

been shown to impair reendothelialization and arterial healing process, resulting thrombogenesis attributable to increased expression of tissue factor.⁴ In addition, nonbiocompatible polymers used to load these drugs have been associated with DES thrombosis.²⁵ However, no such adverse reactions were noted in this study especially in monkeys even after cessation of ticlopidine. In addition, 7ND showed no effect on proliferation of human endothelial cells in vitro. This suggests that the 7ND gene transfer does not appear to impair the healing process of endothelial cells in a stented arterial wall, so in these respects, this approach may have an advantage over the first-generation DES devices. We have shown that the biocompatible polymer and plasmid DNA coating material used in this study did not appear to cause any adverse reactions during a 1-month observation period in rabbits and during a 6-month observation period in monkeys. Therefore, we suggest that the blockade of MCP-1 via the 7ND gene-eluting stent may become a promising therapeutic strategy for treatment of restenosis, and that this strategy may have a low level of potential adverse effects.

From a perspective of clinical applicability, it is important to take into account any potential systemic toxicity associated with stent-based delivery of 7ND DNA plasmid. We demonstrated that 7ND gene-eluting stent, which elutes plasmid DNA at a dose of ≈ 0.8 mg/body [≈ 0.23 mg/kg in rabbits (BW=about 3.5 kg) and ≈ 0.16 mg/kg in monkeys (BW=about 5 kg)], did not induce any significant inflammatory or immune reactions. We have previously reported that the systemic intramuscular transfer of plasmid cDNA encoding the 7ND gene at doses ranging from 0.5 to 10 mg/kg was nontoxic and safe in nonhuman primates,^{12,14,26} rabbits,¹¹ rats,¹⁴ and mice.¹² In addition, knockout mice lacking MCP-1²⁷ or the MCP-1 receptor (C-C chemokine receptor 2: CCR2)²⁸ displayed no serious health problems, suggesting that inhibition of MCP-1 is not physiologically toxic. From a toxicological point of view, because the dose of 7ND plasmid eluted from stents would be even lower in human subject (≈ 0.01 mg/kg for patients weighing 80 kg), it would be unlikely that the 7ND gene-eluting stent would cause any toxicity in humans. In clinical trials of plasmid DNA-based gene therapy in which DNA was administered into the lower limb,²⁹ myocardium,³⁰ or coronary artery^{31,32} at 2 to 4 mg/body, no systemic adverse effects were reported. Overall, these safety and feasibility data support the notion that stent-based gene therapy could safely be applied to human subjects.

We have previously reported that 7ND gene transfer not only suppressed inflammation (monocyte infiltration), but also reduced the number of proliferating SMCs in the neointima after injury.^{11,13,14} Therefore, besides monocyte-mediated inflammation, we hypothesized that 7ND inhibits MCP-1-induced proliferation of SMCs. This notion is in line with several recent reports^{17,18,33} demonstrating that (1) mRNA and protein for the receptor for MCP-1, CCR2, are detectable in vascular SMCs; and (2) MCP-1 induces SMC proliferation in vitro. However, the effects of MCP-1 and CCR2 on SMC proliferation are controversial: several studies reported that MCP-1 either has no effect³⁴ or inhibits proliferation.³⁵ These conflicting conclusions are discussed to result from species specificity for MCP-1 activity in an

article¹⁷ where human MCP-1 was used to proliferate human SMCs. Furthermore, MCP-1 induces tissue factor in murine SMCs from CCR^{-/-} mice,³⁶ suggesting the possible presence of alternate MCP-1 receptor in murine SMCs. Therefore, we used human MCP-1 to stimulate hCASMCs in culture, and found that in addition to potent inhibitory actions on monocyte chemotaxis, 7ND inhibited proliferation of hCASMCs induced by human MCP-1. The presence of the receptor for MCP-1, CCR2, on the hCASMCs was also established. Therefore, our present data suggest that 7ND directly inhibits human SMC proliferation, in addition to its known effects on monocytes present in the in-stent vascular lesion.

In conclusion, strategy of inhibiting the action of MCP-1 with a 7ND gene-eluting stent reduced in-stent neointima formation with no evidence of either systemic or local adverse effects in rabbits and monkeys. These data suggest that anti-MCP-1 gene therapy via 7ND gene-eluting stents may be a clinically relevant and feasible therapeutic strategy for the treatment of in-stent restenosis. Further clinical trials are needed to examine this possibility.

Sources of Funding

This study was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (14657172, 14207036, etc) from the Ministry of Education, Science, and Culture, Tokyo, Japan, by Health Science Research Grants (Research on Translational Research and Nanomedicine) from the Ministry of Health Labor and Welfare, Tokyo, Japan, and by the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research, Tokyo, Japan.

Disclosures

Dr Egashira holds a patent on the results reported in the present study.

References

- Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part I. *Circulation*. 2002;106:2734–2740.
- Babapulle MN, Eisenberg MJ. Coated stents for the prevention of restenosis: Part II. *Circulation*. 2002;106:2859–2866.
- Seruyus PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. *N Engl J Med*. 2006;354:483–495.
- Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC, Virmani R. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115:1051–1058.
- Curfman GD, Morrissey S, Jarcho JA, Drazen JM. Drug-eluting coronary stents—promise and uncertainty. *N Engl J Med*. 2007;356:1059–1060.
- Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux—the FDA perspective. *N Engl J Med*. 2007;356:984–987.
- Carter AJ, Aggarwal M, Kopia GA, Tio F, Tsao PS, Kolata R, Yeung AC, Llanos G, Dooley J, Falotico R. Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovasc Res*. 2004;63:617–624.
- Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalec L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109:701–705.
- Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorija K, Gold HK, Virmani R. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:193–202.
- Egashira K, Koyanagi M, Kitamoto S, Ni W, Kataoka C, Morishita R, Kaneda Y, Akiyama C, Nishida K, Sueishi K, Takeshita A. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy inhibits vascular remodeling in rats: blockade of MCP-1 activity after intramuscular transfer of a mutant gene inhibits vascular remodeling induced by chronic blockade of NO synthesis. *FASEB J*. 2000;14:1974–1978.

11. Ohtani K, Usui M, Nakano K, Kohjimoto Y, Kitajima S, Hirouchi Y, Li XH, Kitamoto S, Takeshita A, Egashira K. Antimonocyte chemoattractant protein-1 gene therapy reduces experimental in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits and monkeys. *Gene Ther.* 2004;11:1273-1282.
12. Egashira K, Zhao Q, 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 periarterial injury in mice and monkeys. *Circ Res.* 2002;90:1167-1172.
13. Mori E, Komori K, Yamaoka T, Tanii M, Kataoka C, Takeshita A, Usui M, Egashira K, Sugimachi K. Essential role of monocyte chemoattractant protein-1 in development of restenotic changes (neointimal hyperplasia and constrictive remodeling) after balloon angioplasty in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation.* 2002;105:2905-2910.
14. Usui M, Egashira K, Ohtani K, Kataoka C, Ishibashi M, Hiasa K, Katoh M, Zhao Q, 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.* 2002;16:1838-1840.
15. Ni W, Egashira K, Kitamoto S, Kataoka C, Koyanagi M, Inoue S, Imaizumi K, Akiyama C, Nishida K, Takeshita A. New anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2001;103:2096-2101.
16. Inoue S, Egashira K, Ni W, Kitamoto S, Usui M, Otani K, Ishibashi M, Hiasa K, Nishida K, Takeshita A. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy limits progression and destabilization of established atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2002;106:2700-2706.
17. Selzman CH, Miller SA, Zimmerman MA, Gamboni-Robertson F, Harken AH, Banerjee A. Monocyte chemotactic protein-1 directly induces human vascular smooth muscle proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283:H1455-H1461.
18. Schepers A, Eefting D, Bonta PI, Grimbergen JM, de Vries MR, van Weel V, de Vries CJ, Egashira K, van Bockel JH, Quax PH. Anti-MCP-1 gene therapy inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and attenuates vein graft thickening both in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2063-2069.
19. Klugherz BD, Jones PL, Cui X, Chen W, Meneveau NF, DeFelice S, Connolly J, Wilensky RL, Levy RJ. Gene delivery from a DNA controlled-release stent in porcine coronary arteries. *Nat Biotechnol.* 2000;18:1181-1184.
20. Takahashi A, Palmer-Opolski M, Smith RC, Walsh K. Transgene delivery of plasmid DNA to smooth muscle cells and macrophages from a biostable polymer-coated stent. *Gene Ther.* 2003;10:1471-1478.
21. Walter DH, Cejna M, Diaz-Sandoval L, Willis S, Kirkwood L, Stratford PW, Tietz AB, Kirchmair R, Silver M, Curry C, Wecker A, Yoon YS, Heidenreich R, Hanley A, Kearney M, Tio FO, Kuenzler P, Isner JM, Losordo DW. Local gene transfer of pVEGF-2 plasmid by gene-eluting stents: an alternative strategy for inhibition of restenosis. *Circulation.* 2004;110:36-45.
22. Ohtani K, Egashira K, Nakano K, Zhao G, Funakoshi K, Ihara Y, Kimura S, Tominaga R, Morishita R, Sunagawa K. Stent-based local delivery of nuclear factor-kappaB decoy attenuates in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation.* 2006;114:2773-2779.
23. Yamada M, Kim S, Egashira K, Takeya M, Ikeda T, Mimura O, Iwao H. Molecular mechanism and role of endothelial monocyte chemoattractant protein-1 induction by vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1996-2001.
24. Schwartz RS, Edelman ER, Carter A, Chronos N, Rogers C, Robinson KA, Waksman R, Weinberger J, Wilensky RL, Jensen DN, Zuckerman BD, Virmani R. Drug-eluting stents in preclinical studies: recommended evaluation from a consensus group. *Circulation.* 2002;106:1867-1873.
25. van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, van Beusekom HM, Serruys PW, Holmes DR, Jr., Ellis SG, Topol EJ. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. *Circulation.* 1996;94:1690-1697.
26. 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.
27. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Molecular Cell.* 1998;2:275-281.
28. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature.* 1998;394:894-897.
29. Morishita R, Aoki M, Hashiya N, Makino H, Yamasaki K, Azuma J, Sawa Y, Matsuda H, Kaneda Y, Ogihara T. Safety evaluation of clinical gene therapy using hepatocyte growth factor to treat peripheral arterial disease. *Hypertension.* 2004;44:203-209.
30. Losordo DW, Vale PR, Hendel RC, Milliken CE, Fortuin FD, Cummings N, Schatz RA, Asahara T, Isner JM, Kuntz RE. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardial vascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery in patients with chronic myocardial ischemia. *Circulation.* 2002;105:2012-2018.
31. Laitinen M, Hartikainen J, Hiltunen MO, Eranen J, Kiviniemi M, Narvanen O, Makinen K, Manninen H, Syvanne M, Martin JF, Laakso M, Yla-Herttuala S. Catheter-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer to human coronary arteries after angioplasty. *Hum Gene Ther.* 2000;11:263-270.
32. Hedman M, Hartikainen J, Syvanne M, Stjernvall J, Hedman A, Kivela A, Vanninen E, Mussalo H, Kauppila E, Simula S, Narvanen O, Rantala A, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Laakso M, Yla-Herttuala S. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT). *Circulation.* 2003;107:2677-2683.
33. Hayes IM, Jordan NJ, Towers S, Smith G, Paterson JR, Earnshaw JJ, Roach AG, Westwick J, Williams RJ. Human vascular smooth muscle cells express receptors for CC chemokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:397-403.
34. Wang JM, Sica A, Peri G, Walter S, Padura IM, Libby P, Ceska M, Lindley I, Colotta F, Mantovani A. Expression of monocyte chemotactic protein and interleukin-8 by cytokine-activated human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:1166-1174.
35. Ikeda U, Okada K, Ishikawa S, Saito T, Kasahara T, Shimada K. Monocyte chemoattractant protein 1 inhibits growth of rat vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1995;268:H1021-H1026.
36. Schechter AD, Berman AB, Yi L, Ma H, Daly CM, Soejima K, Rollins BJ, Charo IF, Taubman MB. MCP-1-dependent signaling in CCR2^(-/-) aortic smooth muscle cells. *J Leukoc Biol.* 2004;75:1079-1085.

第1回低侵襲医療機器実用化フォーラム・第12回ナノメディシン研究会
低侵襲医療機器としての薬剤溶出ステントへの期待

日時 平成19年12月20日(木) 13:00~17:00 (12:30 開場)
 会場 東京慈恵会医科大学 大学1号館3階講堂 (東京都港区西新橋3-25-8)
 参加費 無 料
 主催 (財)医療機器センター、日本生体医工学会専門別研究会ナノメディシン研究会

(コーディネーター)九州大学大学院医学研究院循環器内科学准教授 江頭 健輔

(開催趣旨)

薬剤溶出ステント(DES)は、いわゆる breakthrough テクノロジーとして登場し、2003年以降世界で600万人以上の患者がDESの治療を受けたとされています。しかし、DES留置症例において遅発性ステント内血栓などの有害事象が報告され、心筋梗塞や心臓死をむしろ増加させる可能性が指摘されました。DESは従来のステント(Bare metal stent: BMS)と比較して、再狭窄は少なくするが少なくとも患者の生命予後は改善しないという報告がなされています。

まだ決定的結論が得られていない状況であるが、これらの臨床知見は「現行のDESはもはや最終ゴールではない」ことを示している。そこで本フォーラムでは「低侵襲医療機器としての薬剤溶出ステントへの期待」を企画しました。医療ニーズとして次世代DESに期待することを血管生物学ならびに血管内視鏡のお立場から講演を頂くよう企画しました。技術ニーズとして、生体吸収性ナノ粒子のコーティングや生体吸収性Mgステント、新規薬剤溶出ステントなどを取り上げ、ご講演をしていただきます。さらに、次世代薬剤溶出ステントの審査の現状と展望についても講演いただくことで、実用化に向けて何をすべきかを学びたいと思います。本フォーラムが次世代薬剤溶出ステントの実用化に向けた助けになれば幸いです。

プログラム(敬省略)

13:00~13:10	開催挨拶	財団法人医療機器センター理事長 渡辺敏 東京慈恵会医科大学ME研究室教授 古幡博
13:10~13:30 (コーディネーター講演)	オーバービュー:薬剤溶出ステントの問題点と新規対策	九州大学大学院医学研究院 循環器内科学准教授 江頭健輔
13:30~14:30 (医療ニーズ)	次世代薬剤溶出ステントへの期待 ~血管生物学の立場から~	東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座准教授 佐田政隆
	血管内視鏡が語る 次世代薬剤溶出ステントへの期待	日本大学医学部 循環器内科教授 平山篤志
14:30~15:00 (技術シーズ)	生体吸収性ナノ粒子の設計と ステントコーティング	株式会社ホソカワ粉体技術研究所 所長 辻本広行
15:00~15:10	休 憩	
15:10~16:10 (技術シーズ)	医療用生体吸収性マグネシウム 合金の開発	独立行政法人物質・材料研究機構 生体材料センター バイオメタルグループリーダー 山本玲子
	新規国産薬剤溶出ステント	株式会社日本ステントテクノロジー 代表取締役社長 山下修蔵
16:10~16:40 (特別講演)	薬剤溶出ステントの展望 ~今後の審査・承認の立場から~	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医療機器審査部審査専門員 小志戸前葉月
16:40~17:00 (総合討論)	要求される機能と技術課題、展望	

参加希望の方は、<http://www.jaame.or.jp/mit.html> (予定) から「参加登録」をお願い致します。当日の模様を編集したアーカイブは、平成20年2月上旬から配信予定です。

事務局: (財)医療機器センター研究開発部

TEL: 03-3813-8572 FAX: 03-3813-8733

E-mail: minimallyinvasive@jaame.or.jp

Overview

衝撃：DESは誰の心を痛くするのだろうか？

—患者、医師、それとも企業

九州大学大学院医学研究院循環器内科学

江頭健輔
Kensuke Egashira

連載企画として「薬剤溶出ステントと遅発性血栓症 ～DESの陰から光を探る～」を企画致しました。DESは、いわゆる breakthrough テクノロジーとして登場し、初期臨床試験において格段の有効性が報告されたことから、予想以上に膨大な数が使用され、少なくとも数年間に600万人以上がDESの治療を受けたとされています。一般に、承認後に市場で爆発的に使用された場合、予想外の成果や副作用がまれながら認められることがあります。今回のDESにおける遅発性ステント内血栓症の発生がそれに当たると考えられます。

2006年9月、バルセロナで開催された欧州心臓学会議(ESC)において衝撃が走りました。DESが遅発性ステント内血栓を増加させ、その結果、急性心筋梗塞や心臓死が増加するという衝撃的報告が複数の施設から報告されました。私は現場で、該当するいくつかの発表を聞きましたが、「本当なら患者の死をもたらず重篤な副作用であり、現場の医療を変える重大な発表だ」、「現行のDESはもはや最終ゴールではなくなった」、「DESは反省期を迎える」と感じたことを鮮明に覚えています。DESを製造販売している医療機器会社の市販後調査の結果ではなく(医療機器会社はこの状況を把握していなかったと発表)、実際に患者を診療し、遅発性血栓症を実感した医師グループからの臨床研究であったことも不思議に思いました。医薬品業界では、このようなことはきわめて稀です。

これらの発表を受けて“Trading restenosis for thrombosis?”というeditorialがN Engl J Med誌(図1)に掲載され¹⁾、The Wall Street Journal誌に“Coated stents deliver heart burn”という記事(Johnson A: The Wall Street Journal. November 11, 2006)が掲載されるに至り、DES使用後の遅発性血栓症は世界的問題となりました。DESは誰に心の痛みをもたらすのでしょうか？DESを植え込まれた患者でしょうか？むしろ、DESを患者に植え込んだ医師やDES製造会社の心を痛くするのでしょうか？同年12月、FDAが急遽、諮問委員会を開催したことは、その重要性を如実に表しています^{2,3)}。さらに、N Engl J Med誌の2007年3月8日号に7つの論文が一挙に掲載されました。その詳細を連載の初めに取り上げます。

ご存知のように、DESに用いられている薬剤はパクリタキセル(抗癌剤)やシロリムス(免疫抑制薬)です。より優れた血管保護作用を有する多数の薬剤・遺伝子が知られていた

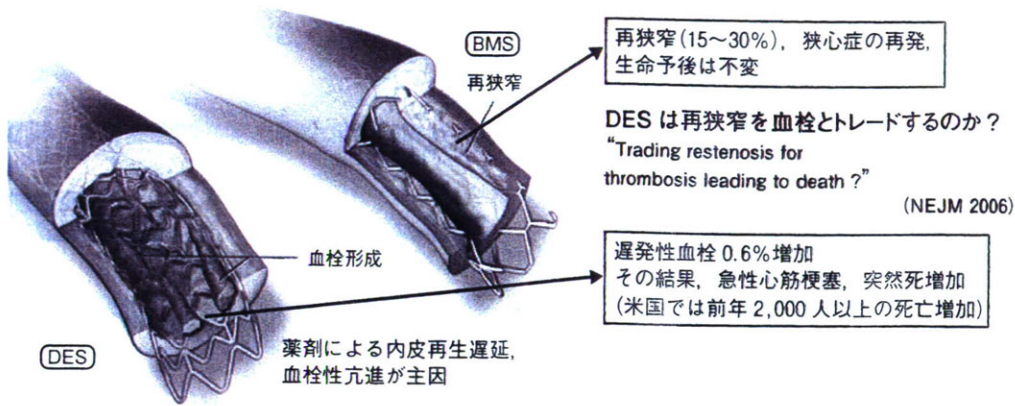


図 1. 薬剤溶出ステント (DES) の重篤な副作用 (遅発性血栓→急性心筋梗塞・心臓死) は世界的問題
薬剤がコーティングされていない通常のベアメタルステント (BMS) では、再狭窄 (新生内膜形成) によって狭窄・閉塞が生じる。一方、DES では、再狭窄は著明に減少するが、内皮細胞の再生が遅延しステントが血管内に露出することが多く、薬による組織因子の発現亢進と組み合わせると遅発性血栓が生じる。
(文献 1 より改変して引用)

にもかかわらず、何故この 2 剤が選ばれたのでしょうか？ 私から見ると不思議です。その理由のひとつは、脂溶性がきわめて強く、ステントコーティングに用いるポリマーとの相性が良いという点であったようです⁴⁾。再狭窄の主因が「血管平滑筋の増殖」であるという立場から、その抑制作用が強力であることも理由でしょう⁴⁾。しかし、血管壁は平滑筋細胞だけで構成されているわけではないこと、他の構成細胞である内皮細胞が傷害後の再生修復反応に重要であること、は忘れられていたのでしょうか。動脈硬化性プラークにおいては、平滑筋の機能抑制はプラークの不安定化を促進することがあることも知られています。繰り返しになりますが、血管生物学の立場からは、パクリタキセルやシロリムスより優れた血管保護 (再狭窄抑制、動脈硬化抑制) 作用を有する化合物や遺伝子はたくさんあります。再狭窄 (平滑筋増殖抑制) だけを注視して、臓器としての血管壁全体を見なかったのではないかと考えてしまいます。たとえば、血管平滑筋の増殖抑制なら、PDGF シグナル抑制が良かったかもしれません (PDGF 抑制は内皮の再生にはほとんど影響しませんし、線維芽細胞の増殖も抑えます)。また、血管内皮の再生促進や抗炎症も強力な血管保護をもたらすことから、これらをターゲットにしても良かったかもしれません。

また、生体残存性ポリマーが使われている点も科学的ではありません。生体残存性ポリマーが冠動脈血栓症につながる血管傷害を惹起する可能性は、すでに 1996 年に *Circulation* 誌に掲載されていました⁵⁾。DES による冠動脈の遷延性炎症、内皮再生遅延などの副作用の懸念は、2000 年以降、病理学者からも剖検所見に基づいて発表されていました (図 2)^{6)~9)}。私見ですが、DES は「血管生物医学の基礎研究成果を基盤にして開発された医療機器」なのかどうかは疑問です。

DES のステント内血栓は、今回初めて取り上げられたわけではありません。2004 年、FDA は、稀ではあるが、ステント内血栓症が生じるリスクがあることを発表し、適切な

適応のもとに DES を使用することを提唱していました¹⁰⁾。しかし、このような基礎研究者や FDA から発信された心配は杞憂であるとして、インターベンションに関わる臨床医や企業からは顧みられませんでした。DES は、その劇的再狭窄防止効果を有することから、米国では冠動脈インターベンションの 90% 近くで使用され、承認後 600 万人以上の患者に過剰使用されてきました。安定狭心症の予後と医療費の調査から、冠動脈インターベンションの効果は内科的治療と同程度であることが N Engl J Med 誌などに発表され、注目されています¹¹⁾。

現在、DES の遅発性ステント内血栓症を議論する場合、少なくとも 3 つの点を考える必要があると思います。

第一に、すでに DES を植え込まれた患者については最善の策を配慮しなくてはなりません。患者にどこまで通知するかは難しい点ですが、少なくとも安易に抗血小板薬を中止しないよう指導することが重要でしょう。

第二に、今後、冠動脈インターベンションを受ける患者において、DES はどのように位置づけられるのでしょうか？冠動脈インターベンションを受ける患者が治療後、歯科治療や外傷、手術などによって、抗血小板薬を中止せざるを得ない状況になる確率は少なくとも 50% 以上はあると思います。抗血小板薬の中止は、ステント内血栓症誘発のリスクであることは明白です。急性心筋梗塞症や心臓死のリスクがあるのであれば、「DES は慎重に使用すべきである」というのは自明です。議論の余地は少ないと思います。少な

急性心筋梗塞か突然心臓死で死亡した 23 症例

Group	Inflammation score	Eosinophils /strut	Fibrin score	% Struts with fibrin	% Struts endothelialized
DES (n=32)	1.7±1.5	5.6±11.1	2.3±1.1	49.3±30.8	55.8±26.5
BMS (n=36)	1.3±0.8	0.6±2.3	0.9±0.8	22.3±17.8	89.8±20.9
p value	ns	0.01	0.0001>	0.0005	0.0001

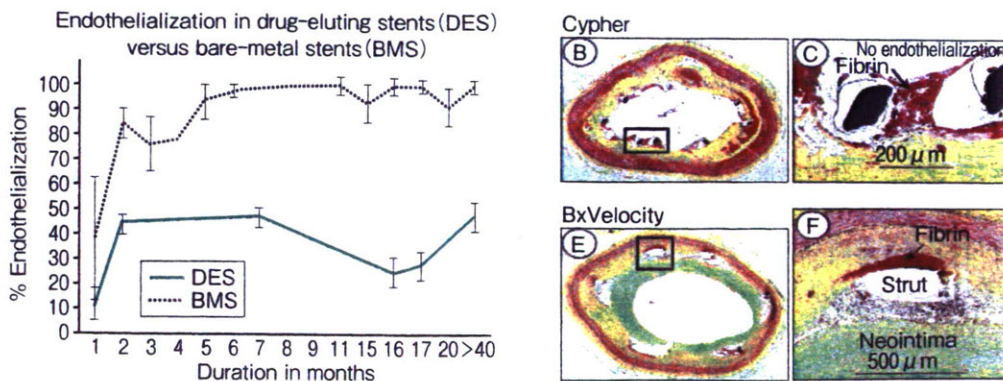


図 2. ヒト病理組織は語る：DES 使用症例では血管内皮細胞再生不全による遅発性血栓のリスクが増加する (文献 9 より改変して引用)

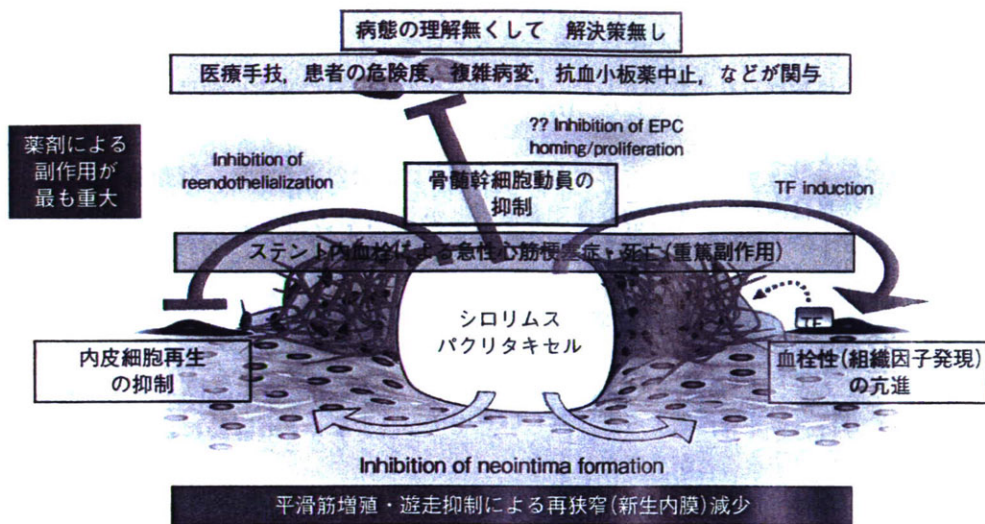


図3. 薬剤溶出ステント(DES)による遅発性ステント内血栓症の病態

くとも企業と冠動脈インターベンションを行う医師は、この点を患者に知らせるべきでしょう。

第三に、早急に遅発性ステント内血栓症の分子機序を理解し、それを基盤に次世代デバイスの開発を進めなければなりません。図3に示すように、DESにコーティングされた薬とポリマーによる内皮再生の遅延、骨髄内皮前駆細胞の増員抑制、組織因子の発現亢進が、遅発性ステント内血栓症の最も重要な病態と考えられています。したがって、次世代ステントは細胞選択的に増殖や炎症を抑制、内皮細胞の再生を促進、抗血栓性の促進、などをもたらす新しいコンセプトに基づいた対策が必要と考えます。細胞特異的ドラッグデリバリーシステム(DDS)、あるいは細胞内シグナル応答性DDSなどの日本が得意とする新技術の導入はイノベーションをもたらすかもしれません。今まさに、血管生物医学の知識を基盤にした、より効果的で、かつ安全な血管内医療システムの開発が期待されています。現在、臨床治験が進められているDESはすべてシロリムスのアナログであり、根本的な解決になるかどうか疑問です。

最後に、今回取り上げる「薬剤溶出ステントと遅発性血栓症 ～DESの陰から光を探る～」は平成19年11月29、30日に開催される第15回日本血管生物医学学会学術大会(於九州大学医学部内九州大学医学部100年講堂)のプレナリーセッションとして取り上げます。学会に国内外の多くの研究者に参加していただき、活発な交流や討論を通じて光を探るきっかけになれば幸いです。

どうぞよろしくお願ひ申し上げます。

◎文 献

- 1) Shuchman M : Trading restenosis for thrombosis? New questions about drug-eluting stents. *N Engl J Med* **355** : 1949-1952, 2006
- 2) Farb A, Boam AB : Stent thrombosis redux – the FDA perspective. *N Engl J Med* **356** : 984-987, 2007
- 3) Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH : Thrombosis in coronary drug-eluting stents : report from the meeting of the Circulatory System Medical Devices Advisory Panel of the Food and Drug Administration Center for Devices and Radiologic Health, December 7-8, 2006. *Circulation* **115** : 2352-2357, 2007
- 4) Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT : Coronary-artery stents. *N Engl J Med* **354** : 483-495, 2006
- 5) 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* **94** : 1690-1697, 1996
- 6) Luscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al : Drug-eluting stent and coronary thrombosis : biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* **115** : 1051-1058, 2007
- 7) Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al : Vascular responses to drug eluting stents : importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **27** : 1500-1510, 2007
- 8) Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al : Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis : strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* **115** : 2435-2441, 2007
- 9) Joner M, Finn AV, Farb A, et al : Pathology of drug-eluting stents in humans : delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* **48** : 193-202, 2006
- 10) Muni NI, Gross TP : Problems with drug-eluting coronary stents – the FDA perspective. *N Engl J Med* **351** : 1593-1595, 2004
- 11) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al : Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* **356** : 1503-1516, 2007

ナノ医工学によるナノ DDS 技術開発に基づく 生体吸収性ナノ粒子コーティングステントの創製

九州大学大学院医学研究院循環器内科学 なかの 中野 かくえがらけんすけ 覚, 江頭健輔

はじめに

経皮的冠動脈血行再建術は、日本国内でおおむね年間20万例、世界的に年間200万例以上実施されている。その大部分(8~9割)はステント留置術である。通常のペアメタルステント(BMS)では、いったん拡張した血管内腔が再び狭くなり、狭心症の再発をきたす再狭窄が20~30%に生じる。この再狭窄の問題は、免疫抑制薬 sirolimus をコーティングした薬剤溶出ステント Cypher (日本では2004年3月承認, Cordis, Johnson and Johnson) や、抗癌薬 paclitaxel をコーティングした Taxus (日本では2007年3月承認, Boston Scientific) の開発成功により、ほぼ解決されたかに思われた。実際、Cypher および Taxus が米国食品医薬品局から BMS より有意に有効であると承認を受けた臨床試験のデータでは、再狭窄、標的病変部血行再建術(target-lesion revascularization: TLR) および標的血管血行再建術(target-vessel revascularization: TVR) が10%以下に抑えられることが示され¹⁾、2003年の発売開始以降、爆発的に普及し、冠インターベンションの世界を一変させた。

しかし、2004年に McFadden らは、Cypher あるいは Taxus 留置から335日以上経過したのち、外科手術等により抗血小板療法を中止した数日

後にステント内血栓症が生じた4症例について『Lancet』に報告し²⁾、また病理学者である Virmani らによる血栓症に関する有害事象の報告があったが³⁾、一部で話題にはなったもののあまり省みられることはなく、現在までに600万人以上に DES が留置されてきた。だが、昨年来、DES の安全性に関する懸念がクローズアップされている。とくに晩期に生ずるステント内血栓症は、いったん生じた場合、死亡や Q 波心筋梗塞が50%以上生ずるため、たとえステント内血栓症の発生率が低くてもみすごすわけにはいかない臨床的に重要な問題である。

第一世代 DES に用いられている薬剤

Cypher に使用されている sirolimus はマクロライド系の抗菌薬として開発され、現在は主に米国、欧州で腎移植後の免疫抑制薬として使用されている。sirolimus は血管平滑筋細胞の細胞内受容体である FK506-binding protein 12 (FKBP12) に結合し、mammalian target of rapamycin (mTOR) 活性を阻害する。その結果、サイクリン依存性リン酸化酵素阻害を有する p27^{kip1} の分解を促進し、細胞周期を停止する働きをもつ。

さらに、sirolimus は p70 S6 リン酸化経路を不活化することが知られている。これらの作用によ

[Key words] ドラッグデリバリーシステム, 生体吸収性ナノ粒子, ナノテクノロジー, 次世代型薬剤溶出ステント, 電着コーティングテクノロジー

生体吸収性ナノ粒子がもたらす優れた細胞導入率、細胞内安定性と安全性

- ◆生体吸収性高分子ポリマー (PLGA) 製ナノ粒子：安全
- ◆独自の封入技術：水中エマルジョン溶媒法によって多くの水溶性・脂溶性の薬物/遺伝子を封入可能
- ◆細胞選択性：ナノ粒子のサイズによる選択的導入，表面機能修飾による選択性
- ◆細胞内 DDS：PLGA の分子量を変えることによって細胞内放出時間を制御可能

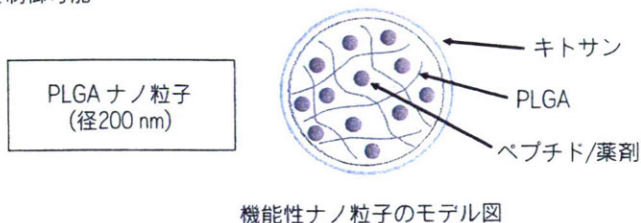


図1 多機能・生体吸収性 PLGA ナノ粒子の有する特徴

り、Cypher は新生内膜形成やステント内再狭窄を引き起こす平滑筋の増殖・遊走を抑制する。しかし、これらの有益な作用だけでなく、ステント留置後の内皮再生に必要な内皮細胞の増殖をも阻害する。PI3 キナーゼとその下流にある mTOR は組織因子の発現を抑制しているが、sirolimus は mTOR を阻害することによって抑制されていた組織因子の発現および膜上組織因子の活性が生ずる⁴⁾。

Taxus に使用されている paclitaxel は、イチイ類 (*Taxus brevifolia* など) から抽出した天然ジテルペノイドを精製したものであり、乳癌、肺癌などに対する抗癌薬として使用されている。再狭窄抑制の作用機序はチュープリンのベータサブユニットに結合し、微小管の重合を促進することにより、細胞の増殖を抑制する。paclitaxel の微小管の重合促進により細胞増殖抑制だけでなく、細胞の遊走、細胞内蛋白輸送なども阻害すると考えられている。さらに、c-Jun NH₂ キナーゼ (JNK) のリン酸化を促進し、組織因子の発現と膜上組織因子の活性化を促進する⁵⁾。このように、現在の DES に用いられている薬剤は、再狭窄を抑制する血管平滑筋細胞への作用と同時に再内皮化の遅延、血栓症を誘発する組織因子の発現亢進という重大な副作用をもつ、両刃の剣であるといえる。

第一世代 DES に用いられているポリマーに起因する障害

第一世代 DES の薬剤は上記の二種類であり、いずれも脂溶性が高い薬剤である。この高い脂溶性のため、ステントへのコーティングは従来のポリマーを用いたコーティングが可能であった。Cypher には sirolimus をステント表面に保持するためにメタクリル酸共重合体 (アクリル系樹脂) が、Taxus にはトリブロック共重合体のポリスチレン-イソブチレン-スチレンが、キャリアマトリックスとして使用されている。これらは生体非吸収性であるため、血管壁に永久に残存する。ポリマーの残存はフィブリンの沈着、アレルギー反応、炎症の惹起、慢性化さらには晩期ステント内血栓症の発症に寄与すると考えられている⁶⁾。

生体吸収性ナノ粒子の開発

以上のことから第一世代 DES に代わる、より効果的で安全性の高い次世代型 DES の開発が望まれている。すなわち、ステント内新生内膜形成を抑制し、内皮細胞の修復を遅延させない薬剤あるいは遺伝子を、生体吸収性ポリマーを用いてス

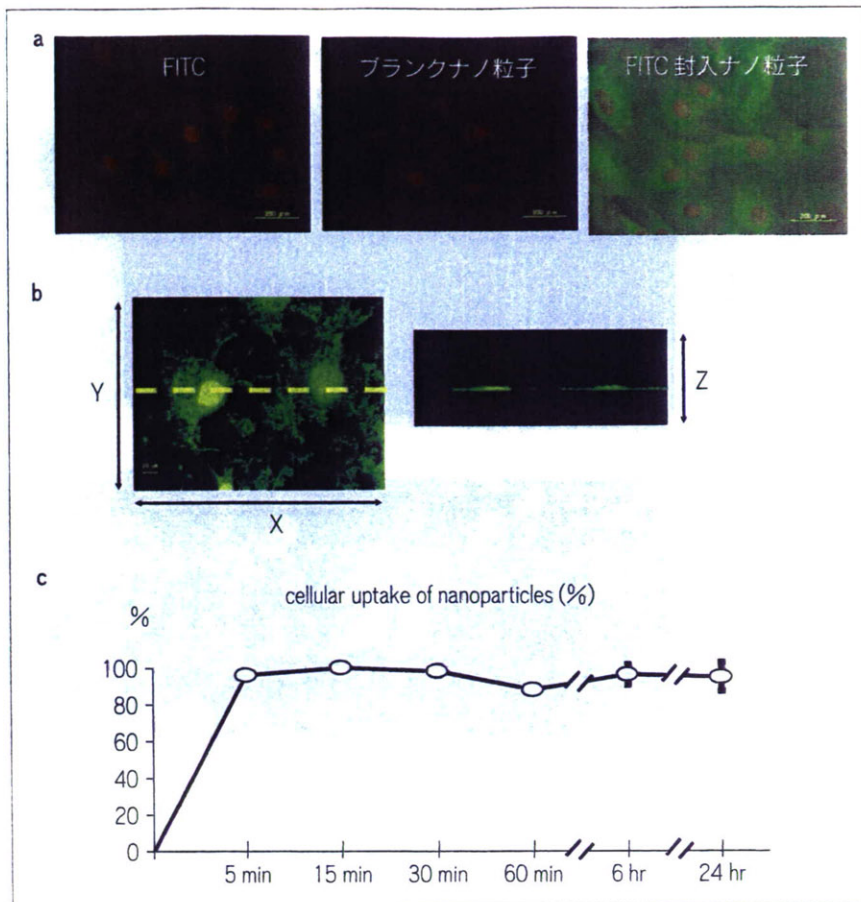


図2 培養ヒト冠動脈平滑筋細胞へのナノ粒子の取り込み

- a: ヒト冠動脈平滑筋細胞へ FITC のみ, ブランクナノ粒子, FITC 封入ナノ粒子を 1 時間インキュベートした. FITC 封入ナノ粒子をインキュベートした細胞のみ強い蛍光が認められた. FITC: 緑, 核: 赤.
- b: 共焦点レーザー顕微鏡で XY 方向および Y 軸方向から観察すると, ナノ粒子は核内および細胞質内に取り込まれたのが明らかになった. scale bar=10 μ m.
- c: FITC 封入ナノ粒子の取り込みを経時的に追跡すると, 短時間 (5 分) で多くの細胞に取り込まれ, 24 時間以上安定して停留した (各時間: $n=6\sim 8$).

テント表面へコーティングする技術を開発していく必要がある.

近年, われわれは生体吸収性, 生体適合性に優れた高分子である乳酸・グリコール酸共重合体 (co-poly-lactic acid/glycolic acid: PLGA) を, 「高分子球形晶析法⁷⁾」によりナノ粒子化するとともに, ペプチドや遺伝子プラスミドなどを封入するナノカプセル化技術を開発した. この方法の優れている点として脂溶性薬剤のみならず, 水溶性薬剤, ペプチドあるいは遺伝子 (核酸) の封入

も可能であることがあげられる. また, PLGA は生体吸収性縫合糸の材料として 30 年以上臨床で使用されており, さらに, PLGA マイクロ粒子によるリュープリン (酢酸リュープロレリン長期徐放型注射剤) の実績などからも, 生体内での安全性は保障されている.

さらに, PLGA ナノ粒子は, ドラッグデリバリーシステム (DDS) として, 薬物の酵素分解からの保護や薬物の放出制御などの通常の機能に加えて, 生体膜付着性による組織滞留性の向上,

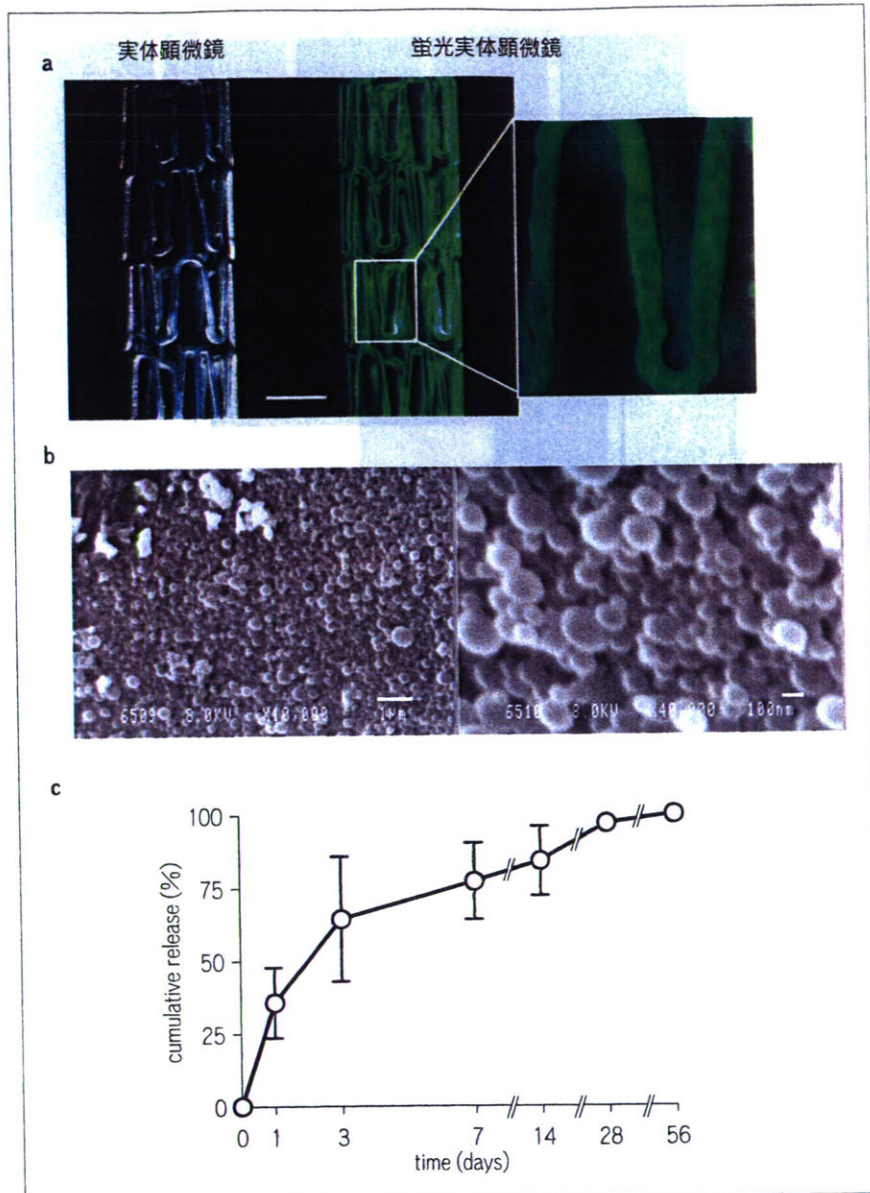


図3 電着コーティングテクノロジーによるナノ粒子溶出ステントの創製
a: 実体顕微鏡および蛍光実体顕微鏡による, FITC封入ナノ粒子コーティングステント写真. 均一にナノ粒子がコーティングされているのが認められる.
b: 走査型電子顕微鏡写真 (左: 弱拡大, scale bar=1 μm, 右: 強拡大, scale bar=100 nm).
c: ナノ粒子溶出ステントからの溶出速度の検討 (n=8).

それに起因する薬物の局所濃度の増大による薬物吸収の促進などの諸機能がすでに示されている(図1)⁷⁾.

実際, 蛍光色素 (FITC) を封入したナノ粒子の培養ヒト冠動脈血管平滑筋細胞への取り込みを観

察したところ, ナノ粒子はきわめて効率よく安定して培養細胞に取り込まれることが明らかになった(図2a). ナノ粒子に封入していない FITC では, 蛍光は検出されなかった. また, 共焦点レーザー顕微鏡で三次元的に観察したところ, 核およ

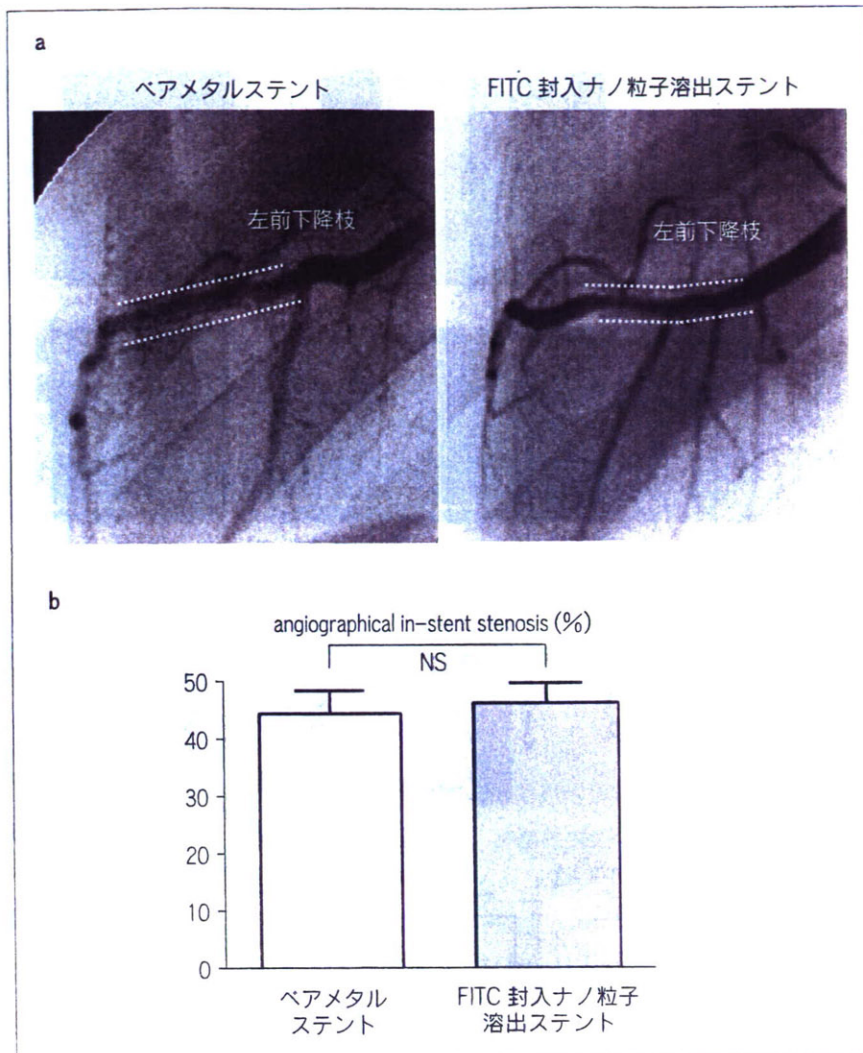


図4 血管造影と狭窄度

- a: ベアメタルステントおよびFITC封入ナノ粒子溶出ステントをブタ冠動脈に留置し、28日後の血管造影写真。ステントストラットを白線で強調した。
- b: ベアメタルおよびFITC封入ナノ粒子溶出ステントの再狭窄率。両群間で差は認められなかった（各群n=8）。

び細胞質内にナノ粒子が取り込まれていることが認められた（図2b）。経時的に観察すると、PLGAナノ粒子は60分以内に90%以上の細胞に取り込まれ、24時間以上にわたり細胞内に停留することが明らかになった（図2c）。

ステントへの電着コーティング

次に、このナノ粒子をステント表面にコーティングする技術開発を行った。ナノ粒子表面をキトサンで修飾することにより、ナノ粒子表面電化をプラスにチャージすることに成功したことから、電氣的にステント表面にコーティングするというアイデアに行き着いた。

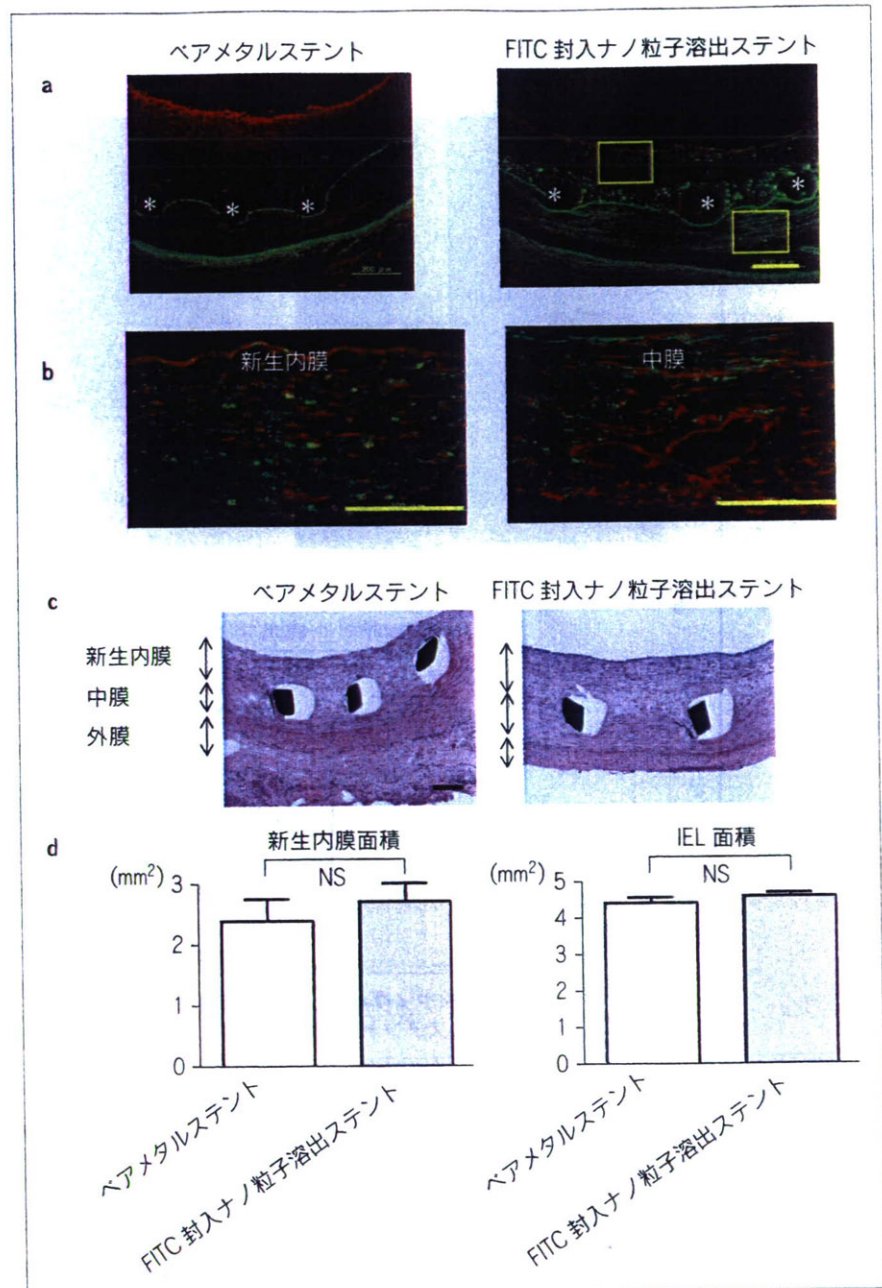


図5 FITC 封入ナノ粒子溶出ステント留置28日後における FITC の組織分布と病理解析結果

- a: ヘアメタルステントおよび FITC 封入ナノ粒子溶出ステント留置28日後のステント留置血管の横断像の蛍光顕微鏡写真。*: ステントストラット。scale bar = 100 μ m.
- b: a の写真で黄色く囲んだ部分の拡大像。新生内膜および中膜に FITC が認められた。
- c: ヘアメタルステント, および FITC 封入ナノ粒子溶出ステント留置28日後のステント留置血管の HE 染色病理標本。scale bar = 500 μ m.
- d: ヘアメタルステント, および FITC 封入ナノ粒子溶出ステント留置28日後の新生内膜面積および内弾性板 (IEL) 面積は, 両群間で差は認められなかった。
NS = not significant.

FITC 封入キトサン修飾 PLGA ナノ粒子 (0.25 wt%) 懸濁液を作製し、長さ15 mm ステンレス (SUS316L) 製マルチリンク様ステントをステント加工前の内径1.1 mm、外径1.3 mm のパイプに通し、陰極とした。そして、炭素棒が陽極、ステンレス製パイプが陰極となるように外部電源発生装置および電流計を直列に接続し、電流 5 mA 定電圧を維持するよう電圧を調整して10分間通電し、いわゆる電着コーティングテクノロジーにより、ステント表面にナノ粒子をコーティングした。コーティング後、ステントの表面を実体蛍光顕微鏡で観察すると、FITC 封入キトサン修飾ナノ粒子はステント表面に均一にコーティングされているのが認められた (図 3a)。さらに走査型電子顕微鏡によりナノ粒子コーティング後のステント表面を観察したところ、ステント表面にナノ粒子が均一にコーティングされており、粒子の形態的異常は認められなかった (図 3b)。また、通電時間を変えることにより、ステントへの搭載量を任意に調整することも可能であった。

ナノ粒子の溶出速度を測定するために、試験管内溶出試験を行った。FITC 封入キトサン修飾 PLGA ナノ粒子コーティングステントを、37°C の Tris-EDTA 緩衝液の擬似体液中に浸漬し、放出された FITC 封入キトサン修飾 PLGA ナノ粒子の蛍光強度を、蛍光マイクロプレートリーダーを用いて経時的に測定した。その結果、約45% のナノ粒子が早期 (24時間以内) に放出されたが、その後、一定量が長期 (28日間) にわたり溶出されることが明らかとなった (図 3c)。

ブタ冠動脈への FITC 封入 PLGA ナノ粒子の留置

実際にブタ冠動脈に FITC 封入 PLGA ナノ粒子コーティングステントを留置し、28日後に血管造影を行ったのち、剖検し組織内ナノ粒子の停留および病理学的な解析を行った。血管造影をしたところ、ベアメタルステントおよび FITC 封入 PLGA ナノ粒子コーティングステントでは狭窄

率は同程度であった (図 4)。また、血管を摘出しステント留置した血管の新生内膜を内腔側から実体蛍光顕微鏡で観察したところ、ステント周囲に強い蛍光が認められた。一方、ステント留置部位末梢には蛍光は認められなかった。

ステントストラットを慎重に外し、凍結切片を作製し蛍光顕微鏡で観察すると、ステントストラット周囲に強い蛍光が認められたほか (図 5a)、内膜直下、中膜にもナノ粒子に起因する蛍光が認められた (図 5b)。28日後の炎症指数は、ベアメタルステント、ナノ粒子コーティングステントでそれぞれ 1.53 ± 0.09 、 1.58 ± 0.16 であり、傷害指数は 1.84 ± 0.06 、 1.81 ± 0.03 であり、いずれも 2 群間に差は認められなかった。また、新生内膜の面積は両群間で同程度であり (図 5d)、ナノ粒子ステントに起因する傷害、炎症の亢進などはないことが明らかになった。

今後の展望

われわれは FITC 封入 PLGA ナノ粒子を作製し、このナノ粒子を均一にステント表面にカチオン電着コーティングする技術を開発した。ステントコーティングのプロセスにおいて、ナノ粒子の形態と機能は温存されていた。培養ヒト冠動脈平滑筋細胞およびブタ冠動脈モデルを用いて、ステント表面から放出されたナノ粒子がきわめて高率に血管壁細胞に導入され、しかも長時間 (28日間以上) 停留することを明らかにした。

また、われわれはすでに抗炎症作用、抗遊走作用をもつ遺伝子や血管平滑筋細胞に特異的に作用する分子標的薬、低分子薬剤のナノ粒子への封入に成功している。今後、このようなステント内再狭窄の病態を理解し、それに則した DDS 機能を有する次世代型 DES の開発を目指している。さらに、再狭窄治療のみならず、急性心筋梗塞や脳卒中を引き起こす不安定化プラークに対する有効性を評価していく予定である。

文 献

- 1) Babapulle MN, Eisenberg MJ: Coated stents for the prevention of restenosis: part I. *Circulation* 2002; **106**(21): 2734-2740
- 2) McFadden EP, Stabile E, Regar E et al: Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; **364**(9444): 1519-1521
- 3) Virmani R, Farb A, Guagliumi G et al: Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. *Coron Artery Dis* 2004; **15**(6): 313-318
- 4) Steffel J, Latini RA, Akhmedov A et al: Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation* 2005; **112**(13): 2002-2011
- 5) Luscher TF, Steffel J, Eberli FR et al: Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2007; **115**(8): 1051-1058
- 6) 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**(6): 701-705
- 7) Kawashima Y, Yamamoto H, Takeuchi H et al: Properties of a peptide containing DL-lactide/glycolide copolymer nanospheres prepared by novel emulsion solvent diffusion methods. *Eur J Pharm Biopharm* 1998; **45**(1): 41-48

大 次世代DESにめど

九

血管狭窄 防止治療 副作用抑制を確認

九州大学大学院医学研

究院の江頭徳輔准教授ら

ながる血管平滑筋増殖の

抑制や内皮再生、抗炎症、抗血栓など複数の作用を持つスタチン（還元酵素阻害薬）を使用。生体

吸収性高分子ポリマーの一種であるPLGAのナノ粒子にスタチンを封入し、インジェクションした。粒子はホソカワミクロンと共同で表面を荷重し

防止の効能は従来型DESと同程度、従来型で発生した血管内皮の再生阻害や炎症、血栓などが、いずれの副作用も見られな

かったという。

研究結果は福岡国際会議場（福岡市博多区）で28日に始まる「日本循環器学会総会・学術集会」で発表する。

九州大学大学院医学研究院の江頭徳輔准教授らのグループは、筒状の金属を挿入して血管が狭まるのを防ぐ薬剤溶出型ステント（DES）で、副作用を抑制する次世代DESの表面化にめどをつけた。ブタを使った実験で、現行DESの副作用である血管内皮の再生阻害や炎症、血栓などがないことを確認した。今後、サルで安全性確認の長期試験を行う。表面化は2013年ごろの見込み。表面化すればステント埋め込み後に抗血小板薬を服用するなどの長期手術が不要になる。

薬剤には動脈硬化につながる血管平滑筋増殖の抑制や内皮再生、抗炎症、抗血栓など複数の作用を持つスタチン（還元酵素阻害薬）を使用。生体

吸収性高分子ポリマーの一種であるPLGAのナノ粒子にスタチンを封入し、インジェクションした。粒子はホソカワミクロンと共同で表面を荷重し

防止の効能は従来型DESと同程度、従来型で発生した血管内皮の再生阻害や炎症、血栓などが、いずれの副作用も見られな

かったという。

研究結果は福岡国際会議場（福岡市博多区）で28日に始まる「日本循環器学会総会・学術集会」で発表する。

JVBMO The 15th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization
第15回 日本血管生物医学学会学術大会

- [トップページ](#)
- [会長挨拶](#)
- [学会のご案内](#)
- [プログラム](#)
- [日程表](#)
- [演題募集](#)
- [採択演題\(一般演題\)](#)
- [発表者・座長の皆様へ](#)
- [宿泊のご案内](#)
- [会場のご案内](#)
- [お問い合わせ](#)



2007年11月29日(木)・30日(金)
九州大学医学部 百年講堂
江頭健輔 九州大学大学院医学研究院循環器内科学分野准教授
 事務局 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 〒812-8582福岡市東区長見3-1-1
 TEL 092-642-5360 FAX 092-642-5374



運営事務局
 福岡市中央区天神1-9-17
 株式会社コングレ九州支社内
[Contact us お問い合わせ](#)

- What's New 最新情報**
- 12月3日 **第15回日本血管生物医学学会学術集会は多数の皆様のご参加をいただき、無事盛会にて終了しました。ご支援・ご協力いただきました皆様、誠にありがとうございました。**
 - 10月23日 **学会のご案内、発表者・座長の皆様へのページをアップしました。**
 - 10月15日 **採択演題(一般演題)のページをアップしました。**
 - 10月10日 **日程表のページをアップしました。プログラムのページを更新しました。**
 - 9月4日 **演題登録を締め切りました。**
 - 8月24日 **演題募集締切を延長しました。**
 - 7月26日 **宿泊のご案内・会場のご案内をアップしました。演題募集のご案内を開始しました。**
 - 7月3日 **ホームページをアップしました。**

JVBMO The 15th Annual Meeting of the Japanese Vascular Biology and Medicine Organization

第15回 日本血管生物医学学会学術大会

→ トップページ
→ 会長挨拶
→ 学会のご案内
→ プログラム
→ 日程表
→ 演題募集
→ 採択演題(一般演題)
→ 発表者・座長の皆様へ
→ 宿泊のご案内
→ 会場のご案内
→ お問い合わせ
→

運営事務局
 福岡市中央区天神1-9-17
 株式会社コングレ九州支社内
 Contact us お問い合わせ

会長挨拶

第15回 日本血管生物医学学会学術大会開催にあたって



第15回日本血管生物医学学会学術大会
 会長 江頭健輔

この度、第15回日本血管生物医学学会学術大会の会長を仰せつかり、大変光栄であると共に、その重責を如何に果たすかを苦慮しています。本学会は設立当初から異分野の研究者の国際交流の場として、情報発信基地として機能してきました。すなわち、血管医学・動脈硬化学だけでなく細胞生物学、腫瘍学、腎臓病学、血管発生再生学、生理学、生化学、薬理学、眼科学、代謝学などの異分野の研究者らが参加しています。このような状況を考慮し、今回の学術大会のテーマは「血管生物医学の将来像：基礎～臨床交流、異分野交流、国際交流」としました。これは、本学会が担うべき役割や社会の果たす貢献は何かと考える過程で、自然に思いついたものです。

異なる分野の基礎研究者と臨床研究者の交流により先端的研究成果を生みだし、イノベーションを創造することによって社会貢献や国際貢献を推進することが国策として推奨されています。例えば、血管内皮前駆細胞の同定と機能解析という基礎研究から治療的血管新生療法の臨床応用に至る臨床橋渡し研究は「基礎研究成果の臨床応用、社会貢献」の良いモデルであったと思います。しかし、臨床研究の成果から内皮前駆細胞が実際に内皮に分化して血管新生に貢献することは殆どないことが判明したことから、解決すべき課題が臨床から基礎に投げかけられたのではないかと感じております。血管発生再生学のしっかりした基礎研究を基盤にして治療的血管新生療法の開発を見直す必要があると感じています。本学会が、そのようなプラットフォームになることを期待しています。

プレナリーセッションとして「薬剤溶出ステント (DES) の陰から光を探る」を企画いたしました。ご承知のようにDESに用いられている薬はバクリタキセル (抗癌剤) やシロリムス (免疫抑制薬) です。より優れた血管保護作用を有する多数の薬剤・遺伝子が知られていたにも関わらず、何故この2剤が選ばれたのでしょうか？私から見ると不思議です。その理由の一つは、脂溶性が極めて強くステントコーティングに用いるポリマーとの相性が良いという点であったようです。また、生体残存性ポリマーが使われている点も科学的ではありません。生体残存性ポリマーが冠動脈血栓症に繋がる血管傷害を惹起する可能性は既に1996年にCirculation誌に掲載されました。DESによる冠動脈の遷延性炎症、内皮再生遅延などの副作用の懸念は2000年以降、病理学者からも剖検所見に基づいて発表されてきました。全くの私見ですがDESは「血管生物医学の基礎研究成果を基盤にして開発された医療機器」なのかどうかは疑問です。

しかし、このような研究者側から発信された心配は杞憂であるとして、インターベンションに関わる臨床医や企業からは顧みられませんでした。DESは、その劇的再狭窄防止効果を有することから、承認後数年間で600万人以上の患者に過剰使用されてきました。米国では冠動脈インターベンションの90%近くに使用されていました。昨年来、遅発性血栓症による死亡の増加の可能性がN Engl J Med等で大きく取り上げられ反省期に入ったといえます。また、安定狭心症の予後と医療費の調査から、冠動脈インターベンションの効果は内科的治療と同程度であることがN Engl J Med等に発表され注目されています。本セッションでは、その現状を臨床だけでなく基礎研究者にも認識していただいて解決策を探る機会にしたいと思います。血管生物医学の知識を基盤にしたより効果的であり、且つ安全な血管内医療システムの開発が期待されています。

また、本学会は米国心臓学会、韓国血管生物医学学会とも連携して国際交流の場を提供してきました。今回は、昨年の理事会での討論の意向を受けて国際交流企画を「アジアへ展開」してみました。すなわち、中国、台湾の血管生物医学の研究者を招聘し交流する場を設けました。さらに、欧米でラボを持つ独立した若手研究者を招聘し国際交流を促進したいと考えています。

学会ダイジェスト：第15回日本血管生物医学会学術集会
2007年11月29日～30日 福岡

2007. 11. 28

第15回日本血管生物医学会・学術集会プレビュー

異なる分野の研究者・臨床医が血管に関する知識を持ち寄り、議論する場に

会長の九大循環器内科学分野准教授・江頭健輔氏に聞く

聞き手；加藤 勇治＝日経メディカル別冊

関連ジャンル： 脳血管 心疾患 循環器

循環器内科、心臓血管外科、高血圧や脂質異常症、脳卒中から慢性腎不全、網膜症そして癌——関係する診療科を数えれば幾つにもなってしまうこれらのキーワードをつなぐのは「血管」。血管の研究・臨床にたずさわると異なる分野の基礎研究者から臨床医までが集結するのが日本血管生物医学会だ。11月29日、30日の2日間にわたり、福岡市の九大医学部百年講堂で第15回学術集会が開催される。学会長を務める九大循環器内科学分野准教授の江頭健輔氏（写真）に、今学会の意義を聞いた。



異なる分野の研究者、医師の方々にも参加していただきたいと話す江頭氏

—— 学術集会の開催が近づいてきましたが、今回の見所はどういったものでしょうか。

江頭 今回の学術集会のテーマは、「血管生物医学の将来像：基礎～臨床交流、異分野交流、国際交流」です。詳しくはホームページをご覧くださいと思いますが、血管生物医学会が担うべき役割を反映しています。

—— 担うべき役割とは？

江頭 プレナリーセッション「薬剤溶出ステント（DES）の陰から光を探る」という企画によく現れていると思っています。DESに使われている薬は、抗癌剤のパクリタキセルや免疫抑制剤のシロリムスです。これらの薬は既存のポリマーとの相性（脂溶性が強い）や平滑筋細胞増殖抑制作用が強いことから再狭窄リスク