

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進 研究事業

先端技術（医・工・薬・ナノ）融合のインテリジェントナノ DDS 制御技術開発に基づく低侵襲血管内医療システム（分子標的医薬溶出・生体吸収性ステント etc）の創製と臨床応用
(H19-ナノ-一般-008)

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江頭 健輔

平成 20（2008）年 4 月

【目 次】

I.	研究組織	1
II.	総括・分担研究報告書	2
1.	研究の要約(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	6
4.	本研究における国内外の研究状況、独創的な点と特色	7
5.	研究計画・方法	8
6.	平成19年度の成果	10
7.	考察と今後の展開	17
8.	健康危険情報	21
9.	研究発表	21
10.	知的財産権の出願・登録状況	21
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	22
IV.	研究成果の刊行物・別刷	27

【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・准教授

※分担研究者：

市来 俊弘 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学・講師

戸高 浩司 九州大学大学病院 循環器内科・講師

中野 覚 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学・学術研究員(特任講師)

的場 哲哉 九州大学大学病院 循環器内科・医員

向井 靖 九州大学大学病院 循環器内科・医員

大谷 規彰 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学・共同研究員

片山 佳樹 九州大学工学研究院 応用化学部門・教授

高原 淳 九州大学先導物質化学研究所・教授

川島 嘉明 愛知学院大学薬学部・教授

辻本 広行 (株)ホソカワ粉体技術研究所 美容科学研究所・所長

山田 英 (株)アンジェス MG・社長

谷 紘孝 (株)カネカ・研究開発本部・副本部長

坂本 満 産業技術総合研究所

実環境計測サステナブルマテリアル研究部門・副研究部門長

佐藤 富雄 産業技術総合研究所サステナブルマテリアル研究部門

環境適応型材料開発研究グループ・グループ長

板井 昭子 (株)医薬分子設計研究所・社長

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)

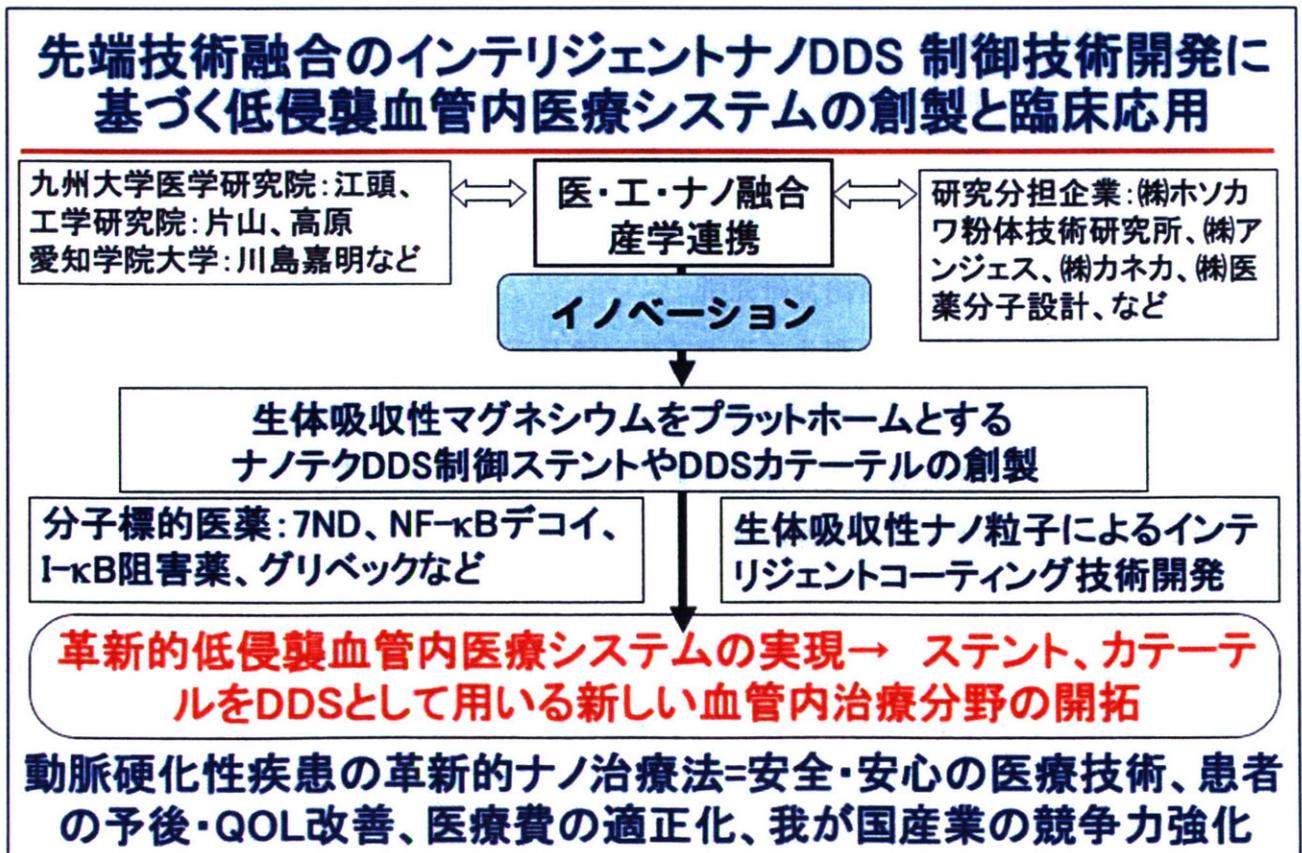
【総括・分担研究報告書】

「先端技術（医・工・薬・ナノ）融合のインテリジェントナノ DDS 制御技術開発に基づく低侵襲血管内医療システム（分子標的医薬溶出・生体吸収性ステント etc）の創製と臨床応用」（H19-ナノ一般-008）

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 准教授)

1. 研究の要約（概要）

我が国は高齢化社会を迎えて動脈硬化性疾患が増加し、死因・寝たきりの原因と医療費の主たる部分を占めており、革新的医療の開発が国策として期待されている。本研究では、医・工・薬・ナノテクノロジーの先端技術の融合によって国際競争力を有する低侵襲血管内医療システムを創製し臨床応用する。これによってQOL・生命予後改善を実現する安心安全の血管内治療を創出し、社会貢献（革新的治療法による国民救済、医療費適正化、経済活性化）を目指す。



2. 研究の必要性ならびに目的

【必要性・背景】我が国は未曾有の高齢化社会を迎えて、生活習慣や加齢を基盤として発症する動脈硬化性疾患（心筋梗塞、狭心症、脳卒中、末梢動脈の閉塞性動脈硬化症）が増加し、我が国の死因と寝たきりの原因の主たる比率を占めている。超高齢化社会への道を進む我が国において動脈硬化性疾患はさらに増加し、社会が医療費高騰に耐えられない事態が生じつつある。その克服は「健康フロンティア」の目標である、健康寿命の延長、健康安心の推進、の達成に大きく貢献することから、国家的課題として取り組む必然性がある。

動脈硬化性疾患に対する治療として冠動脈ならびに末梢動脈に対する経皮的カテーテルインターベンションが世界的に普及しており、その殆ど（80%以上）が金属ステントによる拡張術である。また、その市場は極めて大きい。

最近、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）後の再狭窄の対策として薬剤溶出ステント（drug-eluting stent: DES）が登場し世界的に注目されている。DESによって再狭窄が減少する一方で、その需要が激増し「市場」は急成長している（2010年の日本市場は1,000億円；世界的には1兆円）。すなわち、DESの登場によって国民医療費は益々増加することになる。

一方、現行の第一世代 DES には解決すべき重要な問題が存在することも明らかになってきた（次ページの図参照）。第一に、再狭窄は抑制しても重要な心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中など）の発生は抑制しない。むしろ遅発性血栓による急性心筋梗塞と死亡が増加すると報告されている（次ページ図参照）。第二に、ステントがステンレス製の「永久植え込み型」であり、かつ、ポリマーに起因する異物反応（修復遅延、炎症、血栓など）が生じている。そのため、抗血小板剤の長期投与が必須であり、その中止によるステント内血栓に起因する急性心筋梗塞発症などの重大な有害事象が生じている。第三に、コーティング技術が未熟であり分子標的薬や遺伝子のコーティングは難しい。換言すれば現行の DES は医療機器として「完成度」が低い。第四に、国家経済産業的問題として、薬剤溶出ステント（DES）は全て外国製であり完全に外国（米国）に依存している点がある。

これらの医学的ならびに医療経済学的問題の解決のためには、先端技術を活用して心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中など）の減少をもたらす「世界標準」の低侵襲血管内医療システム（ナノ DDS 制御に基づく分子標的医薬溶出・生体吸収性ステント、ナノ DDS カテーテル）の実用化が期待されている。

薬剤溶出ステント(DES)の重篤な副作用(遅発性血栓→心筋梗塞・死亡):世界的問題!



再狭窄(15-30%)、狭心症の再発、生命予後は不変

DESは再狭窄を血栓とトレードするのか? Trading restenosis for thrombosis leading to death? (NEJM 2006)。

遅発性血栓0.6%増加、その結果、急性心筋梗塞、突然死増加(米国では前年2000人以上の死亡増加)

Contrasting Mechanisms of Obstruction of Bare-Metal Stents and Drug-Eluting Stents.
 Bare-metal stents may be narrowed or obstructed by ingrowth of tissue. With drug-eluting stents, this process is inhibited, but since the struts remain uncovered, they may be prone to thrombosis after antiplatelet therapy is discontinued. NEJM 2006, November 6.

薬剤溶出ステント(DES)の問題点→ 解決策

- DESの重大な問題点(医療機器として未熟):**
- 生命予後不変:遅発性ステント内血栓による急性心筋梗塞・死亡の増加
 - 永久植え込み型(ステンレス製で異物として永久体内残存)。生体非適合性/非吸収性ポリマーが多く使用。
 - 全て外国製、市場は外国依存! 国内企業の独自の研究開発は???

DESの過剰使用・不適切使用に赤信号!
開発中のDESはすべてsirolimus系薬剤を使用!
 新しいコンセプトに基づく革新的アプローチが緊急課題!

- 解決法(本研究の目的・目標):**
- 上記問題点をすべて解決できる次世代医療機器として我が国発「世界標準」の生体完全吸収性ナノDDSステントの創製と臨床応用
 - 生体吸収性Mgをステントの基盤として使用。生体吸収性ナノ粒子コーティングによって高効果・低副作用の低侵襲安心ナノ医療を実現。

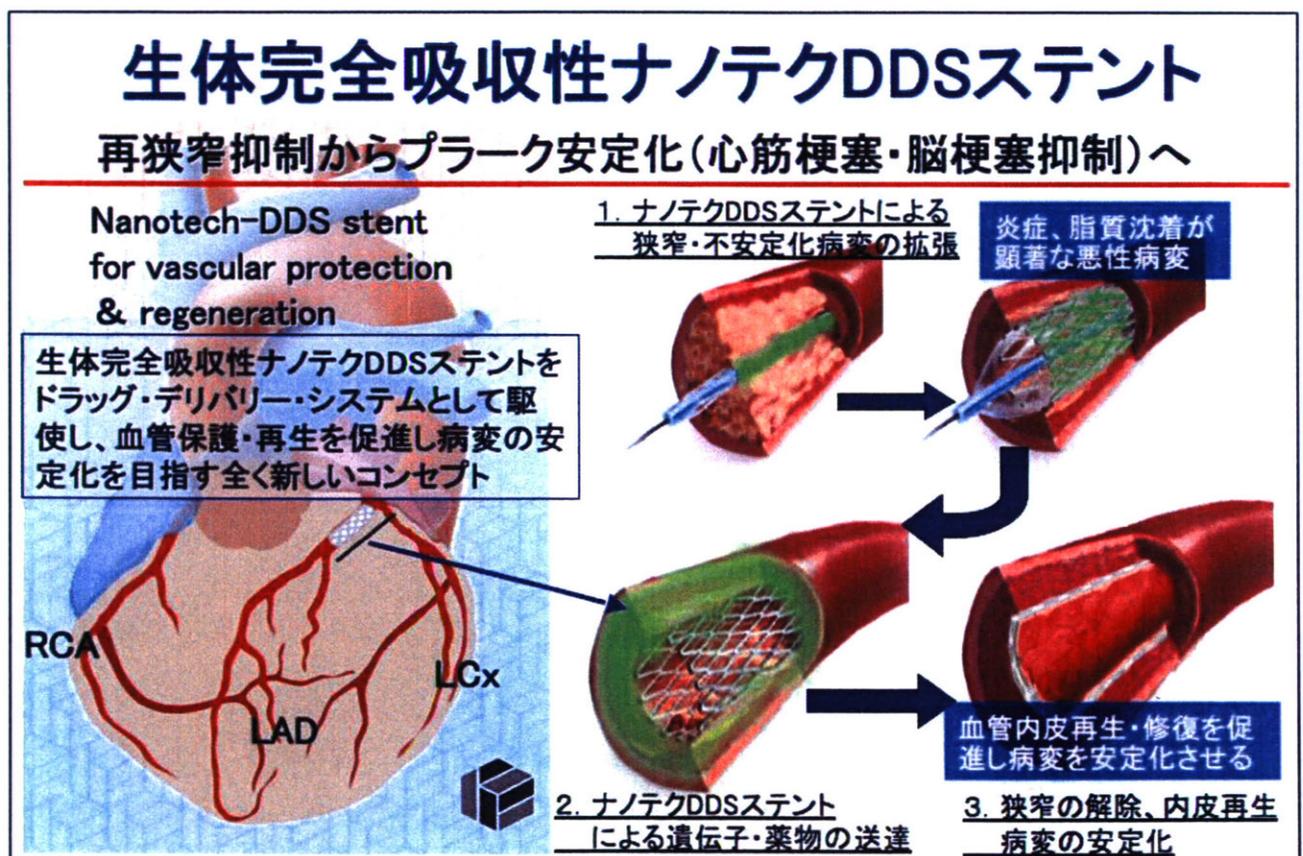
【目的】ナノ医療は将来性の高い有望分野であり、ナノ医療研究開発（革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略）として優先的に推進されている。本研究の目的は、臨床の現場から上がっている問題点を全て解決できる次世代製品として、ナノ DDS 制御機能を兼ね備え生命予後を改善する世界標準の低侵襲血管内医療システムを創製し臨床応用することである。

第一に、製造特許を有する国産の難燃性マグネシウム (Mg) を用いて生体完全吸収性の画期的次世代ステントを提案する。第二に、独自に開発したコーティング技術によって、Mg ステントに生体吸収性ナノ粒子をコーティングする。第三に、分子標的医薬を動脈硬化性病変部位（再狭窄、心筋梗塞・脳梗塞責任病変である不安定プラーク）に効果的に局所送達を可能にする高効果・低副作用の医療機器（生体完全吸収性ナノテク DDS ステント、DDS カテーテル）の研究開発を目指す。このナノテク DDS によって低侵襲で血管保護・再生を促進し病変の安定化を実現する血管内治療分野が新たに創出される。

3. 期待される効果：新産業創出と我が国産業の競争力強化

ナノDDSに基づく革新的低侵襲ナノ医療の実現：ナノDDS制御技術開発に基づく生体完全吸収性分子標的医薬溶出ステントが事業化されれば、我が国の死因と医療費の大半を占める動脈硬化性疾患（再狭窄、心筋梗塞、脳卒中）に対する革新的低侵襲ナノ治療が確立できる（下図参照）。また、治療的血管新生、心筋再生、癌などへの応用も可能なことから、他の難治性疾患の克服につながる。

国民・社会への貢献：その結果、患者の生命予後改善、早期社会復帰を実現する高効果・低副作用の低侵襲医療が達成できる。患者の QOL 改善、医療費の削減と適正化をもたらす。「健康フロンティア」構想の健康寿命の延長、健康安心の推進、の達成に大きく貢献することから、その意義は大きい。また、国際競争力を有する「世界標準」ナノ医療の誕生によって、新しい医療産業がもたらされ雇用が創出できることから、我が国産業の競争力強化への貢献も極めて大きい。したがって、厚生労働科学ならびに行政に対する貢献は十分あると考えられる。



4. 本研究における国内外の研究状況、独創的な点と特色

【国内外における研究状況】

難燃性Mgを用いた生体吸収性ステントの開発状況について：Mgを用いたステントプラットフォームの開発においては欧州Biotronik社が先行している。同社は市販のMg合金（WE43）を用いてステントを製造し臨床試験を実施している（Lancet 2007）。アンジェス社は同じMg合金（WE43）を用いて、(独)物質材料機構は独自のMg合金を製造しステント作製を試みている。しかし、これらのステントはいずれも非完全吸収性であり、安全性が担保されていない成分を含有し、量産が難しい。

本研究では製造特許を有し不純物を含まない完全吸収性の難燃性Mgを用いることから、Biotronik社のMg合金ステントなどとは差別化が可能であり、本提案の事業化には支障がない。本研究によって難燃性Mgステントが実用化されれば、この先行するWE43合金ステントと置き換わり「世界標準」になるであろう。この点は本研究構想の極めて優れた潜在性を示唆するものである。

生体吸収性ナノ粒子の製造とコーティング技術の開発状況について：

本研究では、製造特許を有する生体吸収性ナノ粒子を用いる。このナノ粒子の生体内安全性と吸収性については九州大学において検証してきた。さらに申請者らは生体吸収性ナノ粒子をステント表面に電着コーティングする技術を独自に開発し、それが極めて優れたDDSとして機能することを見いだしている。したがって、本研究はDDSステントやDDSカテーテル製造のための革新的ナノテクDDSコーティング技術の研究開発につながる可能性が十分あり独創性が高い。

【特色・独創的な点】

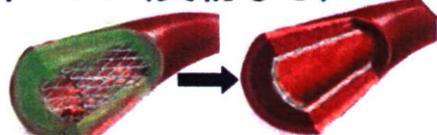
先端技術の融合によるイノベーション創出がもたらす高い独創性：本研究はナノ工学融合によるイノベーション創出によって世界標準の医療機器開発に挑戦するものであり独創性が極めて高い。全ての技術・アイデアに関して特許を取得・出願しており、本技術を模倣することは極めて困難である（下図参照）。ステント製造販売企業を共同研究機関に組み入れることによって事業化に向けての配慮も十分なされている。したがって、本製品は我が国発世界標準の医療機器となる可能性が高い。

未来医療を拓く低侵襲血管内医療システム： 生体完全吸収性ナノDDSステントの創製

分子標的治療薬：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）

抗炎症、血管再生促進（特許公開・取得）

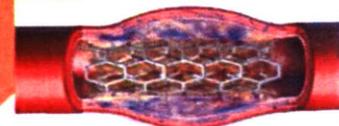
生体吸収性
Mg-Ca合金
による安心の
ステントプラ
ットホーム
（異物なし）



血管修復促進（特許取得）

再狭窄・
心筋梗塞の
抑制

生体吸収性ナノ粒子の
革新的コーティング
技術開発がもたらす
優れた治療効果



優れたナノDDS（特許公開）

5. 研究計画・方法

【臨床応用を目指した研究開発体制】研究代表者江頭が研究を総括する。平成19-20年度は6名の大学院生、2名の学術研究員、2名の研究補助員が申請研究を遂行する。

本研究は企業との産学官連携研究であり、医工ナノ融合研究である点も特徴である。難燃性Mgは坂本、佐藤（独立法人 産業技術総合研究所（産総研）九州センター）が製造を担当する。また、生体吸収性ナノ粒子は川島の指導のもとに、ホソカワ粉体技術研究所（辻本研究所長）との共同で作製する。NF-κB阻害薬は(株)アンジェスMGから供給される。ステントの形状設計は、(株)カネカのステント設計部門の協力を得て行う。ステントのレーザー加工、表面研磨、仕上げ、バルーンマウント、滅菌は、医療機器メーカーに委託して作製する。

【研究計画】

1. 難燃性 Mg による生体完全吸収性ステントプラットフォームの研究開発（平成19-20年度）
 - 1) 細胞を用いた安全性の検討（担当 九州大学、カネカ）
 - 2) 難燃性 Mg ステントの作製（担当 産業技術総合研究所、カネカ）
 - 3) 動物での安全性および有効性の検討（担当 九州大学）
2. 生体吸収性ナノ粒子作製とコーティング技術の研究開発（平成19-21年度）
 - 1) 生体吸収性高分子製ナノ粒子の作製（担当 九州大学、ホソカワ粉体研究所、愛知学院大学）
 - 2) ナノ粒子のコーティング技術の研究開発（担当 九州大学、ホソカワ粉体研究所、カネカ）
3. 毒性・安全性試験（平成20-21年度）：九州大学、(株)ホソカワ粉体技術研究所担当
4. 上記の組み合わせによる「分子標的医薬溶出・生体完全吸収性ナノテク DDS 制御ステント、DDS カテーテル」の研究開発（平成20-21年度）
 - 1) ナノテク DDS ステントの有効性試験
 - 2) 生体完全吸収性ナノテク DDS ステントの安全性試験
5. 探索的臨床研究（平成21年度以降）：九州大学担当

上記の前臨床試験で優れた有効性と安全性が示された場合、臨床試験センターと倫理委員会などの審査機関の承認を得て探索的臨床試験を実施する（事業化ロードマップ参照参照）。

次のページに事業化に向けたロードマップ（目標）を示す。

6. 平成19年度の成果

1) 難燃性 Mg(Mg-Ca 合金)による生体完全吸収性ステントプラットホーム開発：

現行のステントプラットホームはステンレス製であり、生体内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）の長期投与の必要性、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、我々は製造特許を有する Mg-Ca 合金を用いて生体完全吸収性ステントを開発した（下図 1 参照）。動物に植え込み、生体吸収されることを確認した。現在、ブタ冠動脈に植え込み安全性を検討している。

図1. Mg-Ca 合金による完全生体吸収性ステントの創製

Mg-Ca 合金をパイプ標本とし、レーザー加工によって血管内植え込み用ステントを作製した。Mg と Ca はいずれも生体必須の元素であり、生体適合性が高い。ミネラルウォーターとして世界的に用いられているエビアン®の主たる成分が Mg、Ca であることを考えると、その安全性が理解できる。

Mg-Ca合金による生体完全吸収性ステント プラットホームの創製



Mg-Ca合金ステントの重量= 5-6 mg

ナトリウム	0.5 mg
カルシウム	7.8 mg
マグネシウム	2.4 mg/100 mL
pH=7.2	



2) 生体吸収性高分子 (PLGA) ナノ粒子のコーティング技術によるナノ粒子溶出ステントの創製:

PLGA ナノ粒子は細胞内送達性、細胞内 DDS、安全性に優れている。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製ナノ粒子を作製する技術確立した。しかし、従来に技術ではナノ粒子をステント（金属）表面に積極的に積層させることは出来なかった。そこで、申請者らはカチオン-ナノ粒子を電気工学的に能動的にコーティングする新技術を開発した（カチオン電着コーティング法、特許出願）（次のページの図2参照）。PLGA ナノ粒子の性質として、ナノ粒子が接近し乾燥すると分子間力が働いて強固、且つ均一に積層することから、電着コーティングされたナノ粒子はステント表面に自然に積層することが期待される。本技術によって、（1）ナノ粒子のコーティング量の通電時間による制御、（2）多剤、多層コーティング、が可能となることから、ステントコーティングの革新的次世代基盤技術になると考えられる。

この技術によって、「生体吸収性ナノ粒子溶出ステント」が創製できた。同ステントの光学顕微鏡写真、電子顕微鏡写真、ならびに蛍光マーカーを封入因子のモデルとした溶出動態を図3に示す。今回の検討では、PLGA の分子量を 20,000、PLGA の lactide / glycolide 比= 75:25、としたが、PLGA の分子量・lactide / glycolide 比を変えることによって封入された因子の溶出動態を制御できる点は本技術の特色である。

この「生体吸収性ナノ粒子溶出ステント」の生体での機能を明らかにするために、ステント内再狭窄の動物モデルとして認められているブタ冠動脈を用いた。その結果、ステントから溶出したナノ粒子が高率に血管壁細胞に導入され、4週間以上血管壁細胞内に停留することが明らかとなった（図4）。このことは、このシステムを用いることによって目的とする遺伝子、人工核酸、あるいは分子標的薬を長期、且つ効果的に動脈硬化病変細胞内に送達できることを示している。

次に、ステントから溶出したナノ粒子の冠動脈壁組織への影響を明らかにするために病理組織標本作製し炎症、傷害、内膜肥厚の程度を評価した（図4）。その結果、ナノ粒子溶出ステント留置部位の所見は対照ステント部位の所見と同等であった。したがって、ステントから溶出したナノ粒子が組織に悪影響を与えている可能性は少ないことが明らかとなった。

図2. カチオン電着コーティング法によるナノ粒子溶出ステント作製の説明

- ① キトサン表面修飾によってカチオン化した PLGA ナノ粒子を作製する。その溶液に金属ステントを入れて、直流電流を用いて通電する。
- ② 表記の条件で通電すれば、ナノ粒子は+電荷、ステント表面はマイナス電荷となる。
- ③ その結果、カチオン-ナノ粒子は金属ステント表面に能動的に、且つ、強固に積層しコーティングされる。この方法によって、コーティングされるナノ粒子の量や多層化・多剤化が可能となる。

生体吸収性ナノ粒子溶出ステント創製の 基盤技術：カチオン電着コーティング

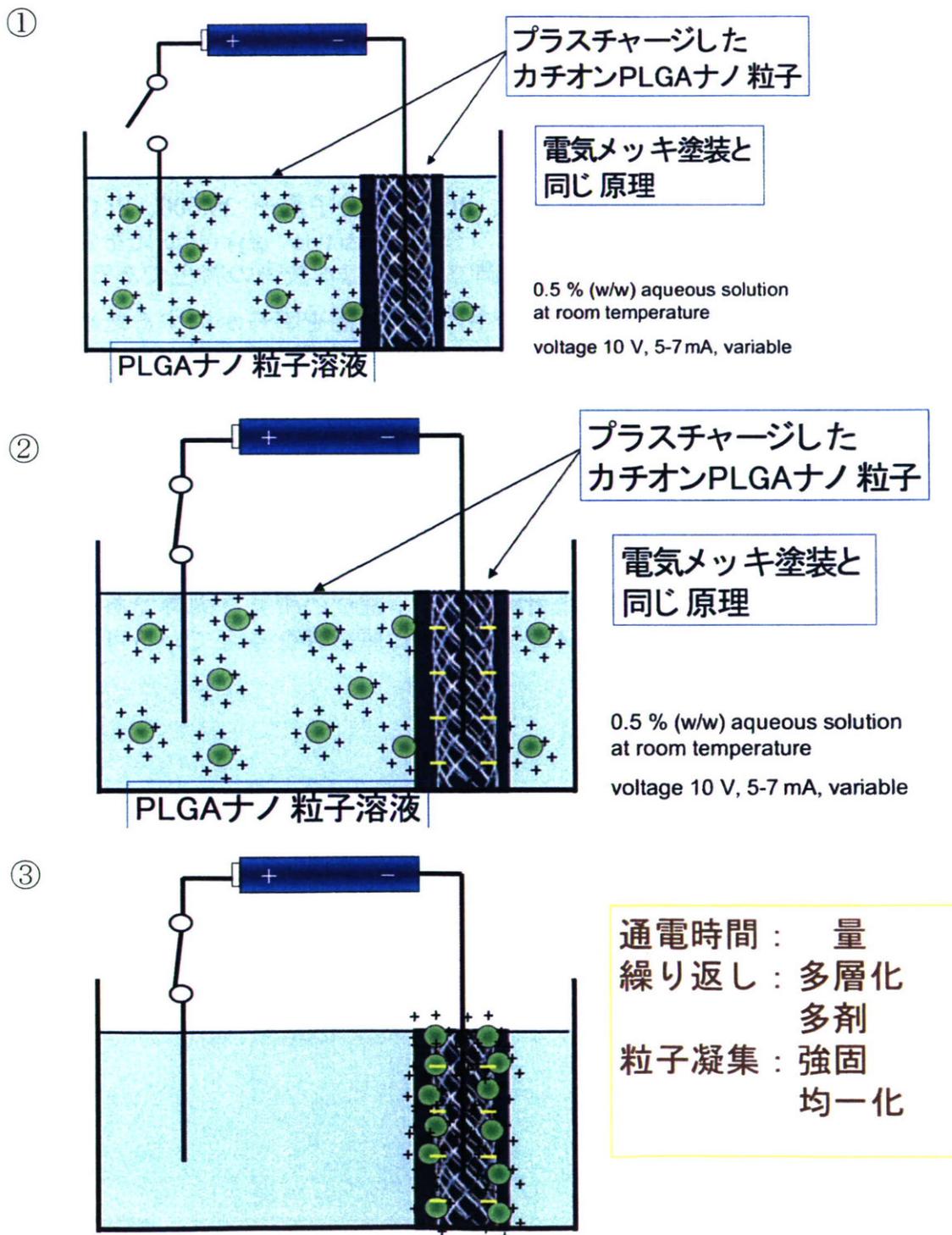


図3. カチオン電着コーティング法による FITC(緑に光る蛍光物質)封入ナノ粒子溶出ステントの創製

- A: FITC 封入ナノ粒子溶出ステントの実体蛍光顕微鏡写真と蛍光顕微鏡写真 Scale bar = 1 mm
 B: 同ステントの表面の走査型電子顕微鏡写真 左: scale bar = 1 μm ; 右: scale bar = 100 nm
 C: FITC 封入ナノ粒子溶出ステントからの FITC 溶出の時間経過の in vitro 解析 (n=8)

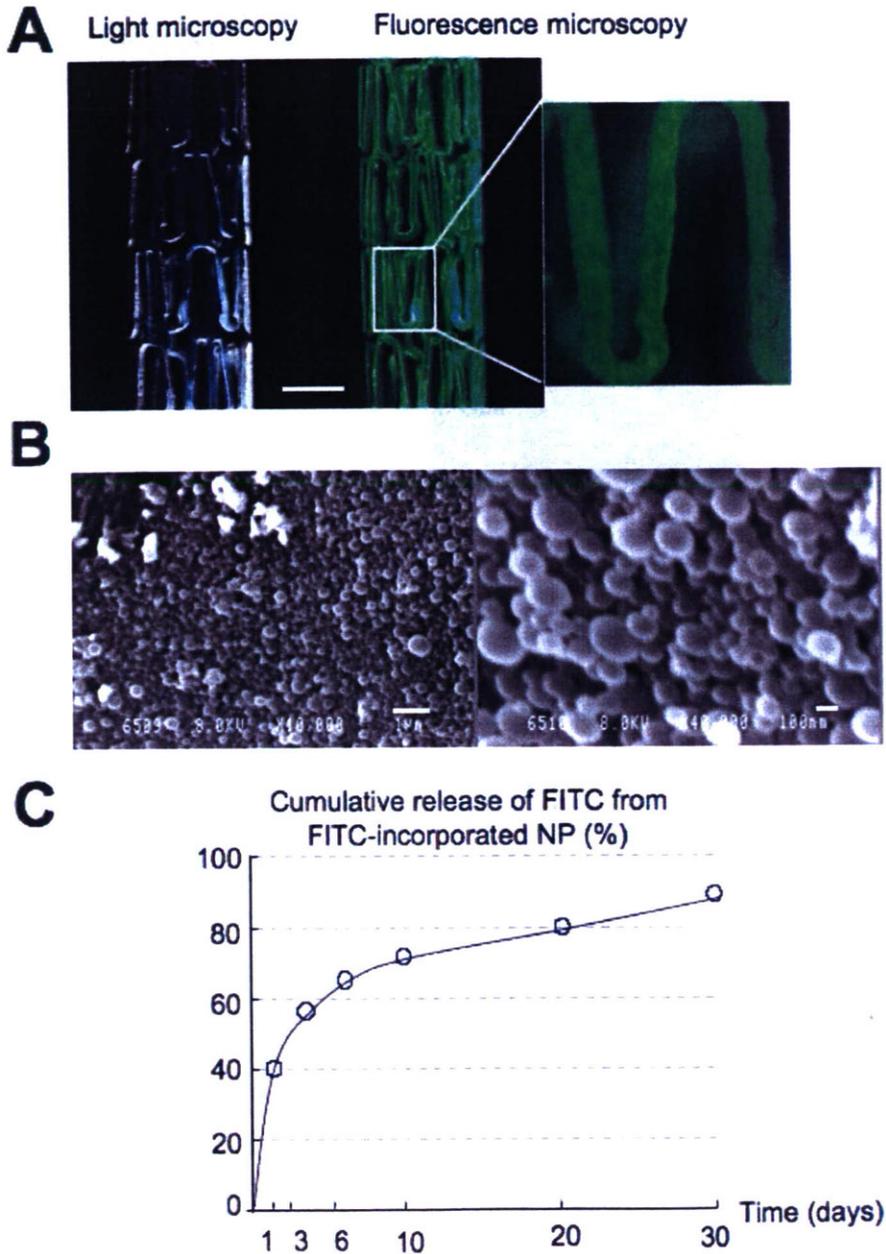


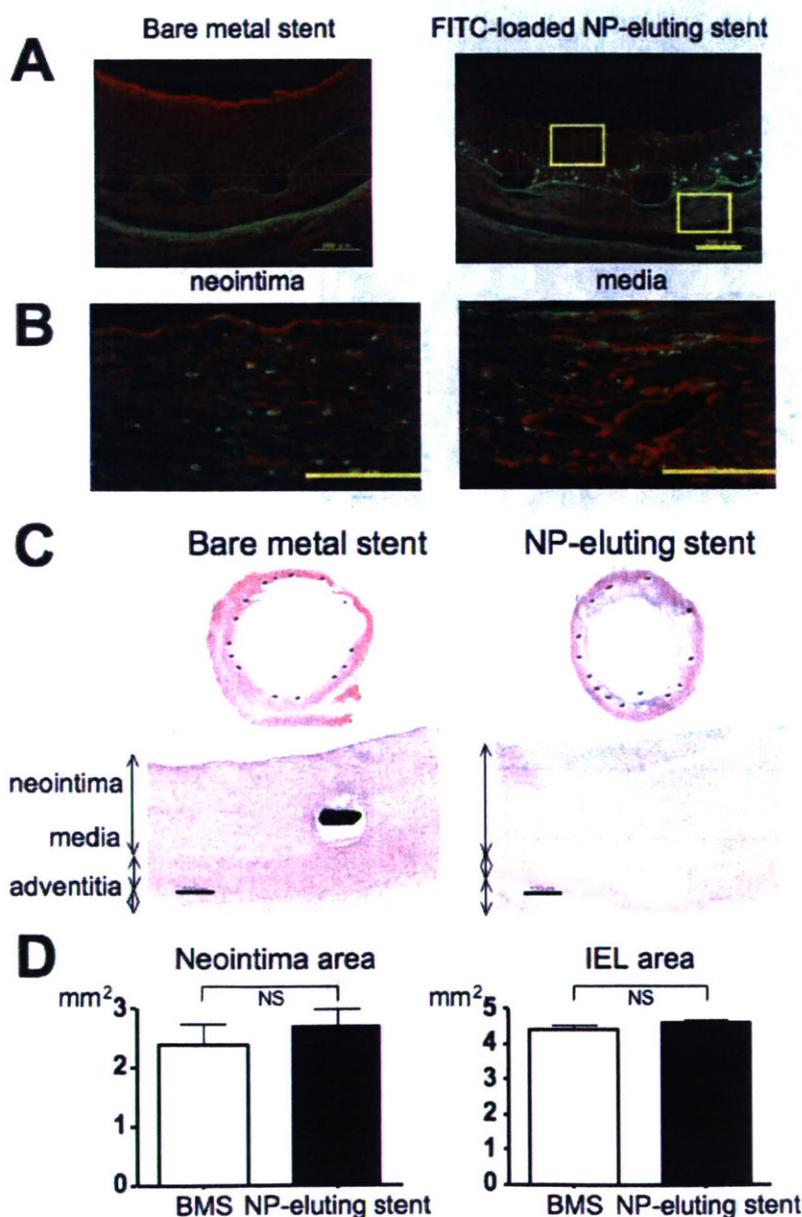
図4. FITC 封入ナノ粒子溶出ステントをブタ冠動脈に植え込んで4週間後の FITC の局在

A: Bare metal stent (対照ステント) と FITC 封入ナノ粒子溶出ステントの植え込み部位の薄切標本の蛍光顕微鏡写真 正常のブタ冠動脈組織を観察した場合、主に弾性線維からの非特異的自己発光が観察される。この場合も Bare metal stent では内弾性版や外膜の自己発光が見られる。 Bar = 100 μ m.

B: A の写真の四角に囲った領域の拡大写真

C: Bare metal stent (対照ステント) と FITC 封入ナノ粒子溶出ステントの植え込み部位の薄切標本のヘマトキシリンエオシン染色写真 Bar = 500 μ m.

D: Bare metal stent (対照ステント) と FITC 封入ナノ粒子溶出ステントの病理組織学的定量解析: 新生内膜面積 (neointimal area) と内弾性版 (the internal elastic lamina (IEL)) に囲まれる面積は両群間で差はなかった ($n = 6$ each)。 NS = not significant.



これらの研究成果から、ナノ粒子キャリアーをステントから溶出させ効果的に遺伝子や薬剤を血管壁細胞内ならびに細胞外領域に送達できることが明らかになりつつある。現在、ナノ粒子に 7ND 遺伝子、NF- κ B デコイ、スタチン、グリベック、等の分子標的薬を封入しナノ粒子溶出ステントの効果をブタ冠動脈モデルを用いて検証している。

米国心臓学会 AHA (2007 年 11 月、米国オーランド) ならびに日本循環器学会学術集会 (2008 年 3 月、福岡) において、グリベック封入ナノ粒子溶出ステントならびにスタチン封入ナノ粒子溶出ステントの成果の一部を発表した。分子標的薬封入ナノ粒子溶出ステントはステント内狭窄を現行の DES (サイファー) と同等に抑制し、一方で DES の副作用 (炎症、フィブリン血栓、内皮再生遅延等) は認められなかった。ステントの薬剤搭載量はごく少量 (20-30 μ g/stent) であることから安全な低侵襲ナノ医療になる可能性が示唆された。

本成果はプレスリリースされ、

<http://www.hosokawamicon.co.jp/news/pdf/news20080325.pdf>、日刊工業新聞 (2008 年 3 月 28 日) に掲載された。

3) 安全性試験：霊長類 (カニクイザル) 腸骨動脈モデルを用いてピタバスタチン封入ナノ粒子溶出ステントの短期 (1 ヶ月) 有効性を明らかにする試験を終了した。結果は現在解析中である。有効性が得られれば、長期 (6 ヶ月) 有効性と安全性を明らかにする試験を来年度に実施する。

4) ナノ粒子 DDS カテーテルの開発：マウスの大腿動脈血管傷害モデルを用いて、ナノ粒子の血管内投与の有用性を明らかにした。すなわち、傷害直後に FITC 封入ナノ粒子溶液を血管内腔に 5 分間投与した後、血流を回復させ、経時的に FITC の存在を観察した。その結果、FITC 蛍光が血管壁に 2 週間にわたって存在することが明らかとなった (次ページ図 5)。蛍光パターンからナノ粒子の局在は主として中膜平滑筋と考えられるが、その点を詳細に明らかにするために蛍光電子顕微鏡解析を用いてナノ粒子の存在を追跡中である。いずれにせよ、血管内腔からナノ粒子を血管壁に送達することが現実的であることが示唆される成果が得られたので、ナノ粒子の血管内 DDS の実行可能性実験を実施することにした。

次ページ図 6 に示す如く、ダブルバルーンあるいはパルスインフュージョン-カテーテルシステムを開発し、ウサギ大腿動脈モデルならびにブタ冠動脈モデルを用いて実行可能性を検証した。その結果、このカテーテルシステムを用いればマウスと同様のナノ DDS が中・大動物で達成されることを確認した。すなわち、ナノ DDS 技術をダブルバルーンあるいはパルスインフュージョンを組み合わせ、傷害血管壁にナノ粒子を送達することに成功した。

図5. FITC 封入ナノ粒子をマウス大腿動脈 wire injury 直後に血管内腔に5分間インキュベートした後、血流を再開し経時的に FITC の局在を蛍光顕微鏡で観察した。導入6日後の解剖時に大腿動脈を実体蛍光顕微鏡で観察すると血管壁に沿って蛍光が観察された。導入しなかった血管では、同蛍光は検出されなかった。

薄切標本を蛍光顕微鏡で観察すると、血管壁に蛍光が観察され導入後14日後まで観察された。

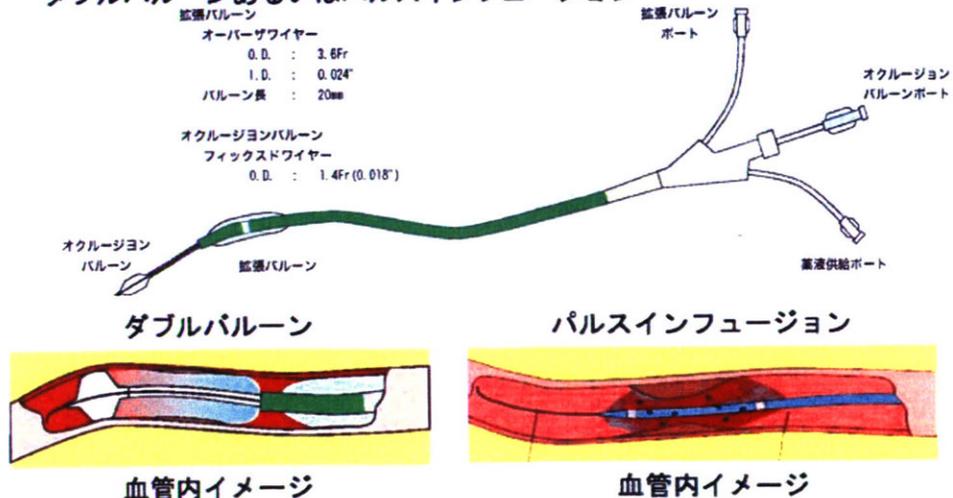
FITC封入PLGAナノ粒子は血管 傷害部位に長期間安定して停留する



図6. 血管内ナノ DDS カテーテルシステムの概要図

血管内ナノ DDS カテーテルシステムの創出

ドラッグデリバリーカテーテル
ダブルバルーンあるいはパルスインフュージョン



7. 考察と今後の展開

1) Mg-Ca 合金による生体完全吸収性ステントプラットホーム開発について：

本ステントは、Mg と Ca によって構成されることから生体完全吸収性を有している。また、Ca 含量に応じて生体吸収時間を制御できる特徴を有する。国内外で市販の Mg 合金を用いた Mg ステントの開発が先行しているが、それらにおいては（1）5-10%の生体安全性が未知の成分が含まれている、（2）生体吸収が比較的早く起こり（4週間以内）狭窄拡張強度が保持できない、（3）Mg 材料が市販品であり製造特許が無い、などの問題点が指摘されている。

本 Mg-Ca 合金ステントは、これらの問題点を克服できる次世代製品であり、日本発「世界標準」の生体吸収性ステントとなる可能性がある。平成20年度は、ウサギ大腿動脈モデルならびにブタ冠動脈モデルを用いて Mg-Ca 合金ステントの実行可能性について明らかにしていきたい。

2) 生体吸収性高分子 (PLGA) ナノ粒子のコーティング技術の開発について：

我々が開発したカチオン電着コーティング技術によって生体吸収性ナノ粒子溶出ステントが開発できた。このナノ DDS 技術を用いることによって目的とする遺伝子、人工核酸、あるいは分子標的薬を長期間、安定して、且つ効果的に動脈硬化病変細胞内に送達できることが示唆された。また、このステントによるナノ DDS によってグリベックやスタチンを血管壁に送達することが効果的な狭窄抑制対策となる可能性が示唆されている。したがって、この新技術は革新的次世代基盤技術になる可能性がある。

平成20年度は、現在結果を解析中の 7ND 遺伝子、NF- κ B デコイなどの効果も合わせて考察したい。また、平成20年度には生理活性ペプチド（アドレノメジュリン）や抗血小板薬（シロスタゾール）、核内受容体アゴニスト（ピオグリタゾン）などの効果も検討する予定である。これらの成果を統合して、現行の DES の副作用（内皮再生遅延、炎症、血栓）を克服するより適切な対策を探索したい。

3) ナノ DDS カテーテルによる血管内ナノ医療の開発について：

ダブルバルーンあるいはパルスインフュージョン-カテーテルシステムを開発し、その実行可能性を検証できつつある。ダブルバルーンシステムは既に多くの研究者によって実行可能性が示されてきた。一方、パルスインフュージョンシステムは申請者らが考案したものであり、バルーンカテーテルの先端部側孔から血管壁に向けて溶液をパルス状に注入する仕組みである。このパルス注入法とナノ DDS 技術を組み合わせることによって（すなわち、ナノ粒子溶液をカテーテルを用いて病変部位血管にパルスインフュージョンすることによって）、傷害血管壁にナノ粒子を効率的に送達することに成功した。平成20年度は、このナノ DDS カテーテルを用いて有効性試験を進める予定である。

この血管内ナノ医療システムを用いれば、ステントを留置できない末梢病変のナノ治療が可能となるので意義は大きい。

4) まとめ：

本研究成果はナノ医工薬学の先端技術融合の賜物である。これらの成績から、生体吸収性ナノ粒子溶出ステントやナノ DDS カテーテルシステムが「より優れた」「安全性の高い」再狭窄抑制効果を発揮する次世代医療機器となる可能性が示された。

将来、心筋梗塞の責任病変である不安定化プラークの分子イメージングが可能となれば、その病変を生体吸収性ナノ粒子溶出ステントやナノ DDS カテーテルシステムによって安定化させるナノ治療が現実化するかもしれない。本技術は、そのような次世代ナノ医療の基盤となる技術である。