2009/2008A

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21年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　江頭　健輔

平成22(2010)年5月

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 21 年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　江頭　健輔

平成 22（2010）年 5 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：新産業創出と我が国産業の競争力強化 ・・・・ 5

4.　本研究における国内外の研究状況、独創的な点と特色 ・・・・・ 6

5.　研究計画・方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7

6.　平成21年度の成果 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9

7.　考察と今後の展開 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

8.　健康危険情報 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

9.　研究発表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

10.　知的財産権の出願・登録状況 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12

III.　研究成果の刊行に関する一覧表 ・・・・・・・・・・・・・・ 13

IV.　研究成果の刊行物・別刷 ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16

【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　寄付講座・客員准教授
戸高　浩司　　九州大学病院　循環器内科・特任准教授
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
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　　ホソカワミクロン株式会社　美容科学研究所・所長
山田　英　　㈱アンジェスMG・社長
上田　恭義　　㈱カネカ・研究開発本部・所長
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　　㈱医薬分子設計研究所・社長

厚生労働科学研究費補助金
（医療機器開発推進　研究事業）

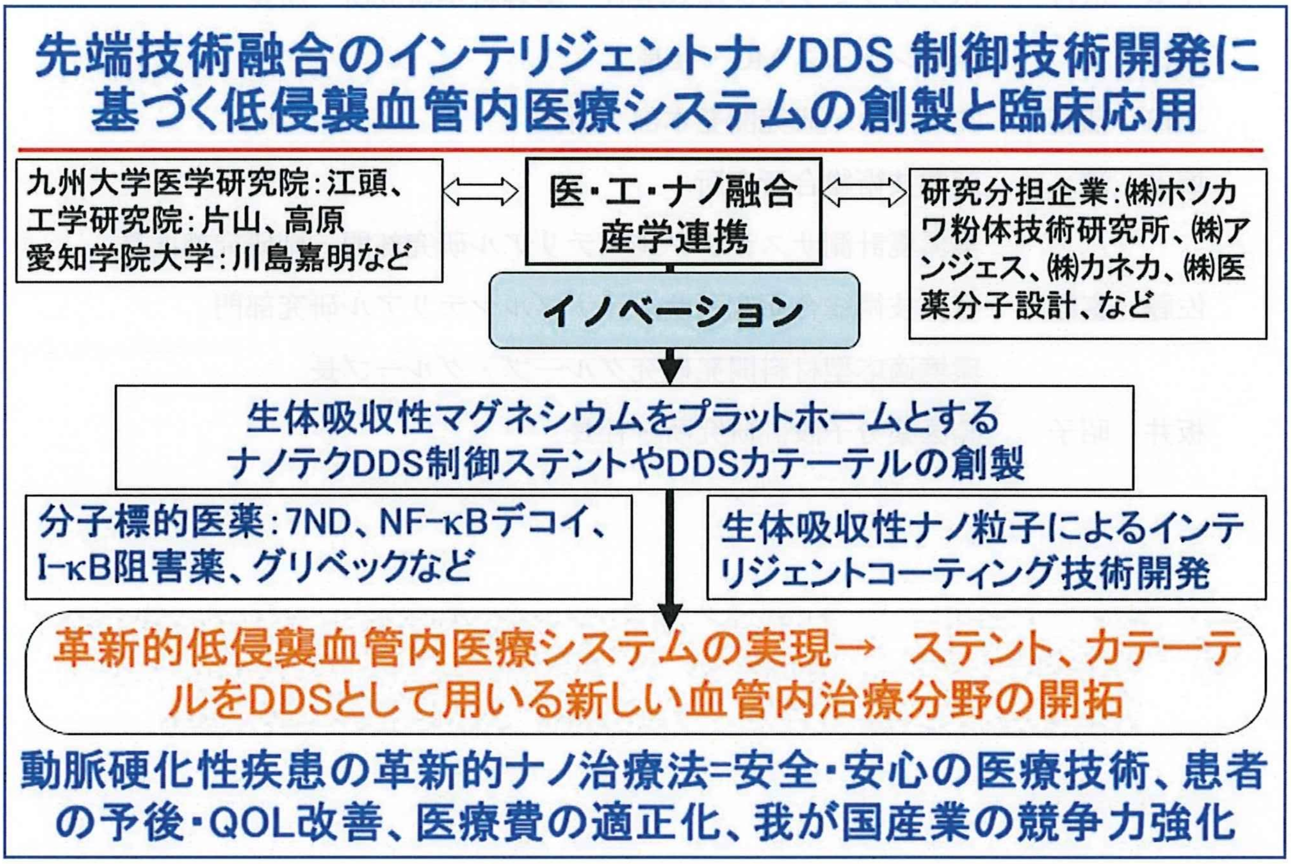
【総括・分担研究報告書】

「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よって国際競争力を有する低侵襲血管内医療システム（生体吸収性 Mg-Ca 合金ステント、生体吸収性ナノ DDS ステント、ナノ DDS カテーテル）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。

第一に、再狭窄の発生はかなり抑制するが、植え込み数年後に発生する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。その主因は、薬剤（sirolimus, paclitaxel, etc）あるいは生体非適合性ポリマーに起因する修復遅延反応（内皮再生不全、炎症、増殖など）と考えられている。血管内視鏡検査や病理解剖による臨床研究によって、内皮再生不全が遅発性血栓の重要な予知因子であることが示されている。そのため、抗血小板剤の長期投与が必須であり、いかなる理由であれ中止すると遅発性血栓症のリスクが格段に増加する。さらに重要なことは、心血管イベント（心筋梗塞、心臓死）の発生は抑制しないことである。

第二に、ステントそのものがステンレス製であることから「永久体内残存型」デバイスである。

第三に、コーティング技術が未熟であり水溶性の分子標的薬や低分子化合物、遺伝子プラスミド、人工核酸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、現行のDESは全て外国製であり完全に外国の技術に依存している点がある。最近テルモ社が上市したDESは、ステントプラットホームはテルモ社製であるがコーティングする技術・薬は外国製である。

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、日本の先進技術を活用して心血管イベントの減少をもたらす「世界標準」の低侵襲 血管内医療システム（生体吸収性Mg-Ca合金ステント、生体吸収性ナノ粒子DDSステント、ナノDDSカテーテル）の実用化が期待されている。

【目的】ナノ医療（特に医療機器開発）は将来性の高い有望分野であり、府省「連携プロジェクト」ならびに、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（生体吸収性 Mg-Ca 合金ステント、生体吸収性ナノ粒子 DDS ステント、ナノ DDS カテーテル）を創製し臨床応用することである（スーパー特区分担課題として採択）。

第一に、製造特許を有する国産の生体吸収性 Mg-Ca 合金ステントを用いて次世代ステントプラットホームを提案する。

第二に、独自に開発したコーティング技術によって生体吸収性ナノ粒子をコーティングし、生体吸収性ナノ粒子 DDS ステントを創出する。

第三に、ステントの適応とならない重症動脈硬化病変に対する間欠式パルスインフュージョン-ナノ DDS カテーテルを開発する。

これらの組み合わせによって、高効果・低副作用の低侵襲医療機器の研究開発を目指す。これによって、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。

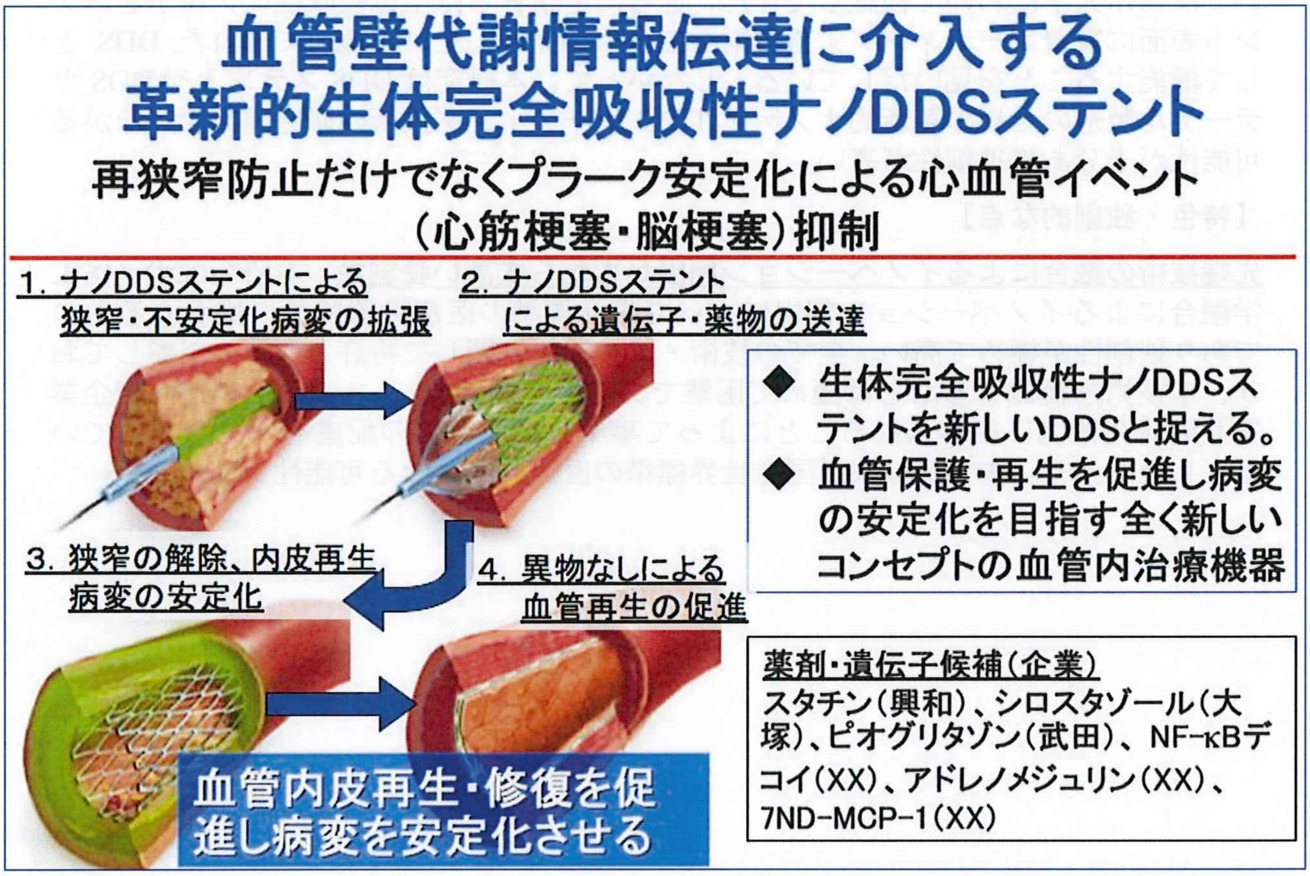
3. 期待される効果：新産業創出と我が国産業の競争力強化

ナノDDSに基づく革新的低侵襲ナノ医療の実現：ナノテク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、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。

国民・社会・経済への貢献：その結果、患者のQOL・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され、医療費の削減と適正化をもたらされるので厚生労働科学に対する貢献は十分ある。また、国際競争力を有するナノ医療の誕生によって、新しい医療産業がもたらされ我が国産業の競争力強化への貢献も大きい。具体的な経済効果は、本製品が事業化された場合、国内市場シェアを10%として年間約100億円、シェア50%として年間500億円）の売り上げとなる（直接額のみ、海外展開は含まず)。

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：本研究は先端技術融合による世界標準の低侵襲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・材料・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。

したがって、本製品は国際的競争力を有する日本発世界標準の医療機器となる可能性が高い。本研究課題は総合科学技術会議や厚生労働省のナノ医療研究開発などの国家的施策に良く整合するものであり優先順位の高い重要課題である。



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】

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ホームの開発においては欧州Biotronik社が先行している。同社は市販の工業用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 Mg-Ca 合金を用いることから、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 Mg-Ca 合金ステントが実用化されれば、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：

医療用だけでも異なる材料・形状・機能を有する多くのナノ粒子が提案されている。本研究開発に用いるナノ粒子は、1）生体吸収性ポリマーPLGA を材料とする粉体であり安定性がある、2）製造特許を有する、3）米国 FDA 基準を満たす製造プロセスに沿って製造される、等を特徴とする。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：本研究はナノ医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。

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。中野と的場がMg-Ca合金ステント作製、動物実験、病理組織学所見解析、効果と安全性評価を担当する。市来はナノ粒子コーティング、病理組織解析を担当する。川島はナノ粒子作製指導と品質管理を担当する。平成21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。Mg-Ca合金ステントは坂本、佐藤（独立法人 産業技術総合研究所）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-kB阻害薬は㈱アンジェスから供給される。ステントの形状設計は、㈱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、バルーンマウントは、医療機器メーカーに委託して作製する。

本研究事業は**先端医療開発特区（スーパー特区）**の分担課題として採択された。したがって、ナノメディシン研究事業の目標である日本発医療機器の実現が加速される。

【研究計画】

１．Mg-Ca 合金（難燃性 Mg）による生体吸収性ステントプラットホームの研究開発（平成 21 年度）

<u>１）細胞を用いた安全性の検討（担当　九州大学、カネカ）</u>：Mg-Ca 合金を粉末状にして、血管壁細胞（血管内皮、平滑筋、線維芽細胞など）に投与して安全性・毒性を検討する。培養細胞培地内でMg-Ca合金が分解する過程において血管壁細胞の細胞死、細胞増殖、遊走などを観察することで、Mg-Ca合金が直接細胞に与える影響を明らかにする。

<u>２）Mg-Ca 合金ステントの作製（担当　産業技術総合研究所、カネカ）</u>：Mg-Ca 合金を用いてステントを作製する。異なるCa含量のMg-Ca合金を作製することによって生体内吸収時間を制御し、３ヶ月、６ヶ月、１２ヶ月で吸収するステントをデザインする。

<u>３）動物での安全性および有効性の検討（担当　九州大学）</u>：Mg-Ca 合金はMgとCaから構成される。両者とも生体必須の元素であり、生体親和性が高い。体重 70kg のヒトの体内において、約 20 g のMg、約 10 g のCaが存在する。人体に用いるステントの重量は一個あたり約 15-20 mg と極めて少量であることから、人体に直接悪影響を及ぼす可能性は少ないと考えられる。

異なるCa含量のMg-Ca合金ステントをブタ冠動脈に植え込み、生体内吸収の動態を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３－１２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。

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 21 年度）

<u>１）生体吸収性高分子製ナノ粒子の作製</u>：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 製ナノ粒子を作製する。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（デコイ、siRNA

など)、分子標的薬（グリベック)、ピタバスタチン、ピオグリタゾン、シロスタゾール、etc をナノ粒子に封入する。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。

２）ナノ粒子のコーティング技術の研究開発：ナノ粒子をステント表面に能動的に電着コーティングする技術を確立している（特許公開)。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。

３）ナノ粒子 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ナノ粒子材料配分、コーティング法、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。

３．毒性・安全性試験（平成 21 年度）

実用化に向けて GLP 基準による安全性試験を 20 年度に開始した。21 年度中に安全性が明らかになると予測される。そうなれば、21 年度に GMP 基準でナノ粒子の製造を開始する。霊長類（カニクイザル）を用いて有効性・安全性試験を実施する。

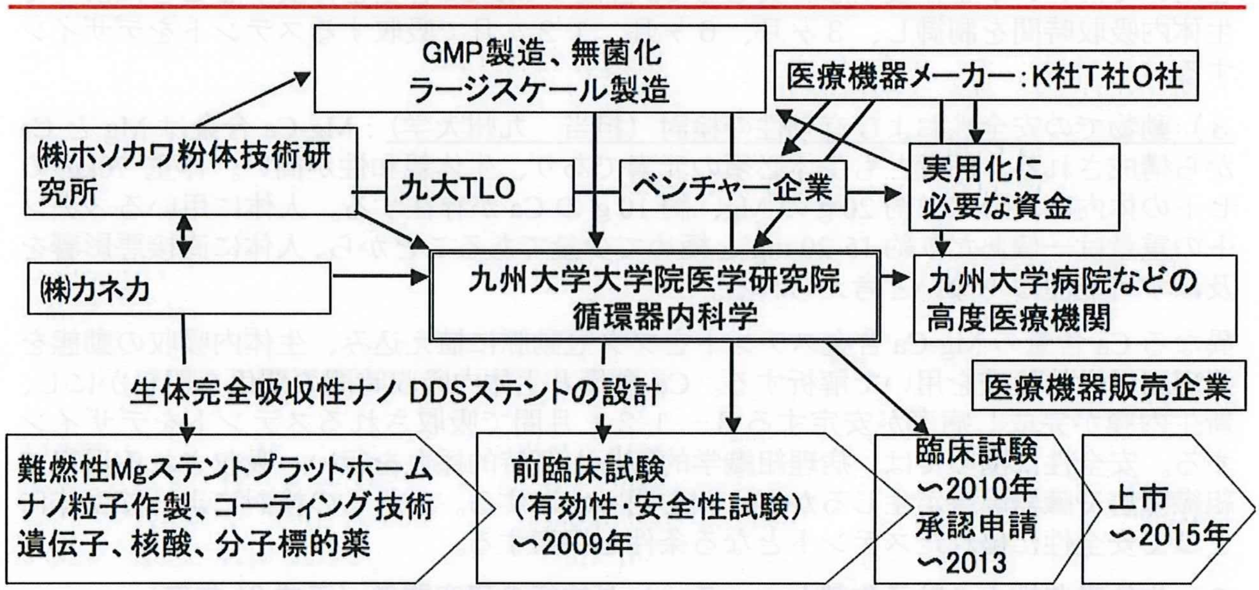
４．間欠式パルスインフュージョン DDS カテーテルの研究開発（平成 21 年度）

ナノ粒子を血管壁に送達できる DDS カテーテルの開発に成功した。このカテーテルは、その名称の通り物理的エネルギー（パルス）を追加することによって DDS 効率を格段に向上させることが出来る。このダブル DDS 技術の有効性試験を進める。

５．探索的臨床研究（平成 21 年度以降）

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（下図参照)。

事業化ロードマップ



本研究は、第3期科学技術基本計画「健康・福祉・機器・サービス」分野のアクションプラン「我が国の優れた材料・製造技術を生かした治療機器など次世代の医療機器の開発・実用化」に資するキーデバイスの実現にを目指す研究開発である。

6. 平成２１年度の成果

１. Mg-Ca 合金（難燃性 Mg）による生体吸収性ステントプラットホームの研究開発：

昨年度に引き続いて Mg-Ca 合金（難燃性 Mg）を用いてパイプ標本の作製、レーザーカット、バルーンマウントなどを進めた。Mg-Ca 合金ステントの製品化に向けてプロトタイプを作製することが出来た。その過程で、ある種の Mg-Ca 合金ステント製品においてはバルーン拡張時にステントストラッドが脆くなる現象が認められたので以下の検討も進めた。

即ち、パイプ標本のレーザーカットだけでなく、金属ワイヤー標本からステントを編み込みステント製品を作製した。これによって、上記の問題点を改善できた。

現在、ブタ冠動脈モデルやサル腸骨動脈モデルにおいて植え込み安全性を検討している。

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：

昨年度と同様に、従来のコーティング技術では困難であった水溶性の治療因子（分子標的薬などの低分子化合物、遺伝子プラスミド、デコイ・siRNA 等の人工核酸）を金属ステント表面にコーティングする技術の確認を行った。本研究によって、水溶性治療因子をナノ粒子に封入できること、その封入ナノ粒子を独自に開発した電着コーティング法によってステントにコーティングできること、を明らかにした。

次に、ナノ粒子コーティングステントからナノ粒子の溶出を検証し、2 段階の DDS（ステントからのナノ粒子の溶出、溶出したナノ粒子からの治療因子の溶出）が生じることを確認した。

上記成果は J Am Coll Cardiol: Cardiovascular Intervention 2009 に論文として掲載され、同時に米国心臓病学会の公式ホームページに Editor's Choice Article、Must Read Journal Article として本論文が取り上げられた。

血管内皮再生作用や抗炎症作用を有するスタチン封入ナノ粒子溶出ステントならびに分子標的薬（グリベック）封入ナノ粒子溶出ステントの有効性試験をブタ冠動脈モデルを用いて終了し、現在論文投稿中である。抗血栓薬（シロスタゾール）封入ナノ粒子溶出ステントの有効性試験を終了し、現在結果の解析中である。

スタチン封入ナノ粒子溶出ステントは現行の DES と同等のステント内狭窄抑制効果を有し、一方で DES の副作用（内皮再生不全、炎症、血栓（フィブリン沈着）etc）を防止する、ことが明らかとなった。搭載するスタチンの量はごく少量（20-30 μg）であり安全な低侵襲ナノ医療になる可能性が示唆される。現在、ステントメーカーとライセンス業務や実用化に向けた取り組みが進んでいる。

今後、抗炎症因子（NF-κB デコイ、7ND-MCP-1 ）封入ナノ粒子溶出ステントの有効性試験を予定している。

今後、血管内皮再生促進ならびに抗炎症・抗血栓・抗増殖等の組み合わせが「より効果的」で「より安全」な治療対策となるかどうかを明らかにしたい。これらの新技術の組み合わせによって、本研究成果を革新的次世代基盤技術としたい。

３. 安全性試験：

昨年度、霊長類（カニクイザル）を用いて短期（１ヶ月）有効性と安全性を明らかにした。今年度は試験計画に沿って、スタチン封入ナノ粒子溶出ステントの６ヶ月の長期試験を実施した。

４．ナノ粒子を血管病変部位に送達する間欠式パルスインフュージョンナノ粒子 DDS カテーテルの開発

本システムは、ナノ粒子製剤のナノ DDS 機能とパルスによる機械的 DDS の融合によるダブル DDS として機能する点が特徴である。後に述べるように、本システムを用いることによって、血管傷害後の血管壁にナノ粒子を効果的かつ安定して送達することが出来る。

今年度は、ウサギ腸骨動脈モデルにおいて実行可能性試験を行い、（1）投与直後には血管壁全体にナノ粒子が送達されていること、（2）14 日後にも血管壁（特に中膜平滑筋細胞）に停留すること、（3）血栓や傷害の亢進など安全性に関する懸念は認めなかったこと、などが明らかになった。

7. 考察と今後の展開

１．Mg-Ca 合金による生体吸収性ステントプラットホーム開発について：

今年度は製品化に向けての検討を行った。また、先端医療開発特区（スーパー特区）の制度を活用し、承認申請に必要な安全性試験の内容について以下のように相談した。

（１） 材料規格の特定化

（２） 材料評価（上記（１）を反映できる資料が必要）

（３） 非臨床試験（分解速度に合わせた材料の経時的な変化を示す資料）

（４） 非臨床試験（分解速度に合わせた製品の特性変化を示す資料）

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：

スタチン封入ナノ粒子溶出ステントの有効性は国内外のステントメーカーの注目を浴び、それらのステントメーカーとライセンス業務や実用化に向けた取り組みを進めている。

３．間欠式パルスインフュージョン-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：

今年度の実行可能性試験の成果を受けて、有効性試験を実施する。同時に、本カテーテルシステムの製品化に向けた取り組みを進める。既に、あるメーカーと商権の確認、製造設備の場所、流通のシステム、などについて交渉している。

４．先端医療開発特区（スーパー特区）の制度活用について：

薬事相談、承認審査の迅速化・質の向上など、規制当局である厚生労働省や独立行政法人医薬品医療機器総合機構のサポートを受け薬事相談などを行い、実用化を推進する。

５）まとめ：

これらの成績から、Mg-Ca 合金による生体吸収性ステントプラットホームや生体吸収性ナノ粒子溶出ステント、間欠式パルスインフュージョンナノ粒子 DDS カテーテルが「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先進技術である。

8. 健康危険情報

なし

9. 研究発表

1）国内　口頭発表：　6件

原著論文による発表：　1件

それ以外（レビュー等）の発表：　4件

2）国外　口頭発表：　2件

原著論文による発表：　5件

それ以外（レビュー等）の発表：　0件

10. 知的財産権の出願・登録状況

出願　0件

公開　0件

登録　0件

【研究成果の刊行に関する一覧表】

（1）学会誌発表

＜英文原著＞

1. Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga J, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K: Therapeutic Neovascularization by Nanotechnology-Mediated Cell-Selective Delivery of Pitavastatin into the Vascular Endothelium. ***Atheroscler Thromb Vasc Biol.*** 2009; 29: 796-801.

2. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K: Nanoparticle-Mediated Delivery of Nuclear Factor κ B Decoy Into Lungs Ameliorates Monocrotaline-Induced Pulmonary Arterial Hypertension. ***Hypertension.*** 2009; 53(5): 877-883.

3. Miyamoto K, Ninomiya K, Sonoda KH, Miyauchi Y, Hoshi H, Iwasaki R, Miyamoto H, Yoshida S, Sato Y, Morioka H, Chiba K, Egashira K, Suda T, Toyama Y, Miyamoto T: MCP-1 expressed by osteoclasts stimulates osteoclastogenesis in an autocrine/paracrine manner. ***Biochem Biophys Res Commun.*** 2009; 383(3): 373-377.

4. Kayama Y, Minamino T, Toko H, Sakamoto M, Shimizu I, Takahashi H, Okada S, Tateno K, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Yoshimura M, Egashira K, Aburatani H, Komuro I: Cardiac 12/15 lipoxygenase-induced inflammation is involved in heart failure. ***J Exp Med.*** 2009; 206(7): 1565-1574.

5. Oda S, Nagahama R, Nakano K, Matoba T, Kubo M, Sunagawa K, Tominaga R, Egashira K. Nanoparticle-Mediated Endothelial Cell-Selective Delivery of Pitavastatin Induces Functional Collateral Arteries (Therapeutic Arteriogenesis) in a Rabbit Model of Chronic Hindlimb Ischemia. ***J Vasc Surg.*** 2010 in press

＜和文原著＞

1. 久保満樹、江頭健輔：血管内皮細胞選択的ナノ DDS を基盤とするスタチン送達による低侵襲治療的血管新生療法の創製. 日本薬理学雑誌　社団法人日本薬理学会　2009；133(3)：139-143

（2）口頭発表

＜国内学会＞

1. 第7回京都 Cardio カンファレンス（平成21年4月7日、京都）江頭健輔：ナノテクノロジーによる動脈硬化プラーク破綻の治療（特別講演）

2. 第48回日本生体医工学会大会（平成21年4月25日、東京）江頭健輔：生体吸収性ナノ粒子DDSを基盤とする血管内医療（ステント、カテーテル）の研究開発（オーガナイズドセッション）

3. 遺伝子デリバリー研究会（平成21年7月9日、大阪）江頭健輔：生体吸収性ナノ粒子DDSを基盤とする血管内医療（ステント、カテーテル）の研究開発（シンポジウム）

4. 新産業を創る先端科学技術フォーラム２００９（平成21年10月22日、大阪）江頭健輔：血管内皮細胞選択的ナノDDS技術を基盤とする革新的ナノ医療の創製：新しい治療的血管新生療法の実用化を目指して

5. CCT2010（平成22年1月28日、兵庫）江頭健輔：Beyond Restenosis –New Approaches to Optimal Medical Therapy-（シンポジウム）

6. 平成21年度 厚生労働科学研究費研究成果等普及啓発事業 医療機器開発推進研究 ナノメディシン研究成果発表会（平成22年2月24日、東京）江頭健輔：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

＜国際学会＞

1. The Annual Scientific Meeting of Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis 2009 and The 9th Taipei International Vascular Molecular Biology Symposium(Sep 27, 2009, Taipei) Egashira K: Impact of Nanotechnology-based Drag Delivery on Treatment of Cardiovascular (Special Lecture)

2. Scientific Sessions 2009 of the American Heart Association （November 14-18, 2009, Orlando）Tsukie N, Egashira K, Nakano K, Matoba T, Sunagawa K: Pitavastatin incorporated nanoparticle-eluting stents attenuate in-stent stenosis without anti-healing effects induced by sirolimus-eluting stents (Cypher) in porcine coronary artery model

（3）出版物

＜総説＞

1. 的場哲哉、古賀純一郎、江頭健輔：アンジオテンシンIIによる炎症と内皮機能障害．医学のあゆみ　医歯薬出版株式会社　2009；228：439-445

2. 中野覚、江頭健輔：薬剤溶出ステントと遅発性血管症 ーDESの陰から光を探るー　：ナノDDSステントの創製と臨床応用 血管医学 メディカルレビュー社 2009；10(2)：71(179)-75(183)

3. 中野覚、江頭健輔：次世代型冠動脈ステント開発の現状と展望. Medical View Point 株式会社医事出版社　2009；30(6)：3

4. 的場哲哉、古賀純一郎、江頭健輔：プラーク破綻のナノ医療　分子血管病　先端医学者　2009；10(2)：54(162)-58(166)

＜新聞報道＞

なし

【研究成果の刊行物・別刷】

○をつけた論文の別刷あるいは資料を次のページ以降に添付します。

ナノDDSステントの創製と臨床応用

九州大学大学院医学研究院循環器内科学

中野 覚　江頭健輔
Kaku Nakano　Kensuke Egashira

SUMMARY

第一世代DES（Cypher® およびTAXUS®）使用後の重篤な副作用（遅発性血栓症による急性冠症候群発症）が明らかになり，その発生機序の解明も進んでいる．しかし，その解決策はいまだに不明である．我々は，第一世代DESの有する副作用のない安全・安心な生体吸収性ナノDDSステントの開発を進めており，本稿では，その概略について述べる．

はじめに

本連載『薬剤溶出ステントと遅発性血栓症～DESの陰から光を探る～』を通して，改めて現在，臨床で用いられている第一世代薬剤溶出ステント（drug eluting stent；DES）シロリムス溶出ステントCypher®およびパクリタキセル溶出ステント（Taxus®）のステント留置後の劇的な再狭窄抑制効果という光の面と，その陰としての副作用（遅発性血栓症，冠攣縮など）があることが明らかにされた．その機序には，主として内皮細胞の再生遅延（anti-healing effects）が関わっている．DES使用後の遅発性血栓症の頻度は高くないが，いったん発症すれば，殆どの症例が急性冠症候群（急性心筋梗塞症，心臓死）に至ることから臨床的意義は大きい．また，抗血小板薬投与をいつまで継続しなくてはいけないかについても結論が出ていない．このことは，DES使用後の遅発性血栓症は単に冠インターベンションに携わる臨床医だけの問題ではなく，その患者の診療を担当するかかりつけ医や患者の外科手術を担当する外科医など，多くの診療科にまたがる問題であることを意味する．従って，この点はDES使用後の患者の診療に関わる多部門の医療スタッフに知らせるべきであろう．

また，本連載にて三井記念病院の田辺健吾先生（本誌2008年11月号掲載）から紹介された，現在治験中（CEマーク取得済み）の第二世代DES，Endeavor®（Medtronic），XIENCE™ V（Abbot），Nobori®（Terumo）においてもCypher®と同様のOlimus系薬剤（それぞれゾタロリムス：zotarolimus，エバロリムス：everolimus，バイオリムス：biolimus A9）が使用されていることから，DES使用後の内皮細胞の再生遅延（anti-healing effects）と遅発性血栓症は継続して問題となる可能性がある．抗血小板薬の長期内服をしなくて良いかどうか，結論は出ていない．

本稿では，本連載を纏めるにあたり，我々のグループが長年にわたり蓄積してきた血管生物医学，動脈硬化・ステント内再狭窄発生機序の視点からDESを構成する3つの素材，すなわち薬剤，ポリマー，ステントプラットフォーム，全てに対して改良・改善し，現

KEY WORDS
■薬剤溶出ステント
■遅発性ステント内血栓症
■ナノテクノロジー
■Drug Delivery System（DDS）