

20111023A

## 厚生労働科学研究費補助金

### 医療機器開発推進研究事業

ナノ DDS と脈波衝撃投与 DDS カテーテルの融合による低侵襲かつ  
安全安心な血管内ナノ治療システムの実用化と臨床試験  
(H23-医療機器-一般-003)

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江頭 健輔

平成24(2012)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

ナノ DDS と脈波衝撃投与 DDS カテーテルの融合による低侵襲かつ  
安全安心な血管内ナノ治療システムの実用化と臨床試験  
(H23-医療機器-一般-003)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江頭 健輔

平成 24 (2012) 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	4
3.	期待される効果	6
4.	独創的な点と特色	7
5.	研究計画・方法	8
6.	平成23年度の成果	11
7.	考察と今後の展開	12
8.	健康危険情報	13
9.	研究発表	13
10.	知的財産権の出願・登録状況	13
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	14
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 循環器病先端医療研究開発学・教授

## ※分担研究者：

中野 覚 九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学・准教授

的場 哲哉 九州大学病院 循環器内科・講師

中西 洋一 九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授  
高度先端医療センター長（橋渡し拠点長）

桑原 良宇 興和株式会社 医薬事業部 製品戦略部・部長

辻本 広行 ホソカワミクロン株式会社 マテリアル事業本部  
製薬・美容科学研究センター長

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】

ナノ DDS と脈波衝撃投与 DDS カテーテルの融合による低侵襲かつ  
安全安心な血管内ナノ治療システムの実用化と臨床試験

(H23-医療機器-一般-003)

主任研究者 江頭 健輔

(九州大学大学院医学研究院 循環器病先端医療研究開発学 教授)

### 1. 研究の要約 (概要)

#### 【必要性・背景】

- 動脈硬化性疾患は患者の生活の質の低下と予後の悪化をもたらす重大疾患であり、日本の国民病といえる。動脈硬化性狭窄に対するカテーテル治療の現場では、(1) 薬剤溶出ステント (DES) 使用後の安全性の懸念 (遅発性ステント内血栓症) と患者の負担増加、(2) より重症の動脈硬化性狭窄病変に対する新たな治療法の開発、が重要な未解決の問題 (unmet needs) である。
- 申請者らはナノ工医薬学融合技術に基づいて生体吸収性ナノ粒子を用いたドラッグデリバリーシステム (DDS) を開発した (国際特許公開・審査中)。その成果を基盤にして、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の安全性試験を実施し、GMP製造を開始した。24年度には末梢血管疾患を対象とした臨床試験を九州大学臨床橋渡し拠点において実施する予定である。
- 申請者らは、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤は再狭窄に対する安心安全の治療薬になりうると考え、その効果を最大化するために脈波衝撃投与 DDS カテーテルを開発した。

#### 【目的】

本研究の目的は、カテーテル治療 (バルーン、ステント、DES) 後の再狭窄に対する脈波衝撃投与 DDS カテーテルによるピタバスタチン封入ナノ粒子製剤投与の有効性を明らかにし、本システムの実用化のための臨床試験を行い Proof of Concept (POC) を獲得することである。

#### 【独創性、特色など】

- 本システムはナノ DDS と機械的 DDS の融合によって DDS 効果を最大化したデバイスであり、独創性が高い。
- ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤化技術の知的財産 (特許) は充分配慮されている。
- 本研究は、先端医療開発スーパー特区の研究課題であり、九州大学に設備された分子イメージングシステムを活用することから、格段に優れた成果が期待できる。

#### 【研究計画・方法】

ナノ工医薬学融合研究 (ナノ DDS とカテーテル DDS の融合技術のイノベーション) を基盤とする再狭窄に対する血管内治療システムの臨床応用に向け、産学官連携体制を構築して、①ピタバ NP の薬効薬理試験、脈波衝撃投与 DDS カテーテルの設計、②ピタバ NP の最適化の研究開発と安全性試験、③ピタバ NP 製剤の設計・開発、④ピタバ NP を用いた探索的臨床試験、を推進する。

平成 25 年度以降に九州大学橋渡し拠点 (高度先端医療センター) と先端医療開発スーパー特区の枠組みを活用して First in Man 臨床試験を実施する。

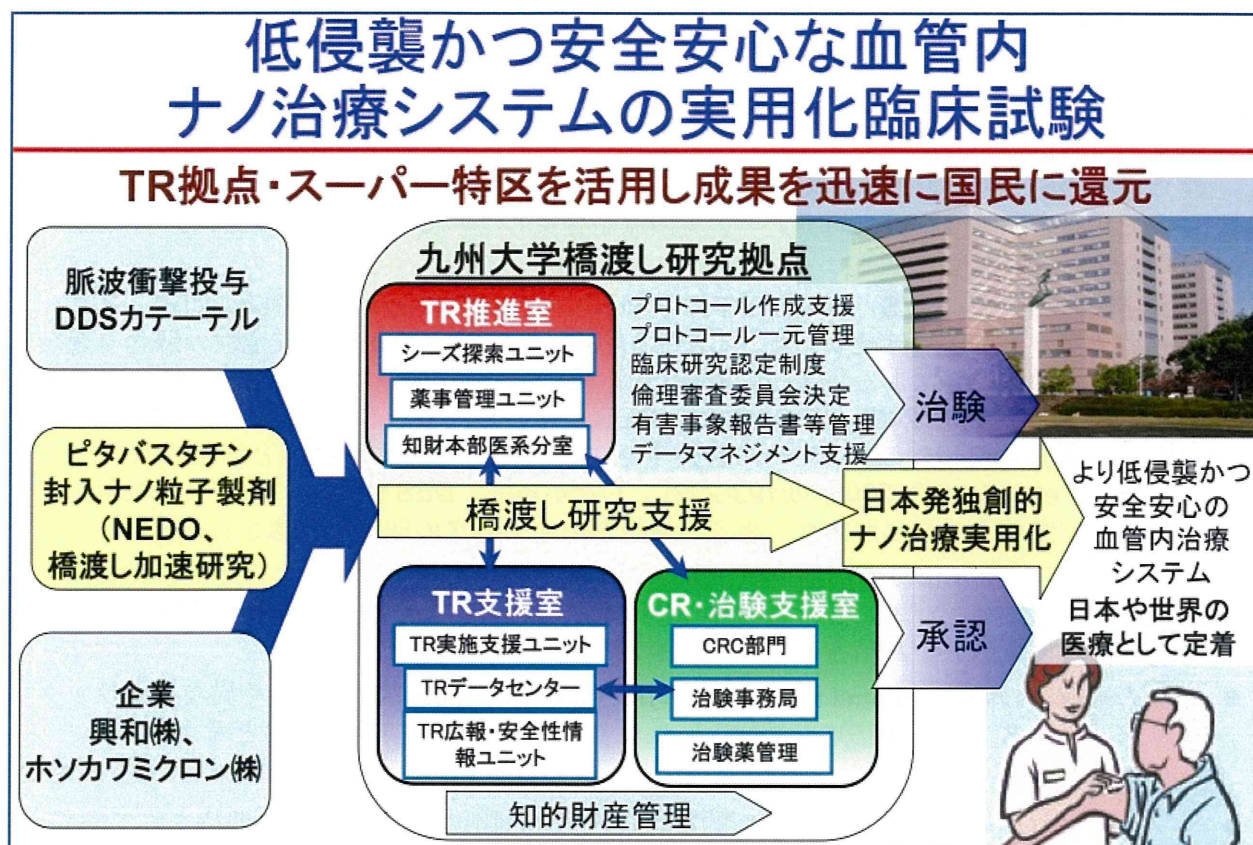


図1 事業化ロードマップ

## 2. 研究の必要性ならびに目的

### 【必要性・背景】

- 我が国は未曾有の超高齢化社会に向かって世界の先頭を走り、動脈硬化性疾患（心筋梗塞、脳卒中、末梢動脈疾患 *etc*）が増加し、患者の生活の質の低下をもたらし、更に、死因と寝たきりの原因の主たる比率を占めている。動脈硬化性狭窄の治療としてバルーンやステントで狭窄を拡張する経皮的カテーテル治療が普及している（日本：年間 20 万例、世界：200 万例以上実施）。
- 薬剤溶出ステント（DES）が 2000 年に登場し、カテーテル治療の未解決の問題（アキレス腱）であった再狭窄は減少した。しかし、2006 年、DES 使用後の安全性の懸念（遅発性ステント内血栓症による急性心筋梗塞・心臓死）が重要な問題となっている（*Shuchman M. NEJM 2006; 355:1949*）。その主因は、DES に用いられている薬剤（免疫抑制剤あるいは抗がん剤）、或いは、ポリマーに起因する内皮再生遅延による血栓と考えられている（*Joner M et al. JACC. 2006;48:193-202*）。したがって、DES 使用後には抗血小板薬を長期継続して服用する必要があり、患者の負担と出血リスクの増加が懸念されている。
- さらに、カテーテル治療の現場では、DES の治療適応にもならない、より重症の動脈硬化性狭窄病変（細径、びまん性、分枝部 *etc*）は多い。このような重症病変の治療は、DES を含む現行のカテーテル治療の改良では困難である。
- 上記の未解決の問題（*unmet needs*）を解決するためには、DES とは全く異なるドラッグデリバリーシステム（DDS）を基盤とした低侵襲医療の研究開発が必要と考えられる。

### 【これまでの成果】

- ナノテクノロジーは、日本発の革新的次世代医療の創出の「切り札」と期待されており、ナノ DDS を活用した日本発の革新的な医薬品・医療機器開発は「新成長戦略 2009」のライフイノベーションによる健康大国戦略の優先施策であり、日本発世界標準医療につながる可能性がある。
- この観点から、申請者らはナノ医工薬学融合技術に基づいて生体吸収性ナノ粒子を用いたドラッグデリバリーシステム（DDS）を開発した（*Circulation 2008, JACC 2009*、特許登録）。さらに、スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）の血管保護作用に注目して研究し、ピタバスタチンがもっとも強力な血管保護作用を有することを見いだした。
- その成果を基盤にして、ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の GLP 基準安全性試験を完了し、GMP 製造を完了した。平成 24 年、6 月に末梢血管疾患（重症虚血肢）を対象とした臨床治験を九州大学臨床橋渡し拠点において実施する。

### 【目的】

本研究の目的は、臨床橋渡し研究によってカテーテル治療（バルーン、ステント、DES）後の再狭窄に対する脈波衝撃投与 DDS カテーテルシステムによるピタバスタチン封入ナノ粒子製剤投与の有効性を明らかにし、本低侵襲デバイスの実用化のための臨床試験を行い Proof of Concept (POC) を獲得することである。

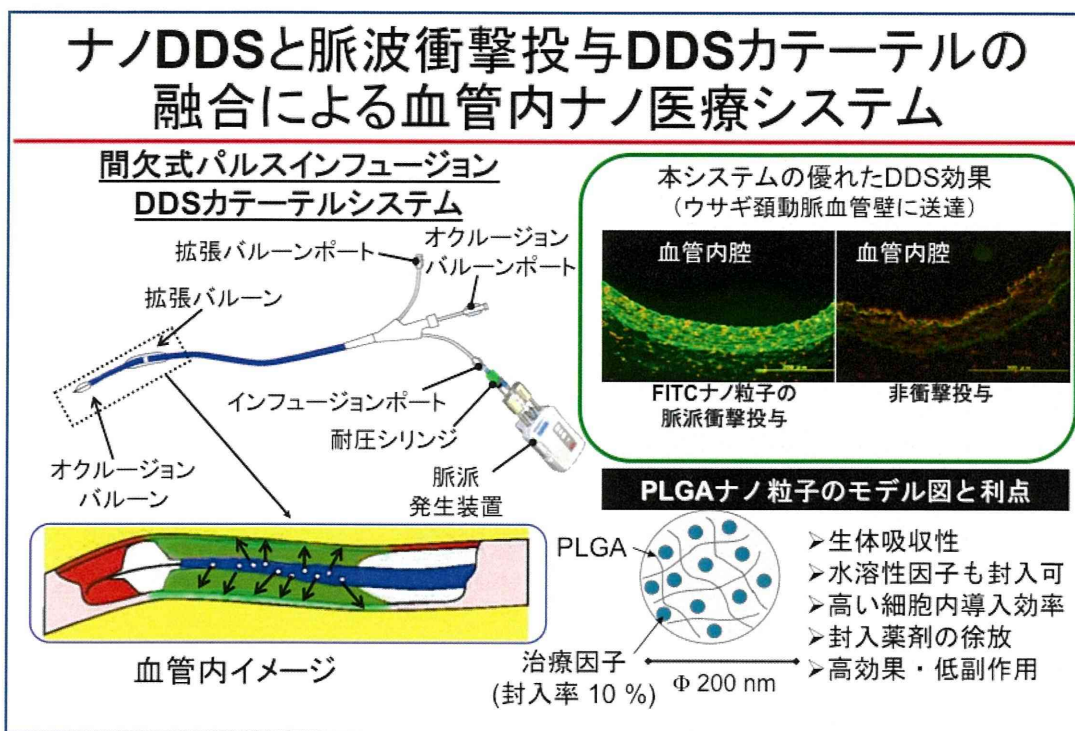


図2 複合型医療デバイス（脈波衝撃投与 DDS カテーテルとナノ DDS の融合）の開発



### 3. 期待される効果

#### (1) 【期待される成果（新産業創出と我が国産業の競争力強化など）】

##### 安心安全の革新的低侵襲吸入ナノ医療の実現：

本デバイス+ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤によってピタバスタチンの効率的送達が可能になれば、バルーンやステント、DESによるカテーテル治療後の再狭窄に対する日本発の革新的低侵襲ナノ治療が創出される点で臨床的意義は大きい。

また、現行のカテーテル治療の適応とならない重症病変（細径、びまん性、分枝部 *etc*）の治療が可能（適応が拡大し殆どの病変が治療可能になる）になれば、その臨床的意義はさらに大きくなる。

特に、DESによる安全性の懸念が払拭され、かつ、抗血小板薬の長期投与の必要性が無くなることから、安心安全の治療システムが実現できる。

将来、分子イメージング技術の発達によって、不安定プラークの診断が可能となり心筋梗塞発症リスクが予測できるようになれば、本システムによって不安定プラークの治療が可能となる可能性がある。

##### 国民・社会への貢献：

生活の質や予後を改善する高効果・低侵襲医療が達成できる。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、我が国の産業の競争力強化への貢献も極めて大きい。

#### (2) 【行政への貢献】

本研究は日本発独創的な先端医療を創出することに焦点を絞ったナノ医工薬学融合研究であるだけでなく、適切な日本企業の参加によって推進される産官学連携による研究開発である。既に述べてきたように独創的なデバイスとナノ粒子製剤の融合による安心安全の革新的低侵襲ナノ医療が実現できる。

新成長戦略 2010 のライフイノベーションによる健康大国戦略に沿った研究開発であり重要性は極めて高い。新産業の創出がもたらされることから、厚生労働科学に対する貢献は充分大きい。

#### 4. 独創的な点と特色

【独創性、特色など】

- 本システムはナノDDSと機械的DDSの融合を基盤とする**ダブルDDS**によってナノ粒子の血管内投与によるDDS効果を最大化した融合医療デバイスであり、独創性が高い。
- 本研究で用いるピタバスタチン封入ナノ製剤化技術の知的財産は充分配慮されており（国際特許公開済、審査中）、他の研究者らが模倣することは困難である。
- 本研究は、先端医療開発スーパー特区の研究課題であり、九州大学に設備された分子イメージングシステム（256列 Brilliance™ iCT、超音波診断装置VEVO2100、血管造影装置、分子標的造影剤nanotracker：下図参照）を活用して、分子細胞病態の解析とナノ治療の効果を評価できるので、格段に優れた成果が期待できる。

#### (2) 【行政への貢献】

本研究は日本発独創的な先端医療を創出することに焦点を絞ったナノ医工薬学融合研究であるだけでなく、適切な日本企業の参加によって推進される産官学連携による研究開発である。既に述べてきたように独創的なデバイスとナノ粒子製剤の融合による安心安全の革新的低侵襲ナノ医療が実現できる。

新成長戦略 2010 のライフイノベーションによる健康大国戦略に沿った研究開発であり重要性は極めて高い。新産業の創出がもたらされることから、厚生労働科学に対する貢献は充分大きい。

### 先端医療開発スーパー特区（九州大学）

ナノ医工薬融合学などに基づく革新的技術の研究開発を  
加速するために「先端医療開発特区」を創設し、  
最先端の再生医療、医薬品・医療機器の開発・実用化を促進する。

*0.27second × 1000mA × 256slice Helical*  
**Brilliance iCT**



大動物専用256列CT  
血管造影装置

### 動物用の高精細／分子イメージング



マウス血管イメージ



造影剤によるイメージ





マウス全身  
CTイメージ



**高精細超音波検査機器 Vevo2100**  
(VisualSonic社)

- ・空間分解能30μm
- ・ナノバブル造影剤による分子イメージング

**小動物用高精度CT FX3200**  
(Gamma Medica-Ideas社)

- ・空間分解能25μm
- ・ナノ粒子化造影剤による機能的イメージング

## 5. 研究計画・方法

### 【実用化を目指した研究開発体制】

江頭が総括する。再狭窄に対するピタバスタチン封入ナノ粒子製剤（ピタバ NP）の実用化のために以下の4課題を推進する：

- ①ピタバ NP の薬効薬理試験、脈波衝撃投与 DDS カテーテルの設計（九州大学が担当）
- ②ピタバ NP の最適化の研究開発と安全性試験（主に興和が担当）
- ③ピタバ NP 製剤の設計・開発（主に興和、ホソカワが担当）
- ④ピタバ NP を用いた探索的臨床試験（主に九州大学橋渡し拠点で実施する）

- 研究代表者の江頭は本研究開発の基盤技術を開発し、再狭窄モデルにおける有効性を明らかにした（特許登録）。
- 本研究開発を遅滞なく進めるために適切な企業と連携した。興和(株)はピタバスタチン内服製剤（リバロ錠）の研究開発・販売の実績があり、ピタバスタチンに関する豊富な情報・経験を持つことから、ピタバ NP 製剤の設計・開発及び安全性試験を担当する。
- ホソカワミクロン(株)（以下、ホソカワとする）は、ピタバ NP の製造技術を有するため、ピタバ NP に必要なナノ粒子の設計を担当する。
- 臨床研究は文科省の橋渡し拠点機関である九州大学病院高度先端医療センターで行う。そのセンター長（中西）が分担研究者として、倫理審査・臨床試験計画立案・薬事・試験物製造や管理などの業務を支援する。
- 承認申請に用いるデータマネジメントなどは九州大学の高度先端医療センター内のレギュラトリーサイエンスの専門家が担当し実用化を支援する。医薬品医療機器総合機構 (PMDA)と情報交換し迅速に承認が得られるようにする。

### 【研究開発項目ごとの全体計画と年次計画】

#### 1. ピタバ NP の最適化の研究開発・薬効薬理試験

##### 1) 薬効発現に最適なナノ粒子の作製（平成 23～25 年度：九州大学、ホソカワ）

ピタバ NP の粒子径や含有率を調整し、動脈硬化血管組織での薬効発現に最適なナノ粒子を作製する。

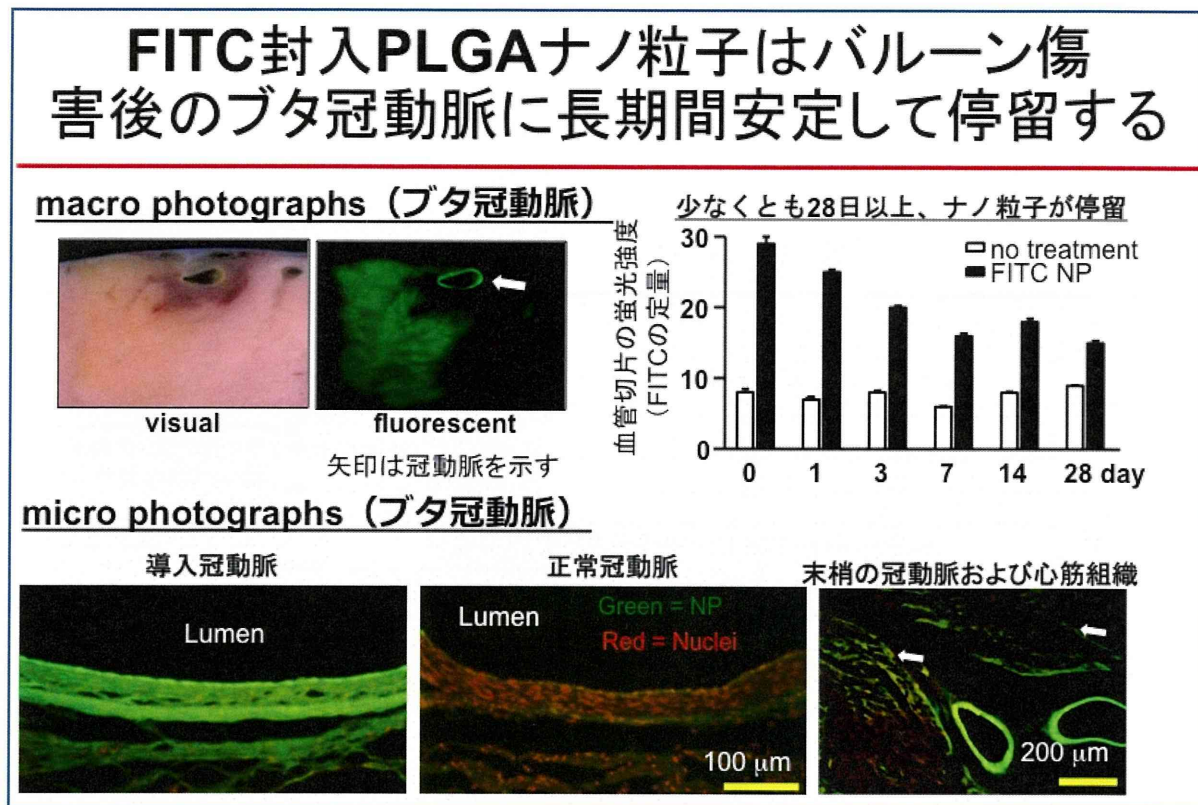
##### 2) ピタバ NP の脈波衝撃投与 DDS カテーテル投与による薬効薬理試験（平成 23～25 年度：九州大学）

主にブタ冠動脈バルーン傷害モデル、ならびにステント留置モデルに対して各種用量のピタバスタチン及びピタバ NP の血管内投与の有効性を検証する。また、DES 留置後の血管修復不全に対するピタバ NP の有効性を検証する。用法用量探索を行い、ピタバ NP の臨床の用法用量を推定する。

耐圧性に優れたパルス発生装置の開発は完了している。ブタ冠動脈モデルはヒトと類似していることから、臨床への橋渡し研究の POC study には適切なモデルである（**Nakano K et al. JACC:2009**）。

申請者らは予備的研究において、脈波衝撃投与 DDS カテーテルを用いて FITC 封入ナノ粒子をバルーン傷害後ブタ冠動脈に投与するとナノ粒子が血管壁および心筋組織に効率的に送達されることを明らかにしている（図 3）。

図3 複合型医療デバイス（脈波衝撃投与 DDS カテーテルとナノ DDS の融合）の効果



## 2. ピタバ NP の安全性試験（平成 23 年度：興和）

GLP 下にてピタバ NP の血管内投与による安全性試験（ラット、マウス、イヌ、サル）を実施する。

## 3. ピタバ NP 製剤の設計・開発

### 1) 処方検討（平成 23～24 年度：興和）

ピタバ NP と賦形剤との配合変化試験を行い、最も適切な賦形剤を選択する。

### 2) ピタバ NP 製剤の製造（平成 22～23 年度：興和）

探索的臨床研究用のピタバ NP 製剤の GMP 製造を行う。

## 4. 探索的臨床試験（平成 25-26 年度：九州大学橋渡し拠点）

### 1) First in man (FIM)臨床試験プロトコルの作成・承認（24 年度：九州大学）

ピタバ NP の基礎における優れた有効性と安全性を確認した後、橋渡し拠点（高度先端医療センター）の支援を得て臨床試験プロトコルを作成する。

### 2) 臨床試験の実施（25-26 年度：九州大学）

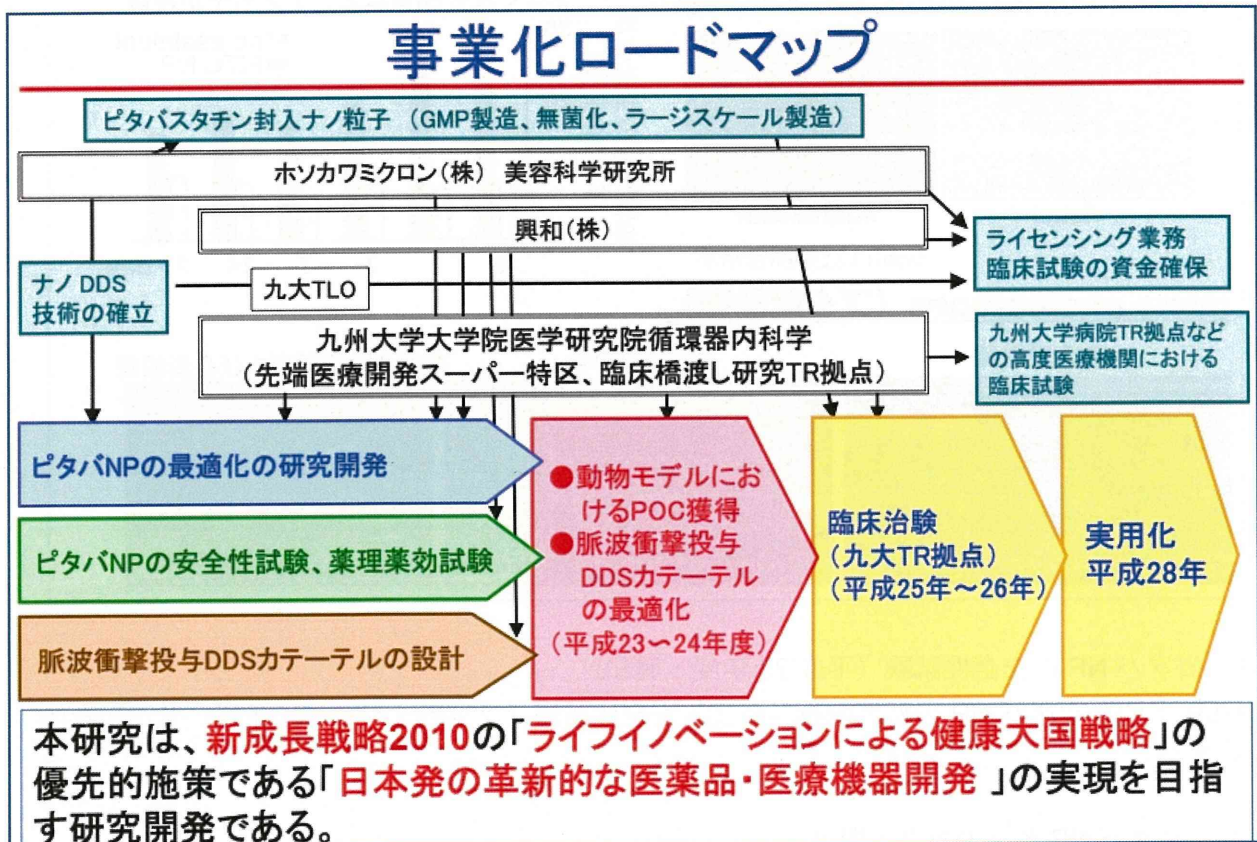
橋渡し拠点（高度先端医療センター）の支援の下に、倫理委員会などの審査機関の承認を得て、九州大学病院循環器内科において探索的橋渡し臨床試験（phase I/IIb 試験, 用量設定試験）を実施する。

九州大学臨床橋渡し拠点において、モニタリング・監査・データマネジメント等を含めた研究体制や、安全性及び倫理的妥当性を確保する体制は整備されている。

臨床試験の前に医薬品医療機器総合機構(PMDA)と情報交換し迅速に承認が得られるようにする。



図4 事業化ロードマップ



## 6. 平成23年度の成果

### 【研究結果の概要】

薬理薬効試験で有効性が得られただけで無く、特許の登録、治験薬 GMP 製造、安全性試験の成果に基づく「薬事戦略相談」の実施、を進めることが出来た。

### 【実用化を目指した研究開発体制の進捗】

#### 1. 分担研究者の変更：

- ピタバ NP 製剤の設計に関する開発は完了したことから、分担研究者からホソカワミクロン(株)を外す予定である。
- 承認申請に向けた実務を担当させるために、PMDA 審査官の経験を持ち、レギュラトリーサイエンスの専門家である戸高を新たに分担研究者に迎える予定である。

#### 2. 特許（スタチン封入ナノ粒子含有医薬組成物）の権利化の進捗：

日本特許の登録、アメリカ特許登録、EU その他は審査中

#### 3. 医薬品医療機器総合機構(PMDA)との情報交換：

PMDA が行う「薬事戦略相談」を実施した。安全性試験の結果を報告し、ピタバ NP 製剤の Phase I 試験のデザインについて相談した。24 年度第 1 四半期に開始する重症虚血肢を対象とする臨床治験の初期 4 症例の成果を踏まえて Phase I 試験を実施するよう指導された。

### 【研究開発項目ごとの全体計画と年次計画の進捗】

#### 1. ピタバ NP の最適化の研究開発・薬効薬理試験

薬効発現に最適なナノ粒子の作製に成功した。ピタバ NP の脈波衝撃投与 DDS カテーテル投与による薬効薬理試験をブタ冠動脈バルーン傷害モデルにおいて実施し、ピタバ NP の有効性を明らかにした。

#### 2. ピタバ NP の安全性試験

GLP 下にてピタバ NP の血管内投与による安全性試験を実施した。

#### 3. ピタバ NP 製剤の設計・開発

ピタバ NP 製剤の製造：臨床治験用のピタバ NP 製剤の治験薬 GMP 製造を行った。24 年度に同治験薬を九大病院に搬入する予定である。

#### 4. 探索的臨床試験

##### 1) 医薬品医療機器総合機構(PMDA)との情報交換

PMDA が行う「薬事戦略相談（第一回）」を実施した。安全性試験の結果を報告し、ピタバ NP 製剤の Phase I 試験のデザインについて相談した。24 年度に第二回相談を実施し、Phase I 試験のデザインを確定する。

##### 2) First in man (FIM)臨床試験プロトコルの作成・承認

上記「薬事戦略相談」の結果に基づいて、Phase I 臨床試験プロトコル（単回静脈内投与）を作成した。複数回投与のプロトコル作製は 24 年度に行う。

## 7. 考察と今後の展開

23 年度の研究によって薬理薬効試験で有効性が得られただけでなく、特許の登録、治験薬 GMP 製造、安全性試験の成果に基づく「薬事戦略相談」の実施、を進めることが出来た。

これらの成果を基盤にして、24 年度は以下の試験を実施し、実用化に向けた取り組みを確実に進める。

- 薬理薬効試験：ブタ冠動脈ステント留置モデル
- 薬事戦略相談による Phase I 臨床治験のプロトコル確定と臨床治験の実施
- 九州大学病院橋渡し研究拠点とスーパー特区の制度を利用して Phase II 試験のプロトコルデザインの検討

## 8. 健康危険情報

なし

## 9. 研究発表

- 1) 国内 口頭発表： 3件  
原著論文による発表： 0件  
それ以外（レビュー等）の発表： 3件
- 2) 国外 口頭発表： 4件  
原著論文による発表： 2件  
それ以外（レビュー等）の発表： 1件

## 10. 知的財産権の出願・登録状況

出願 0件

公開 0件

登録 1件：スタチン封入ナノ粒子含有医薬組成物

日本特許登録 アメリカ特許登録 欧州 etc 審査中



## 【研究成果の刊行に関する一覧表】

## (1) 学会誌など発表

## &lt; 英文原著 &gt;

1. Saito S, Nakayama T, Hashimoto N, Miyata Y, Egashira K, Nakao N, Nishiwaki S, Hasegawa M, Hasegawa Y, Naoe T: Mesenchymal stem cells stably transduced with a dominant-negative inhibitor of CCL2 greatly attenuate bleomycin-induced lung damage. *Am J Pathol.* 2011; 179(3): 1088-1094.
2. Masuda S, Nakano K, Funakoshi K, Zhao G, Meng W, Kimura S, Matoba T, Miyagawa M, Iwata E, Sunagawa K, Egashira K: Imatinib Mesylate-Incorporated Nanoparticle-Eluting Stent Attenuates In-Stent Neointimal Formation in Porcine Coronary Arteries. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18(12): 1043-1053.

## &lt; Reviews &gt;

1. Matoba T, Egashira K: Anti-inflammatory gene therapy for cardiovascular disease. *Curr Gene Ther.* 2011; 11(6): 442-446.

## (2) 口頭発表

## &lt; 国内学会 &gt;

1. 財団法人テルモ科学技術振興財団 特定研究助成成果報告会（平成 23 年 9 月 7 日、神奈川）江頭健輔：我が国発 世界標準の生体完全吸収性ナノテク DDS ステンツの開発
2. The 12th Vascular and Brain Conference 21 世紀における血管病治療の新展開（平成 23 年 9 月 30 日、大阪）江頭健輔：ナノテクノロジーを基盤とする新しい治療的血管新生療法と心筋保護— 日本初の独創的なナノ治療の実用化を目指して—（KEYNOTE LECTURE）
3. 第 2 回 Strategy and Treatment For Cardiovascular Disease（平成 24 年 2 月 25 日、岡山）江頭健輔：「ナノテクノロジー」を基盤とする新しい PCI デバイス、治療的血管新生と心筋梗塞治療— 日本初の独創的医療機器・医薬品の開発を目指して—（特別講演）

## &lt; 国際学会 &gt;

1. Advances in the Lipidic Control in High risk patients: from A to Z (May 13-14, 2011, Barcelona) Egashira K: New evidences: Phase IV trials and ongoing & future studies with pitavastatin (Invited lecture)

2. The 9th Japan-Korea Joint Symposium on Vascular Biology (August 24-26, 2011, Busan) Egashira K: Impact of nanotechnology-based endothelial cell-selective delivery of pitavastatin for therapeutic arteriogenesis in critical limb ischemia (Symposium)
3. The Second Pacific Symposium on Vascular Biology (October 30-November 2, 2011, Jeju Island) Egashira K: Nanotechnology-based endothelial cell selective DDS for therapeutic neovascularization (Invited lecture)
4. XVI International Symposium on Atherosclerosis (March 25-29, 2012, Sydney) Egashira K: Impact of nanotechnology-based endothelial cell-selective delivery of pitavastatin for therapeutic angiogenesis in critical limb ischemia (Invited lecture)

### (3) 出版物

#### <総説>

1. 香月俊輔、的場哲哉、中野覚、古賀純一郎、江頭健輔：特集 炎症・免疫からみた心血管病 不安定プラークと炎症. 循環器内科 科学評論社 2011 ; 69(6) : 547-552
2. 中野覚、江頭健輔：「血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術」を活用した低侵襲ナノ医療の開発. 臨床評価 臨床評価刊行会 2011 ; 39(2) : 300-304

#### <著書>

1. 江頭健輔、的場哲哉：ナノテクノロジー 血管生物医学事典 血管生物医学会 2011 ; 435-436

#### <新聞報道>

2011年08月01日 「ナノ DDS 技術による革新的低侵襲治療的血管新生療法の橋渡し研究」について、24年度に医師主導型治験を開始する旨の記事が日本経済新聞に掲載された。

## 【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。

## Original Article

# Imatinib Mesylate-Incorporated Nanoparticle-Eluting Stent Attenuates In-Stent Neointimal Formation in Porcine Coronary Arteries

Seigo Masuda<sup>1</sup>, Kaku Nakano<sup>1</sup>, Kouta Funakoshi<sup>1</sup>, Gang Zhao<sup>2</sup>, Wei Meng<sup>2</sup>, Satoshi Kimura<sup>3</sup>, Tetsuya Matoba<sup>1</sup>, Miho Miyagawa<sup>1</sup>, Eiko Iwata<sup>1</sup>, Kenji Sunagawa<sup>1</sup> and Kensuke Egashira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, 6th People's Hospital, Shanghai Jiatong University, Shanghai, China

<sup>3</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

**Aim:** The use of currently marketed drug-eluting stents (DES) presents safety concerns, including an increased risk for late thrombosis in the range of 0.6% per year in patients, including acute coronary syndrome, which is thought to result from delayed endothelial healing effects. A new DES system targeting vascular smooth muscle cells without adverse effects on endothelial cells is therefore needed. Platelet-derived growth factor (PDGF) plays a central role in the pathogenesis of restenosis; therefore, we hypothesized that imatinib mesylate (PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor) encapsulated bioabsorbable polymeric nanoparticle (NP)-eluting stent attenuates in-stent neointima formation.

**Methods:** Effects of imatinib-incorporated NP-eluting stent on neointima formation and endothelial healing were examined in a pig coronary artery stent model. Effects of imatinib-NP were also examined in cultured cells.

**Results:** In a cultured cell study, imatinib-NP attenuated the proliferation of vascular smooth muscle cells associated with inhibition of the target molecule (phosphorylation of PDGF receptor- $\beta$ ), but showed no effect on endothelial proliferation. In a pig coronary artery stent model, imatinib-NP-eluting stent markedly attenuated in-stent neointima formation and stenosis by approximately 50% as assessed by angiographic, histopathological, and intravascular ultrasound imaging analyses. Imatinib-NP-eluting stent also attenuated MAP kinase activity, but did not affect inflammation and re-endothelialization.

**Conclusion:** These data suggest that suppression of neointima formation by a imatinib-NP-eluting stent holds promise as a molecular-targeting NP delivery system for preventing in-stent restenosis.

*J Atheroscler Thromb, 2011; 18:1043-1053.*

**Key words;** Nanotechnology, Drug delivery system, Restenosis, Stents, Smooth muscle cells

## Introduction

Although polymer-coated drug-eluting stents (DES) can reduce restenosis and target-vessel revascularization to rates below 10% by its anti-proliferative

effects on vascular smooth muscle cells (VSMC), increased risk of late in-stent thrombosis resulting in acute coronary syndrome (unstable angina, acute myocardial infarction and death) after the use of DES devices has become a major safety concern<sup>1-3</sup>. These adverse effects are thought to result mainly from delayed healing effects of the drugs or polymers on endothelial cells leading to impaired arterial healing processes (impaired endothelial regeneration, excessive inflammation, proliferation and fibrin deposition)<sup>4-6</sup>. Cell-specific molecular targeting against VSMC proliferation without negative effects on endothelial cells,

Address for correspondence: Kensuke Egashira, Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

E-mail: egashira@cardiol.med.kyushu-u.ac.jp

Received: January 20, 2011

Accepted for publication: July 1, 2011