスを出し、適応についての結論を得ていくという方向で考えていかないとなりませんね。

江頭 一方、DESそのものについては、今後どのようなものが求められるようになるのでしょうか。

田辺 現在のDESについては、過敏性反応はそれほど多くないといってもゼロではありません。そこで、プラットフォームとポリマーが溶解してしまう新しいDESに期待しています。留置後急性期のリコイルと遠隔期の再狭窄



江頭健輔

九州大学医学部附属病院循環器内科講師

1981年九州大学医学部卒業。内科研修医、研究生を経て学位取得。1988~1990年米国Harvard大学医学部研究員、Beth Israel病院循環器内科所属。帰国後、動脈硬化・虚血性心疾患の成因における内皮細胞機能の役割に関する臨床ならびに基礎研究を展開。最近の研究は研究成果の臨床応用(トランスレーショナルリサーチ)を目指して抗炎症や内皮再生による虚血性心疾患のわが国発の画期的治療法開発に焦点を絞り、ナノテク、DDSを駆使して遺伝子プラスミド溶出ステントの開発を行っている。



田辺健吾

三井記念病院循環器内科医長

1995年名古屋大学医学部卒業。同年東京大学医学部内科研修医、1996年三井記念病院内科レジデントを経て、1997~2001年5月三井記念病院循環器センター内科勤務。2001年6月~2003年6月オランダErasmus大学附属Erasmus Medical Center、Thoraxcenters留学(リサーチフェロー)後、2003年7月より三井記念病院循環器センター内科。2005年2月Erasmus大学医学博士取得。2005年4月より現職。研究テーマはdrug-eluting stent、マルチスライスCTによる非侵襲的冠動脈イメージングなど。



一色高明

帝京大学医学部附属病院循環器科教授

1975年東北大学医学部卒業。三井記念病院にて内科研修の後、1981年より東京大学医学部第一内科研究生、助手。1986~1988年米国Alton Ochsner Medical Foundationに留学、帰国後三井記念病院循環器センター内科科長を経て、1992年帝京大学医学部第二内科助教授。1999年同教授。専門分野は経皮的冠動脈インターベンションで、近年の研究テーマは末梢保護デバイスの開発や抗血小板薬のモニタリングなど。

を防ぎ、必要がなくなったら消失するステントがあれば、ステント血栓症などの有害事象は著しく減少する可能性があります。ただし、現時点では、生体吸収性のステントやポリマーであると血管壁への炎症が残ると指摘する開発者もあり、有害事象への解決策となるかは今後十分に観察していく必要があります。

江頭 再狭窄リスクの高い患者さんではそのようなDESを用いれば、後に万が一冠動脈バイパス術(CABG; coronary artery bypass grafting)を行う場合にも行いやすいかもしれません。

田辺 また、一色先生が指摘されたように、BMSに比べ予後改善作用に勝るDESがあればよいですね。それは、不安定プラークを安定化させるようなDESかもしれません。

江頭 不安定プラークの画像診断が数年以内に可能になるでしょうから、予防的にDESを留置してプラーク安定化を図れば心筋梗塞そのものの発生を直接予防できますね。

実は、私たちは現在、“ドラッグ・デリバリーシステム(DDS)としてのDES”という考え方を提唱しています(図1)。今は、心筋再生や血管新生を促進する因子を溶出させることを考えているのですが、たとえば、DESが1年で消失するのであれば、1年おきに新たに留置できるのでより効果が期待できます。

田辺 DDSとして用いるならば、これは半分夢のような話ですが、ペースメーカーの電池交換と同じように、定期的にDESに薬剤を注入できるようになるとよいですね。それが可能になれば、DESは必ずしも溶解しなくてもよいわけです。

インターベンションの世界はこれまで、10年おきに大きな躍進がありましたから、10年後にはそのようなことも可能になっているのではないのでしょうか。

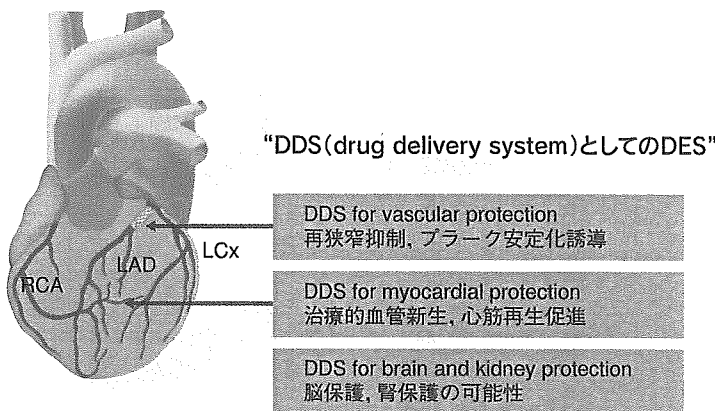
江頭 DDSにDESを応用できるようになれば、冠動脈だけでなくステントを留置できるあらゆる血管で、局所的に高い薬物濃度をもたらすことが可能になるわけで、薬物治療のあり方自体を変えるかもしれない素晴らしい技術だと期待しています。

本日はありがとうございました。

REFERENCES

- 1) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med.* 1994; **331**: 489-495.
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994; **331**: 496-501.
- 3) Levine MJ, Leonard BM, Burke JA, et al. Clinical and angiographic results of balloon-expandable intracoronary stents in right coronary artery stenoses. *J Am Coll Cardiol.* 1990; **16**: 332-339.
- 4) van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996; **94**: 1690-1697.
- 5) Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2001; **103**: 192-195.
- 6) Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med.* 2002; **346**: 1773-1780.
- 7) Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003; **349**: 1315-1323.
- 8) Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004; **350**: 221-231.
- 9) Hwang CW, Wu D, Edelman ER. Physiological transport forces govern drug distribution for stent-based delivery. *Circulation.* 2001; **104**: 600-605.
- 10) Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAnomized study with the sirolimus-eluting VElocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with *de novo* native coronary artery Lesions) trial. *Circulation.* 2002; **106**: 798-803.
- 11) Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, et al. Incomplete stent apposition after implantation of paclitaxel-eluting stents or bare metal stents: insights from the randomized TAXUS II trial. *Circulation.* 2005; **111**: 900-905.
- 12) Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation.* 2004; **109**: 701-705.
- 13) McFadden EP, Stabile E, Regar E, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet.* 2004; **364**: 1519-1521.
- 14) Hill R, Bagust A, Bakhai A, et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2004; **8**: iii-iv, 1-242.

図1 新しい時代の薬剤/遺伝子溶出ステント



再狭窄に炎症はどのようにかかわるか？

船越 公太, 江頭 健輔

Funakoshi Kouta, Egashira Kensuke

九州大学大学院医学研究院循環器内科学

ステント内再狭窄で、炎症が大きな役割を果たしていることが近年の多くの研究によって認識されるに至った。とくに単球・マクロファージが重要であることが明らかであり、病変では①マス効果、②生理活性物質の産生、③アポトーシスした細胞の消化という役割を果たしている。われわれは単球・マクロファージの遊走・浸潤を変異型 MCP-1 蛋白 (7ND) によって抑制することでステント留置後の新生内膜面積を減少できることを明らかにし、この手法を用いた新しい薬剤溶出ステント (DES) の開発を進めている。

KEY WORDS

ステント内再狭窄 単球 マクロファージ 変異型 MCP-1 蛋白 (7ND) 薬剤溶出ステント

○ はじめに

ステントの開発以来、ステント内再狭窄は冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) における最も重要な医学的課題であった。近年、薬剤溶出ステント (drug eluting stent: DES) によって治療因子を局所送達する再狭窄の画期的治療法が開発され、臨床の現場に大きな変化をもたらすこととなった。現在国内で使用可能な DES は Johnson & Johnson 社の CYPHER™ ステントのみであるが、海外では Boston Scientific 社の TAXUS Express™ も市販されているほか、多くの DES が臨床試験中である。こういった DES に搭載する薬剤として最も広く使われているのが sirolimus

類似物質であり、この薬剤は血管平滑筋細胞の増殖をターゲットとする薬剤である。一方、われわれを含む多くの研究者らによって炎症をターゲットにした治療が効果的であることが明らかになり、炎症も再狭窄に大きくかかわっていることが認識されるに至った。

粥状硬化症と炎症とのかかわり、不安定プラークと炎症とのかかわりに関しては、本特集号で他稿に述べられているように、近年の研究によって徐々に明らかになってきた。ステント留置という手技はこういった粥状硬化症あるいは不安定プラークといった慢性炎症部位に対する傷害を惹起しているのであり、増殖と炎症が増強することは想像に難くないといえよう。

本稿では、まず再狭窄の病理組織像における観察をあ

げ、どのような時間経過で再狭窄がおきていくのかを解説する。つぎに再狭窄に炎症がかかわっていることを示す、動物モデルでの証拠、そして実際の PCI で得られた証拠をあげる。そして炎症細胞のなかでも単球・マクロファージに注目し、それらの再狭窄での役割を概説する。最後にわれわれのおこなってきた再狭窄における抗炎症療法について紹介したい。

● スtent内再狭窄は新生内膜過形成に起因する

stent内再狭窄とは血管形成術 (plain old balloon angioplasty : POBA) とは異なり、弾性リコイル・血管リモデリングが抑制されていることから、stent内に形成される新生内膜が再狭窄の主因である¹⁾²⁾。

新生内膜の形成についてはヒトの病理組織像の観察により、つぎのような経過でおきることが明らかとなっている。まず、stent留置直後からstentストラット表面に血小板の付着とフィブリンの析出が認められる。そして好中球の接着・浸潤と引きつづいて、単球の接着・浸潤がおきる。2週間を過ぎると、この微小血栓や炎症細胞を置き換えるように、遊走してきた平滑筋細胞が増殖し、初期の新生内膜を形成する。

それ以後、平滑筋細胞が糖蛋白やプロテオグリカンといった細胞外基質を産生し、新生内膜が増殖していく。そしてstent植え込み後 4~5 ヶ月を過ぎても、POBA とは異なり、炎症反応が持続する。すなわちストラット周囲のマクロファージと T 細胞の浸潤である。またストラット表面にはマクロファージを起源とする多核の異物巨細胞がみられ、毛細血管の新生も認められる。こうしてstent植え込み後の新生内膜の形成は約 6 ヶ月でピークに達する。その後は細胞外基質が徐々に糖蛋白やプロテオグリカンからコラーゲンに置換され、stent留置後の組織修復反応は完成する (図 1)。

なお、新生内膜の平滑筋細胞の由来に関してはいまだ議論の余地が残るところで、中膜平滑筋細胞由来とする説、骨髄由来の平滑筋幹細胞とする説³⁾、樹状細胞由来とする説⁴⁾などがある。

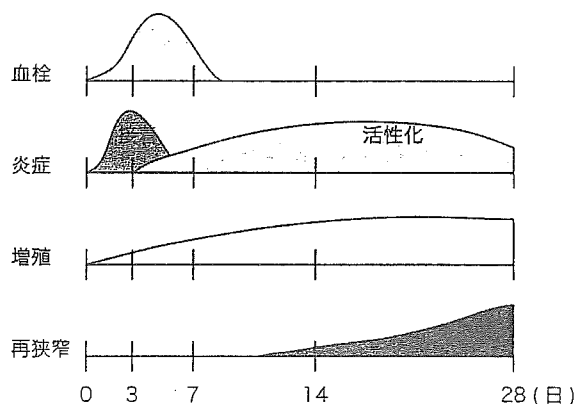


図 1 再狭窄における血栓・炎症・増殖の時間経過
炎症は初期より起こり持続する。増殖はやや炎症に遅れてはじまり、最終的に再狭窄病変は 14 日後あたりから徐々に進行する。

● 炎症があると再狭窄が起こる

1) 動物モデルでの証拠

ローリング、接着、遊出、走化という白血球の炎症部位に浸潤する一連の行動と再狭窄とのかかわりに関して、現在まで多くの証拠の蓄積がある。たとえば、ローリングにかかわる P-セレクチンに対する中和抗体をブタ冠動脈へのstent留置時にボラス投与したところ、血小板と白血球の浸潤の減少とともに、新生内膜面積が減少したとの報告がある。また接着にかかわる分子である β_2 インテグリン Mac-1 のノックアウトマウスで、血管傷害後の白血球の浸潤の減少と新生内膜面積の減少を認めた⁵⁾。ウサギのモデルでは Mac-1 を抗体でブロックしたところ腸骨動脈へのstent留置後、新生内膜面積の減少を認めている⁶⁾。また単球の走化因子である MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) の抑制によって、単球の浸潤の減少と新生内膜面積の減少が報告されている (詳しくは後述)。そしてウサギのstent留置した血管の病理組織学的観察により、新生内膜面積と単球浸潤数が比例することが明らかとなっている⁷⁾。またビスホスホネート封入リポソームにより、貪食細胞 (単球・マクロファージ) を一時的に減少させると、stent内再狭窄が抑制されるという報告⁸⁾がある。

2) 炎症が深くかかわっていることを示唆する ヒトでのスタディ

①PCI による炎症反応は PCI 後再狭窄を予測する⁹⁾

Hokimoto らは労作時狭心症におけるステント留置をおこない、6 ヶ月後に再狭窄を認めた患者群は、48 時間後と 6 ヶ月後の血漿 MCP-1 濃度が上昇していたことを明らかにした。同様のスタディはさまざまな研究者によっておこなわれ、インターロイキン (IL)-1, IL-6, フィブリノゲン, C 反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP), 血清アミロイド A (serum amyloid A : SAA) といった液性因子がステント内再狭窄にかかわっていることが明らかになっている。一方、細胞性因子としてはステント留置後の流血中の単球数, 冠静脈洞血の Mac-1 陽性細胞数, アテレクトミー切片中のマクロファージ, T 細胞, B 細胞の数といったものが予測因子になるというスタディがある。また剖検例による病理組織学的研究により、炎症細胞の浸潤と新生内膜面積が比例し、再狭窄例では単球浸潤が非再狭窄例の約 3 倍であったとの報告¹⁰⁾がある。

②PCI 時の炎症反応の亢進は再狭窄の危険因子である⁹⁾

Buffon らはステント留置時に末梢血 CRP の高い群が 12 ヶ月後に有意に再狭窄率が高かったと報告したが、同様に IL-1 β , IL-6 といった液性因子や、末梢血 CD66 陽性細胞数が POBA 後の late lumen loss (遠隔期損失径) を予測するといった報告がある。

○ 単球・マクロファージはどのように再狭窄にかかわるのか？

現在までにおこなわれた研究により、単球・マクロファージがステント内再狭窄に大きな役割を果たしていることは間違いないと思われる。一方この浸潤した単球・マクロファージが何をしていた、どのように再狭窄にかかわっているのかに関してはほとんどわかっていない。単球・マクロファージの再狭窄とのかかわりとしてつぎのようなものが考えられる (図②)。

1) マス効果

初期病変においては多数のマクロファージが新生内膜に浸潤しており、浸潤したマクロファージの体積により新生内膜全体の体積が増加する。

2) 生理活性物質の産生による効果 (表①)

単球はさまざまな炎症性疾患で中心的な役割を果たすことが知られている。単球は 100 以上の生理活性物質を産生することが知られており、このうち主要なものを表①¹¹⁾にまとめる。

①中膜平滑筋細胞への作用

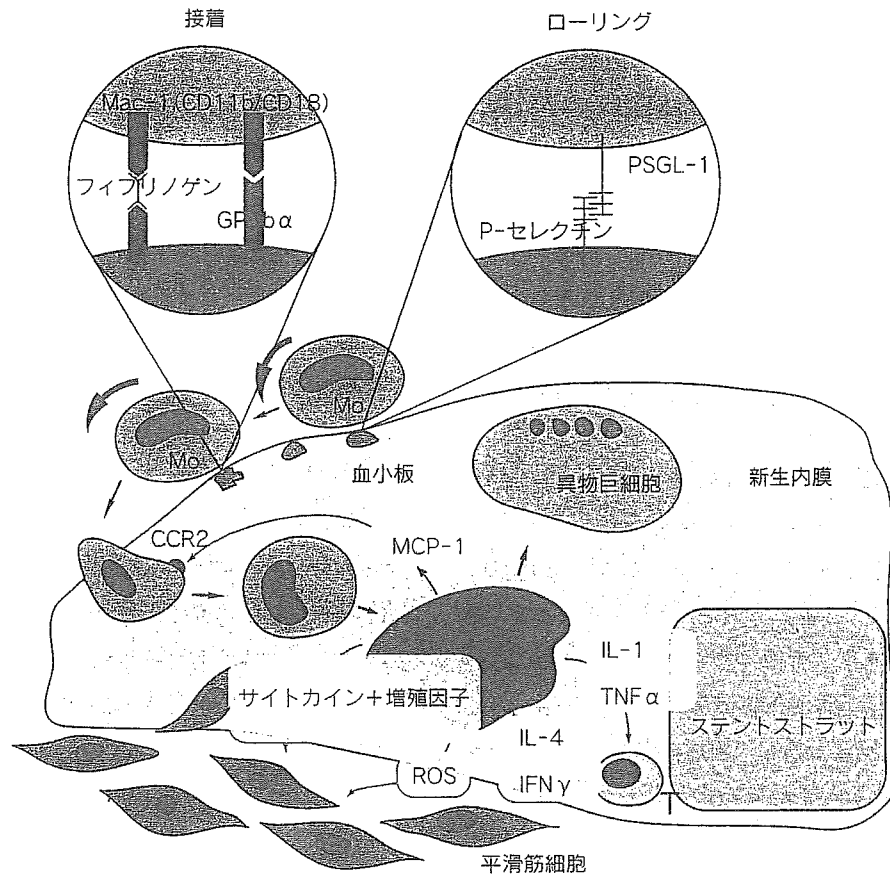
活性化したマクロファージはさまざまな増殖因子を産生する¹²⁾。この増殖因子が中膜平滑筋細胞の遊走・増殖、血管新生を引き起こしていると考えられる。また活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) の産生を介して、増殖因子・サイトカインの産生を引き起こす (表①)。

②細胞外基質の消化

細胞外基質は細胞の遊走を妨げる障壁の役割を果たしている。さまざまな蛋白分解酵素 [マトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) など] がマクロファージにより産生され、これによってマクロファージ自身の浸潤・遊走と平滑筋細胞の遊走が促進される。

③炎症を遷延させるサイトカイン・ケモカインの産生

浸潤したマクロファージは MCP-1 を産生することで、更なるマクロファージの浸潤を起こす。また一般的に慢性炎症部位ではマクロファージが IL-1 や腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) α といったサイトカインを分泌することで T 細胞の活性化がおき、一方 T 細胞は IL-4 またはインターフェロン (IFN) γ といったサイトカインを分泌することで、マクロファージを融合させて多核の異物巨細胞をつくらることができる。病理組織学的観察により、ステントストラット周囲に異物巨細胞が認められていることが明らかになっており、これは間接的にこのマクロファージと T 細胞のサイトカインによる相互活性化がおきていることを示唆していると考えられる。



Mo : 単球, Mφ : マクロファージ, CCR2 : ケモカイン受容体 2

図② スtent内再狭窄における各種細胞の相互作用

単球・マクロファージはさまざまな生理活性物質を産生することでステント内再狭窄において大きな役割を果たしている。

(Osterud B *et al*, 2003¹¹⁾ より作成)

表① 単球・マクロファージによって産生される生理活性物質

補体
凝固因子 (ビタミン K 依存の第VII因子, 第X因子, 第V因子およびプロトロンビン, フィブリノゲン, 組織因子)
プロスタグランジン
ロイコトリエン
増殖因子 (PDGF, TGFβ, M-CSF, G-CSF)
サイトカイン (TNFα, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IFNγ)
PAF, lyso-PC
ケモカイン (MCP-1, -2, -3, IL-8, RANTES, ELC, PARC, MIP-1α, β, エオタキシン, MDC, TARC, LARC)
活性酸素種 (ROS)
蛋白分解酵素 (エラスターゼ, カテプシン G, MMPs)

PDGF : platelet-derived growth factor, TGFβ : transforming growth factor β, M-CSF : monocyte/macrophage colony stimulating factor, G-CSF : granulocyte colony stimulating factors, PAF : platelet activating factor, lyso-PC : lysophosphatidylcholine, RANTES : regulated upon activation, normal T-cell expressed, ELC : EB11-ligand chemokine, PARC : pulmonary and activation regulated chemokine, MIP : macrophage inflammatory protein, MDC : macrophage-derived chemokine, TARC : thymus and activation-regulated chemokine

(Osterud B *et al*, 2003¹¹⁾ より引用)

3) アポトーシスした細胞の消化

中膜平滑筋細胞はステント留置による機械的傷害によりアポトーシスを起こす。この細胞はおそらく留置直後に浸潤する好中球と、24時間後以降に浸潤するマクロファージによってクリアランスされる。好中球は食食後にアポトーシスを起こすため、好中球の死骸もマクロファージによって片づけられる。

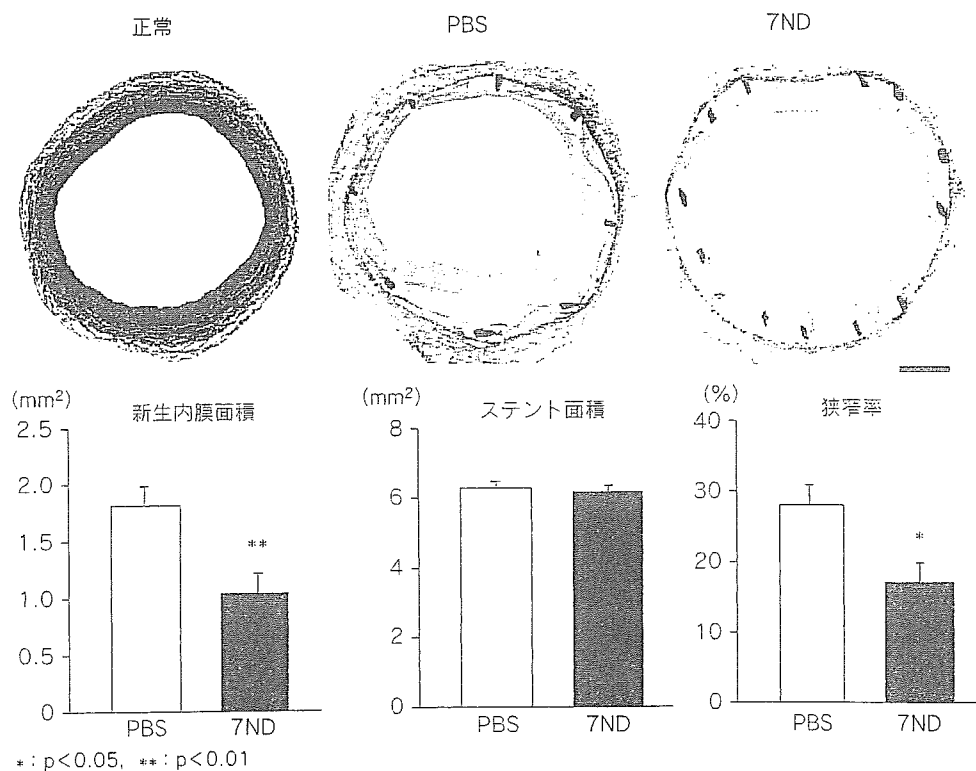
○ 単球・マクロファージ遊走抑制によるステント内再狭窄の予防

われわれのグループは MCP-1 の変異型蛋白である 7ND に注目した。7ND は MCP-1/CCR2 系で dominant negative な拮抗物質としてはたらく^{13)~15)}。

われわれは高脂血症ウサギのステント内再狭窄モデルを作製し、腸骨動脈にステント留置をおこなった¹⁶⁾。治療群はステント留置の3日前に7NDプラスミドを筋注

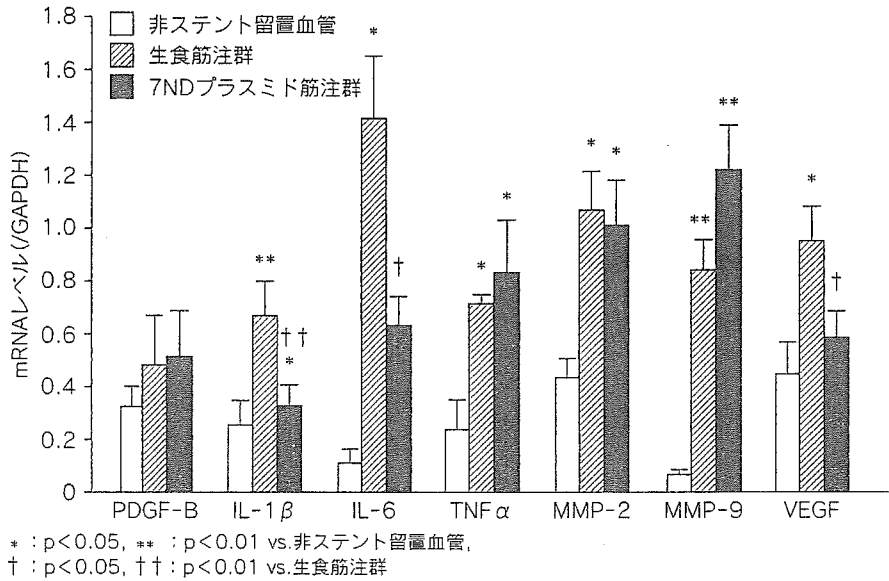
し、MCP-1/CCR2 系の抑制を試みた。その結果、28日後の治療群の新生内膜面積はコントロール群〔生食(PBS)筋注群〕の約60%に減少した(図③)。ステント留置後7日のステント留置部の血管を採取し、病理組織学的検討をおこなったところ、RAM11陽性細胞(マクロファージ)の浸潤が減少しており、また血管のリアルタイム RT-PCR(逆転写酵素 PCR)をおこなったところ、TNF α , MMP-2, MMP-9 の mRNA レベルは変わらなかったものの IL-1 β , IL-6, 血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF) の mRNA の抑制が認められた(図④)。

現在われわれは7NDの再狭窄抑制効果を応用したDESの開発を進めている。脂溶性薬剤を脂溶性ポリマーに溶解させて、ステントにコーティングするという方法が一般的なDESでは使われているが、水溶性のプラスミドはこの方法をとることができない。そこでわれわれは水溶性ポリマーを用いた方法と、バースト放出を抑制

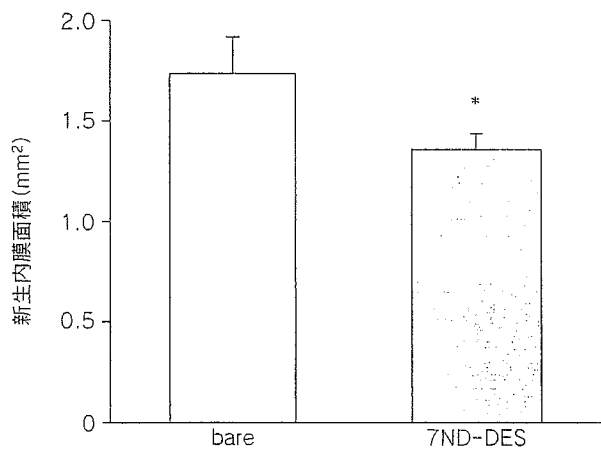


図③ ステント留置後28日の腸骨動脈における新生内膜面積
7NDプラスミド筋注群で有意に新生内膜面積が減少した。

(Ohtani K *et al.*, 2004¹⁶⁾ より引用)



図④ ステント留置後7日の腸骨動脈における遺伝子発現
リアルタイム RT-PCR による、7ND プラスミド筋注群は生食筋注群と比較して IL-1β, IL-6, VEGF の発現の低下を認めた (n=7~8).
(Ohtani K *et al.*, 2004¹⁶) より引用)



図⑤ 7ND プラスミド溶出ステントによる再狭窄抑制効果
コレステロール負荷をしたウサギの腸骨動脈にステント留置をおこない、28 日後に塗擦しステント部の腸骨動脈を摘出した。7ND プラスミド溶出ステント (7ND-DES) 群で新生内膜面積は減少した。
(Ohtani K *et al.*, 投稿中)

するポリマーのトップコートの二層構造をもったプラスミド溶出ステントを開発した。この技術を用いて 7ND プラスミド溶出ステントを作製し (投稿中)、高脂血症ウサギのステント内再狭窄モデルにて効果を確認している (図⑤)。

おわりに

ステント内再狭窄は、ステントによる機械的傷害の持続と異物の残存といった要因により炎症が遷延することで、冠動脈組織の傷害に対する創傷治癒過程が遷延した状態だと考えられる。

一方、近年、創傷治癒と炎症の関係の研究も進んでおり、胎児における傷のない治癒 (scar-free healing) が注目されている。胎児では創傷治癒が成人と異なったシステムで起こり、成人の最終的な治癒形態であるコラーゲンを主体とした細胞外基質の蓄積がおきない。何がこの違いを起こしているのかは現在さまざまな研究者によって研究が進められているが、興味深いことに創傷部位にマクロファージの浸潤はあるものの、マクロファージの

活性化がおきていない (Mac-1 が発現していない) ということが明らかになっている。

これは、マクロファージの機能制御が美しい創傷治癒につながることを示唆する観察であり、ステント内再狭窄という創傷治癒においても、マクロファージの機能制御によって見事な治癒—つまり再狭窄の抑制という可能性を示唆しているように思われてならない。そしてわれわれも現在の 7ND による治療を進展させ、現在開発中の DES に活かしていきたいと考えている。



文 献

- 1) Komatsu R, Ueda M, Naruko T *et al* : Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans : macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses. *Circulation* 98 : 224-233, 1998
- 2) Gomes WJ, Giannotti-Filho O, Paez RP *et al* : Coronary artery and myocardial inflammatory reaction induced by intracoronary stent. *Ann Thorac Surg* 76 : 1528-1532, 2003
- 3) Tanaka K, Sata M, Hirata Y *et al* : Diverse contribution of bone marrow cells to neointimal hyperplasia after mechanical vascular injuries. *Circ Res* 93 : 783-790, 2003
- 4) Bauriedel G, Jabs A, Skowasch D *et al* : Dendritic cells in neointima formation after rat carotid balloon injury : coordinated expression with anti-apoptotic Bcl-2 and HSP47 in arterial repair. *J Am Coll Cardiol* 42 : 930-938, 2003
- 5) Simon DI, Dhen Z, Seifert P *et al* : Decreased neointimal formation in Mac-1 (-/-) mice reveals a role for inflammation in vascular repair after angioplasty. *J Clin Invest* 105 : 293-300, 2000
- 6) Rogers C, Edelman ER, Simon DI : A mAb to the beta2-leukocyte integrin Mac-1 (CD11b CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 10134-10139, 1998
- 7) Rogers C, Edelman ER : Endovascular stent design dictates experimental restenosis and thrombosis. *Circulation* 91 : 2995-3001, 1995
- 8) Danenberg HD, Golomb G, Groothuis A *et al* : Liposomal alendronate inhibits systemic innate immunity and reduces in-stent neointimal hyperplasia in rabbits. *Circulation* 108 : 2798-2804, 2003
- 9) Toutouzas K, Colombo A, Stefanadis C : Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 25 : 1679-1687, 2004
- 10) Farb A, Weber DK, Kolodgie FD *et al* : Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 105 : 2974-2980, 2002
- 11) Osterud B, Bjorklid E : Role of monocytes in atherogenesis. *Physiol Rev* 83 : 1069-1112, 2003
- 12) Assoian RK, Fleurdelys BE, Stevenson HC *et al* : Expression and secretion of type beta transforming growth factor by activated human macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 : 6020-6024, 1987
- 13) Zhang Y, Rollins BJ : A dominant negative inhibitor indicates that monocyte chemoattractant protein 1 functions as a dimer. *Mol Cell Biol* 15 : 4851-4855, 1995
- 14) Egashira K, Zhao Q, Kataoka C *et al* : Importance of monocyte chemoattractant protein-1 pathway in neointimal hyperplasia after periarterial injury in mice and monkeys. *Circ Res* 90 : 1167-1172, 2002
- 15) Egashira K : Molecular mechanisms mediating inflammation in vascular disease : special reference to monocyte chemoattractant protein-1. *Hypertension* 41 : 834-841, 2003
- 16) Ohtani K, Usui M, Nakano K *et al* : Antimonocyte chemoattractant protein-1 gene therapy reduces experimental in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits and monkeys. *Gene Ther* 11 : 1273-1282, 2004

船越 公太 (ふなこし・こうた)

九州大学大学院医学研究院循環器内科学

1976 年 米国インディアナ州インディアナポリス生まれ。

2001 年 九州大学医学部卒業。

2003 年 九州大学大学院医学研究院入学。

専門：循環器内科。

研究テーマ：ステント内再狭窄。

趣味：映画鑑賞、Mac 全般。

2006 年 2 月に待望の長男誕生予定です。楽しみです。