

201128009B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための低侵襲かつ
安全安心な吸入ナノ医療の実用化臨床試験
(H21-難治-一般-220)

平成21年度～平成23年度 総合研究報告書

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

難治性疾患克服 研究事業

重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための低侵襲かつ
安全安心な吸入ナノ医療の実用化臨床試験
(H21-難治-一般-220)

平成 21 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

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.	総合研究報告書	
	研究の要約（概要）	2
A.	研究目的	4
B.	研究方法	5
C.	研究結果	7
D.	考察	10
E.	結論	11
	健康危険情報	12
	研究発表	12
	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	19

【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

砂川 賢二 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学・教授

中西 洋一 九州大学大学院医学研究院 呼吸器内科学・教授

戸高 浩司 九州大学病院 循環器内科・特任准教授

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・センター長

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患克服 研究事業)

【総合研究報告書】

「重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための低侵襲かつ
安全安心な吸入ナノ医療の実用化臨床試験」(H21-難治-一般-220)

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)

研究の要約 (概要)

【研究の目的・必要性・背景】

重症肺高血圧症は生活の質 (QOL) の悪化をもたらす予後不良の特定疾患であり、生命予後と生活の質を改善する安全安心の低侵襲治療法の実用化が期待されている。

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吸入ドラッグデリバリーシステム (DDS) を開発した (特許国際公開)。この日本発の独創的な“吸入ナノ DDS” 技術は、低侵襲かつ安全安心の吸入ナノ医療になると期待される。

申請者らはスタチンの肺血管保護作用に注目して研究し、ピタバスタチンが最も強力な血管保護作用を有することを見出した。また、ピタバスタチン封入 PLGA ナノ粒子製剤 (NK-104-NP) の気管内投与によって、重症肺高血圧症モデルや急性肺傷害モデルでの病態が著明に改善した (国内特許登録、米国特許登録、EU その他審査中、Egashira K et al. *Hypertension*. 2011)。

本研究の目的は、NK-104-NP を開発し、重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための低侵襲かつ安全安心な吸入ナノ医療を創出し、実用化のための臨床試験を行うことである。

【研究計画・方法】

重症肺高血圧症に対する NK-104-NP の臨床応用に向け、①最適化の研究開発、②安全性試験、③吸入製剤の設計・開発、④探索的臨床試験、を推進した。また、3年計画であり3年目に九州大学橋渡し拠点 (高度先端医療センター) 及び先端医療開発特区 (スーパー特区) の枠組みを活用して First in man 臨床試験を計画した (図 1)。

【結果と考察】

肺組織での薬効発現に最適な NK-104-NP、吸入投与に最適な粒子径に複合化した NK-104-NP 吸入製剤を作製し、各種肺高血圧症モデル動物における NK-104-NP 気管内投与の薬効確認、GLP 基準による 28 日間の NK-104-NP 静脈内及び気管内反復投与毒性試験等を実施した。また、医師主導治験の開始について、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の薬事戦略相談の事前面談を実施した。本研究成果により、まず NK-104-NP の静脈内投与による臨床開発が可能であり、重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための低侵襲かつ安全安心な吸入ナノ医療を実用化するための Proof of Concept (POC) 取得に

向けての First in man 試験開始の準備は整ったと考えられる。これを進めると共に、当初の目的である、更に低侵襲な肺高血圧症の吸入ナノ医療の実現と、将来的な他疾患への適応拡大を目指し、NK-104-NP 吸入製剤の最適化を進める。

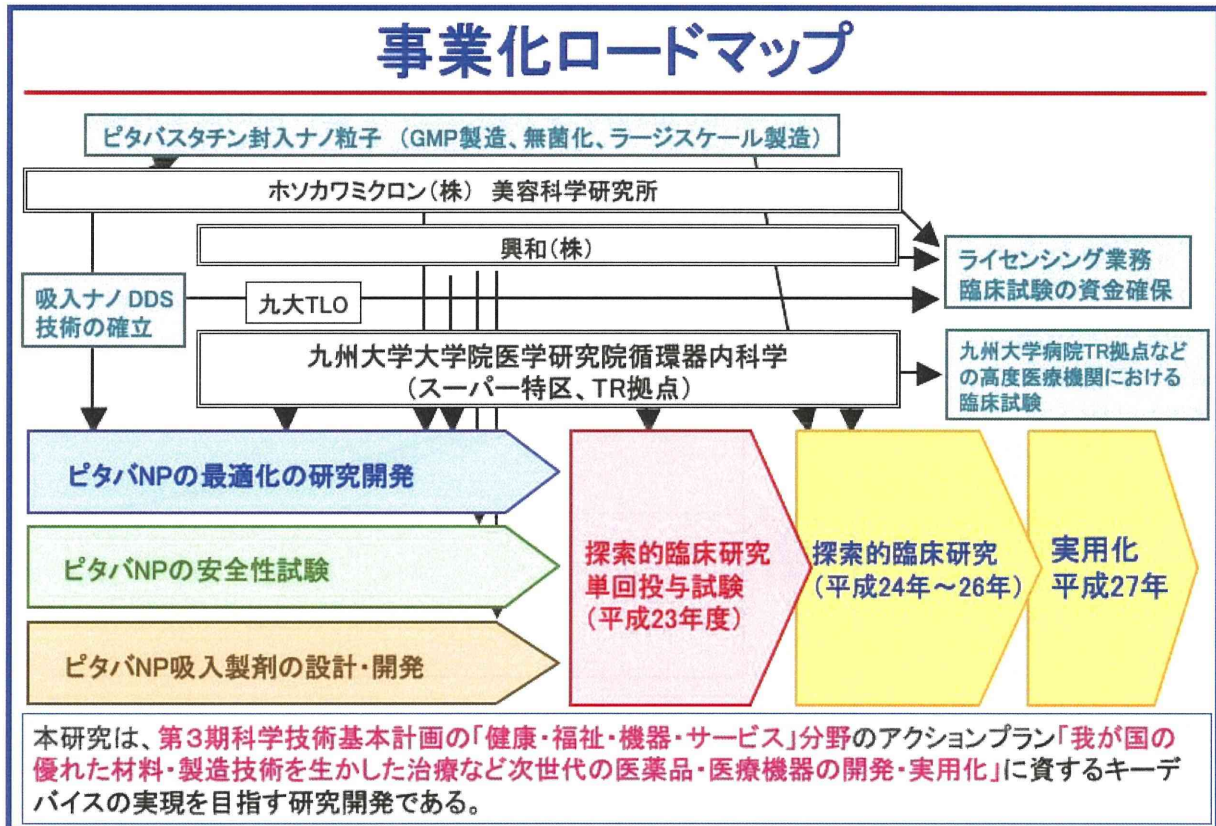


図1 事業化ロードマップ

A. 研究目的

【必要性・背景】重症肺高血圧症は QOL の悪化をもたらす極めて予後不良な特定疾患である。近年、プロスタサイクリン製剤の持続静注療法によって生命予後が大幅に改善されたものの、未だ5年生存率は50%程度である。また、中心静脈カテーテルの留置の必要性、それによる感染のリスク、持続注入用ポンプの携帯の必要性等が、患者の QOL 低下の原因となっている。重症肺高血圧症は細肺動脈の過剰増殖、炎症、収縮、血栓症等を主病変とし、二次的に肺胞・気道の障害を生じる。また、進行性の肺血管抵抗増加による肺動脈圧の上昇、右心不全を呈する。ホスホジエステラーゼV阻害薬、エンドセリン受容体拮抗薬等の新しい治療法も導入されているが、いずれも血管拡張作用を主作用とする姑息的治療薬であり、その有効性は限定的である

(図2、McLaughlin VV et al. *Circulation*. 2009)。現在、肺動脈病変の進行を阻止または改善することで、肺血管抵抗を改善する、より効果的かつ低侵襲で安全安心な治療薬が求められている。

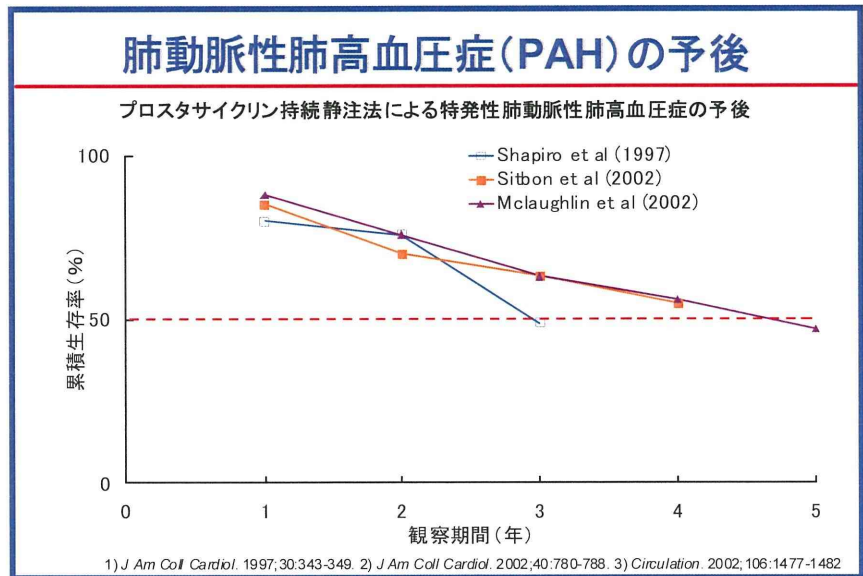


図2 肺動脈性肺高血圧症の予後

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 を活用した医薬品・医療機器開発は優先課題として推進されている。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 (PLGA) を用いた吸入 DDS を開発し、

「吸入ナノ DDS は低侵襲であり、かつ安全安心のナノ医療になる」という仮説を立てた。この世界初の“吸入ナノ DDS”技術は、(1)優れた細胞導入効率、(2)優れた細胞内安定性と徐放性 (細胞内 DDS)、(3)吸入に適した空気力学的粒子径に複合化するための高次構造制御技術 (特許国際公開) を有するという独創性と特色を持つ。

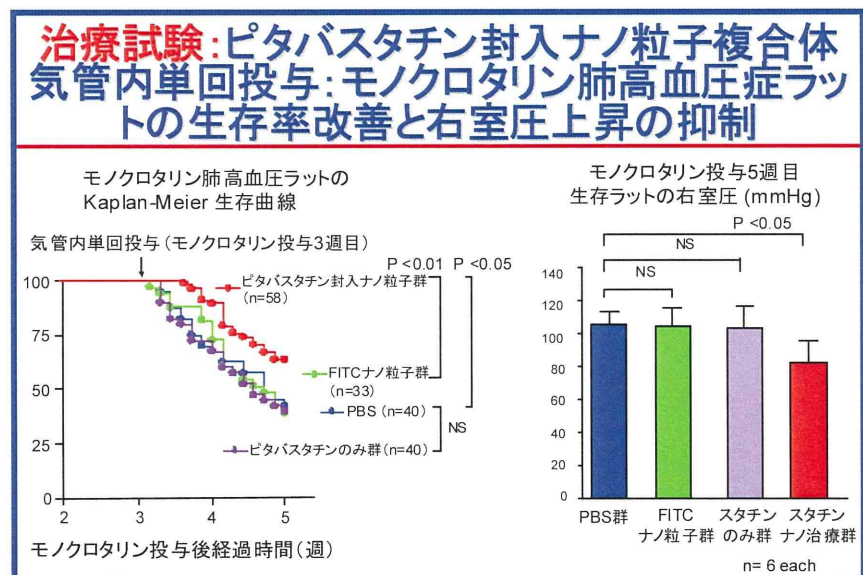


図3 肺高血圧症モデルラットにおける NK-104-NP の効果

本ナノ DDS 技術を応用する治療因子として、申請者らはスタチン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。更に、(1) NK-104-NP のヒト培養肺動脈細胞におけるナノ粒子の細胞内導入と細胞内 DDS の有効性、(2) NK-104-NP の単回気管内投与による重症肺高血圧症モデルラットにおける生命予後の改善を伴う右心室圧の低下 (図 3、Egashira K et al. *Hypertension*. 2011) 及び急性肺傷害モデルマウスにおける病態の著明な改善を明らかにした (国内特許登録、米国特許登録、EU その他審査中)。このような NK-104-NP の効果は、ピタバスタチン原体の効果と比較して格段に優れたものであり、ラット重症肺高血圧症モデルにおいては、ピタバスタチン原体経口投与の 840 分の 1 の低用量で、NK-104-NP が同じ効果を副作用なく発揮することが明らかとなった。

【目的】 本研究の目的は、これらの成果を基盤にして NK-104-NP 吸入製剤を開発し、重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための低侵襲かつ安全安心な吸入ナノ医療を創出し、実用化のための臨床試験を行い、POC を獲得することである。

B. 研究方法

【研究開発体制】

- 研究代表者の江頭は本研究開発の基盤技術を開発し、重症肺高血圧症モデルラットへの気管内投与による有効性を明らかにした (国内特許登録、米国特許登録、EU その他審査中、Egashira K et al. *Hypertension*. 2011)。また、江頭の統括により、以下の 4 課題を推進した。
 - ① NK-104-NP の最適化の研究開発、薬効薬理試験
 - ② NK-104-NP の安全性試験、薬物動態試験
 - ③ NK-104-NP 吸入製剤の設計・開発・複合化
 - ④ NK-104-NP 吸入製剤を用いた探索的臨床試験
- 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固形製剤 (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、NK-104-NP 吸入製剤の設計・開発及び安全性試験を担当した。
- ホソカワミクロン (株) は NK-104-NP の製造技術を有するため、NK-104-NP 吸入製剤に必要なナノ粒子の製造を担当した。
- 臨床試験は文科省の橋渡し拠点機関である九州大学の高度先端医療センターで行うため、そのセンター長である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・試験物製造や管理等の業務支援を担当した。
- 承認申請に用いるデータマネージメント等はレギュラトリーサイエンスの専門家である戸高が担当し、実用化支援を行った。また、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と情報交換し承認に支障が生じないようにした。

【研究開発項目】

1. NK-104-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 NK-104-NP の作製

NK-104-NP の粒子径やNK-104-NP の複合化による二次凝集体の粒子径を調整し、肺組織での薬効発現に最適な NK-104-NP の作製を検討した。

2) NK-104-NP 気管内投与による薬効薬理試験

モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラット、続発性肺高血圧症モデル（LPS 誘発急性肺傷害モデルマウス、タバコ煙曝露慢性閉塞性肺疾患モデルラット）におけるNK-104-NP 気管内投与の薬効薬理試験を実施した。また、臨床試験における適切な用法用量を推定するための霊長類（カニクイザル）モデルとしてブレオマイシン誘発肺臓炎モデルの作製、NK-104-NP 気管内投与の薬効薬理試験を実施した。

3) NK-104-NP 吸入投与による薬効薬理試験

NK-104-NP の吸入投与による有効性を気管内投与と比較、検証することを計画した。

4) NK-104-NP 静脈内投与による薬効薬理試験

NK-104-NP の静脈内投与による有効性を気管内投与と比較、検証した。

2. NK-104-NP の安全性試験、薬物動態試験

1) ラット及びイヌにおける静脈内投与毒性試験

NK-104-NP の5日間または7日間の用量設定試験、GLP 基準下での28日間反復投与試験を実施した。

2) ラット及びサルにおける気管内投与毒性試験

NK-104-NP の探索的単回投与試験、7日間の用量設定試験、GLP 基準下での28日間反復投与試験を実施した。

3) ラット及びサルにおける吸入投与毒性試験

NK-104-NP 吸入製剤の7日間の用量設定試験、GLP 基準下での14日間反復投与試験を実施した。また、NK-104-NP の吸入投与毒性試験の検討を行った。

4) 各種動物モデルによる NK-104-NP の薬物動態試験

NK-104-NP の動態を確認しておくことが重要であるため、肺高血圧症を含む、各種心血管系疾患モデル動物による動態の変化の有無を検討した。

3. NK-104-NP 吸入製剤の設計・開発

1) NK-104-NP 吸入製剤の処方検討

治療対象領域である気管支から肺深部への送達が可能とされる、約0.4~6 μm の空気力学的粒子径を有する製剤とするため、NK-104-NP またはピタバスタチンに賦形剤を添加し、ピタバスタチンを低用量または高用量含有するNK-104-NP 吸入製剤及びピタバスタチン吸入製剤を設計した。また、その空気力学的粒子径評価を実施した。

2) NK-104-NP 吸入製剤の試作

製造スケールアップ検討を行い、非臨床試験用製剤の製造を行った。また、安定性や吸入後の再分散性を検討した。

3) NK-104-NP の GMP 製造の検討

NK-104-NP の製法トレース、各種工程の条件検討、試験法の検討、分析法のバリデーションを行った。

4. 探索的臨床試験

NK-104-NP の非臨床試験データを基に、橋渡し拠点（高度先端医療センター）の支援を得て、新規申請時に添付した臨床試験プロトコルを改定した。また、承認に支障が生じないように、臨床試験前の PMDA との情報交換を行った。

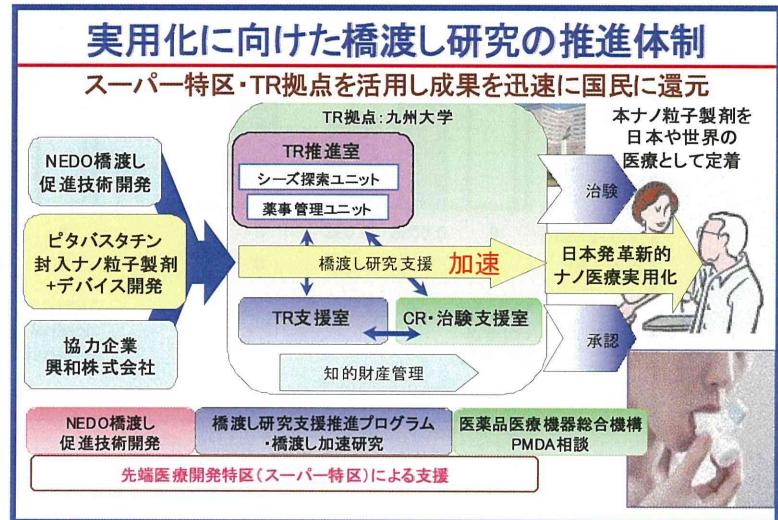


図4 事業化体制

C. 研究結果

1. NK-104-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 NK-104-NP の作製

川島らの開発した水中エマルジョン溶媒拡散法 (*Int J Pharm.* 1999;187:143-152) を用いて、平均粒子径 200 nm 以下で、ピタバスタチンの含有率が約 12% の NK-104-NP を作製した。

2) NK-104-NP 気管内投与による薬効薬理試験

① モノクローリン誘発重症肺高血圧症モデルラットにおける評価

NK-104-NP 気管内投与により、生命予後改善を伴う右心室圧の低下が認められた。また、ピタバスタチン原体経口投与に比較して、ピタバスタチンとして 840 分の 1 の低用量で同じ効果を副作用無く発揮することが明らかとなった。

② 続発性肺高血圧症を呈する LPS 誘発急性肺傷害モデルマウスにおける評価

ピタバスタチンとして 0.096 mg/kg に相当する NK-104-NP の単回気管内投与により、気管支肺胞洗浄液中の総白血球数と好中球数の減少が認められたが (図 5)、その 100 倍量に相当するピタバスタチン原体 10 mg/kg の 7 日間反復経口投与では認められなかった。

③ 続発性肺高血圧症を呈する慢性閉塞性肺疾患モデルラットにおける評価

ピタバスタチンとして 0.096 mg/kg に相当する NK-104-NP の 14 日間反復気管内投与により、気管支肺胞洗浄液中の総白血球数と好中球数の減少が認められたが (図 6)、

その 100 倍量に相当するピタバスタチン原体 10 mg/kg の 14 日間反復経口投与では認められなかった。

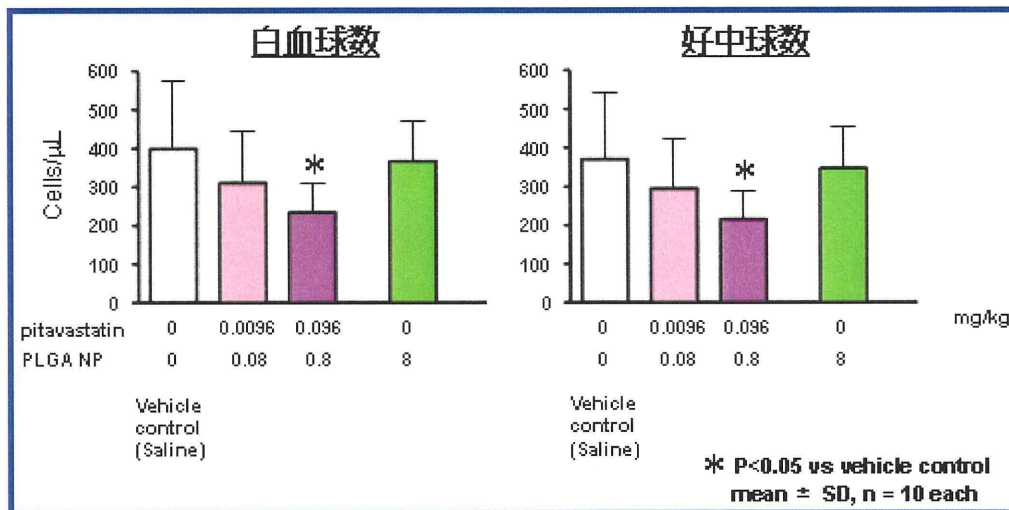


図 5 LPS 誘発急性肺傷害モデルマウスにおける評価

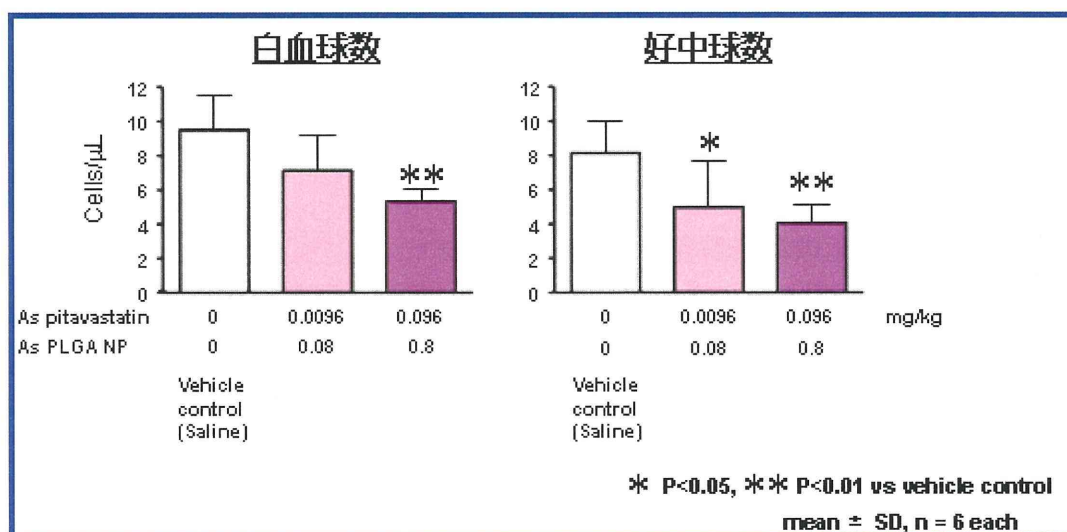


図 6 慢性閉塞性肺疾患モデルラットにおける評価

④ 続発性肺高血圧症を呈するブレオマイシン誘発肺臓炎モデルサルにおける評価

臨床試験における適切な用法用量を推定するために霊長類であるカニクイザルを用いて、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルの作製に成功し、NK-104-NPの有効性を検証した。

3) NK-104-NP 静脈内投与による薬効薬理試験 (平成 23 年度)

ラットモノクロタリン誘発重症肺高血圧症モデルにおける、NK-104-NPの単回投与、反復投与の有効性の検討を行った。その結果、静脈内投与でも、肺高血圧症関連測定値の改善が認められた。

2. NK-104-NPの安全性試験、薬物動態試験

1) ラット及びイヌにおける静脈内投与毒性試験

GLP 基準で実施したラット及びイヌにおける NK-104-NP の 28 日間反復静脈内投与において、無毒性量が確認された。また、いずれも 28 日間の反復投与において蓄積性は認められず、検討した 3 用量と暴露量との線形性が確認された。

2) ラット及びサルにおける気管内投与毒性試験

ラット及びサルにおける 28 日間反復気管内投与において、NK-104-NP が肺局所に集中することによる刺激が原因と見られる変化が認められたため、肺に均一に分散する製剤を用い、投与方法も含めて再検討する。なお、いずれも 28 日間反復気管内投与において、蓄積性は認められず、検討した 3 用量と暴露量との線形性が確認された。

3) ラット及びサルにおける吸入投与毒性試験

ラット及びサルにおいて、NK-104-NP を肺に均一に分散する製剤としての NK-104-NP 吸入製剤の 7 日間反復吸入毒性試験、14 日間反復吸入毒性試験を実施し、NK-104-NP 吸入製剤の無毒性量を確認した。その後、NK-104-NP 吸入製剤の処方、製造方法の再検討が必要となったため、NK-104-NP をダストまたはミストで投与する吸入投与毒性試験の検討を行った。ラット吸入毒性試験のためのダスト発生検討では、吸入投与に適したサイズでのダスト発生を検討したが、現状の発生装置、条件では粒子径が大きく、装置、条件の改善が必要である。サル吸入毒性試験については、ネブライザーを用いたミスト発生検討を行ったが、市販のネブライザーでは、毒性試験のために十分な暴露量の吸入投与は困難であると考えられた。

4) 各種動物モデルによる NK-104-NP の薬物動態試験

モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおいて、PLGA ナノ粒子を静脈内投与及び気管内投与した結果、いずれの投与方法でも、主病変組織である肺動脈に集積することが明らかとなった。また、ラット肺高血圧症モデルを始めとする、各種心血管系動物モデルにおける血管内投与、筋肉内投与時の肺組織中、血漿中濃度推移を検討した。正常動物における血管内投与、気管内 28 日間反復投与毒性試験における毒性学的薬物動態の結果も含めて比較検討した結果、全身暴露量は投与方法に関わらず同様であった。

3. NK-104-NP 吸入製剤の設計・開発

1) NK-104-NP 吸入製剤の処方検討

NK-104-NP 吸入製剤の処方検討を行い、その空気力学的粒子径を測定した結果、肺深部への送達に適した粒子径の製剤であると評価された。

2) NK-104-NP 吸入製剤の試作

NK-104-NP 吸入製剤の製造装置のスケールアップを行い、非臨床試験に供する NK-104 吸入製剤を作製した。本吸入製剤の安定性について、常温での約 4 ヶ月間の安定性、及び冷凍での往復約 2 週間の輸送中安定性が確認された。しかし、スケールアップ製剤を用いて行った安全性試験、薬効薬理試験等の結果を踏まえ、吸入製剤中の NK-104-NP が最適化した粒子径を保っていないと考えられたため、吸入製剤の改善を検討したが、採用した既存の技術では、NK-104-NP 吸入製剤の GMP 製造の確立が困難と考えられた。

3) NK-104-NP の GMP 製造の検討

NK-104-NP の GMP 製造を検討するため、NK-104-NP の製法トレース後、各種工程の条件検討、試験法の検討、分析法のバリデーションを行い、血管内投与に供することが可能な NK-104-NP 製剤の GMP 製造が確立した。

4. 探索的臨床試験

静脈内投与でも PLGA ナノ粒子の効果的な肺動脈への送達が見出されたこと、いくつかの動物種による予備的検討で NK-104-NP の静脈内投与による肺高血圧への有効性が示唆されたこと、NK-104-NP の 28 日間反復静脈内投与毒性試験で無毒性量が確認されていること、NK-104-NP の GMP 製造は確立の目途が立ったことから、NK-104-NP の静脈内投与による重症肺高血圧症治療のための開発が先行実施可能と考え、これまでに得られた結果から治験薬概要書案、臨床試験プロトコル案を作成し、NK-104-NP の単回静脈内投与 Phase I 試験実施のための薬事戦略相談事前面談を行った。その結果、NK-104-NP の薬物動態の精査、有効性の検証を行うことで、治験実施が可能と考えられた。また、薬事戦略相談事前面談では、当初の目的である吸入投与による治験開始の相談も行い、現在、不足しているデータについて確認した。

D. 考察

研究計画に沿って、肺組織での薬効発現に最適な NK-104-NP を作製することができた。この NK-104-NP は、各種肺高血圧症モデル動物における気管内投与において、ピタバスタチン原体経口投与より副作用を抑制し、優れた有効性を示すことが確認されたことから、肺動脈病変や肺の炎症に有効であることが明確となった。今後は、続発性肺高血圧症を呈するブレオマイシン誘発肺線維症モデルサル等を用いた吸入投与による薬効薬理試験を実施し、吸入投与における臨床試験における適切な用法用量を推定する予定である。

既存の国内外肺高血圧症治療薬には経口製剤、静脈内投与製剤、皮下注製剤、吸入製剤が存在し、肺動脈への治療因子の送達には、血管内腔からと気管内からのアプローチが考えられる。モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおける PLGA ナノ粒子製剤の臓器分布検討の結果、気管内投与でも静脈内投与でも、主病変組織である肺動脈に集積することが確認されたことから、NK-104-NP による肺動脈性肺高血圧症治療においても、吸入投与と静脈内投与という二つのアプローチが可能であると考えられた。

吸入投与について、NK-104-NP 吸入製剤の検討では、治療標的器官である気管支から肺胞に送達するために最適な空気力学的粒子径を有する製剤を作成することができた。一方、吸入後の肺組織での薬効発現に最適な粒子径への再分散性に課題があるため、より最適な吸入製剤の検討を継続する必要がある。

静脈内投与について、GLP 基準で実施したラット及びイヌにおける 28 日間反復静脈内投与毒性試験で確認された無毒性量は、ピタバスタチンの経口投与製剤として 2003 年から臨床使用されている高コレステロール血症治療薬リバロ錠の最高投与量でもある、ピタバスタチンとして 4mg/日までの暴露量を確保している。また、静脈内投与が可能な NK-104-NP の GMP 製剤は、NK-104-NP 吸入製剤に先行して完成している。PMDA との薬事戦略相談事前面談の結果も踏まえ、NK-104-NP 静脈内投与による肺高血圧症モデル動物での用法用量を検証することによって、静脈内投与による医師主導治験を開始す

ることが可能であると考えられた。

現在、唯一、生命予後改善のエビデンスを確立しているプロスタサイクリン持続静注療法と比較して、NK-104-NP 静注製剤は、より簡便かつ低侵襲で、肺動脈病変への根本的治療が可能と考えられることから、重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための低侵襲かつ安全安心なナノ医療になると期待される。今後は、NK-104-NP 静脈内投与による肺動脈性肺高血圧症治療の開発を進めると同時に、NK-104-NP 吸入製剤の検討を継続し、より低侵襲な吸入ナノ DDS による肺高血圧症治療の実用化を目指す。更に、本吸入ナノ DDS 技術は肺高血圧症以外の特発性間質性肺炎・肺線維症、びまん性汎細気管支炎といった難治性疾患や閉塞性肺疾患、肺ガンの治療にも応用できることから、予後や生活の質を改善する高効果・低侵襲医療の達成による国民・社会への貢献が可能で、「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。

E. 結論

本研究成果により、まず NK-104-NP の静脈内投与による重症肺高血圧症治療薬の開発が可能であり、重症肺高血圧症の予後と生活の質を改善するための低侵襲かつ安全安心なナノ医療を実用化するための、POC 取得に向けての First in Man 試験開始の準備は、ほぼ整ったと考えられる。

健康危険情報

なし

研究発表

- 1) 国内 口頭発表： 18 件
原著論文による発表： 2 件
それ以外（レビュー等）の発表： 11 件
- 2) 国外 口頭発表： 14 件
原著論文による発表： 9 件
それ以外（レビュー等）の発表： 1 件

知的財産権の出願・登録状況

出願 0 件

公開 0 件

登録 2 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
- 肺疾患治療薬 日本特許登録 欧米 etc 審査中

【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. Nakano K, Egashira K, Masuda S, Funakoshi K, Zhao G, Kimura S, Matoba T, Sueishi K, Endo Y, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Tominaga R, Sunagawa K: Formulation of nanoparticle-eluting stents by a cationic electrodeposit coating technology: Efficient and safe nano-drug delivery via bioabsorbable polymeric nanoparticle-eluting stents in porcine coronary arteries. *J Am Coll Cardiol: Cardiovascular Intervention*. 2009; 2(4): 277-283.
2. Koga JI, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K: Soluble Flt-1 Gene Transfer Ameliorates Neointima Formation After Wire Injury in flt-1 Tyrosine Kinase-Deficient Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 133(2): 139-143.
3. 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.
4. 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.
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; 52(2): 412-420.
6. Chen L, Nakano K, Kimura S, Matoba T, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Nagaoka K, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Into Lungs Ameliorates the Development and Induces Regression of Monocrotaline-Induced Pulmonary Artery Hypertension. *Hypertension*. 2011; 57(2): 343-350.
7. 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.

8. 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
9. Uchida Y, Takeshita K, Yamamoto K, Kikuchi R, Nakayama T, Nomura M, Cheng XW, Egashira K, Matsushita T, Nakamura H, Murohara T: Stress Augments Insulin Resistance and Prothrombotic State: Role of Visceral Adipose-Derived Monocyte Chemoattractant Protein-1. *Diabetes*. 2012; 61(6): 1552-1561.

<Reviews>

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

<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. 香月俊輔、的場哲哉、古賀純一郎、江頭健輔: 粥状動脈硬化プラーク破綻モデル. モデル動物利用マニュアル 疾患モデルの作製と利用 循環器疾患 株式会社エル・アイ・シー 2010 : 184-189

(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. 第6回京都心血管代謝セミナー (平成21年6月22日、京都) 江頭健輔: ナノテクノロジーによる革新的ナノ医療の実現のための臨床橋渡し研究
4. 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)

5. 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
6. 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）
7. 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
8. 第8回京都 Cardio カンファレンス（平成22年4月6日、京都）江頭健輔：重症肺疾患（肺高血圧症 etc）に対する低侵襲かつ安心安全な吸入ナノ医療の開発－臨床試験に向けて－（特別講演）
9. 第32回ヒューマンサイエンス バイオインターフェース－創薬のための知的相互交流－（平成22年5月19日、東京）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低侵襲治療的血管新生療法の実現のための橋渡し研究
10. 日本医師会生涯教育講座（平成22年5月28日、北海道）江頭健輔：虚血性心疾患診療の最前線－DES時代の血管保護対策－（特別講演）
11. 心臓・血管先端医療セミナー（平成22年6月23日、福岡）江頭健輔：心血管病のQOL/予後を改善する革新的低侵襲ナノ医療の研究開発と実用化ナノ粒子溶出ステント、脈動衝撃DDSカテーテル、虚血治療用ナノ粒子製剤など
12. CVIT2010 第19回日本心血管インターベンション治療学会学術集会（平成22年8月23日、仙台）江頭健輔：DESの血管内皮修復不全に対する生体吸収性ナノ粒子溶出ステントの役割（ランチョンセミナー）
13. 第18回日本血管生物医学会学術集会（平成22年12月1日、大阪）江頭健輔：プラーク形成・破綻の機序に関する新しいコンセプト－コレステロール吸収阻害の重要性－（イブニングセミナー）
14. 第18回日本血管生物医学会学術集会（平成22年12月3日、大阪）江頭健輔：DESの血管内皮修復不全に対する生体吸収性ナノ粒子溶出ステントの役割（ランチョンセミナー）
15. 地域医療連携セミナー（平成23年2月16日、福岡）江頭健輔：『虚血性心疾患診療の最前線』－DES時代の血管保護対策の重要性－（特別講演）
16. おきなわ新産業創出投資事業（研究開発部門）（平成23年3月2日、東京）江頭健輔：ナノ医工薬学先端技術（生体吸収性マグネシウムステント、ナノ粒子製剤、カプセル化等）と沖縄天然生理活性物質の融合による低侵襲医療の探索（成果報告）

17. 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)
18. 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)

< 国際学会 >

1. XV International Symposium on Atherosclerosis 2009 (June 14-18, 2009, Boston) Sato K, Matoba T, Egashira K: Cholesterol-lowering therapy with the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe inhibits plaque destabilization and rupture in the brachiocephalic arteries of ApoE-deficient mice. (workshop)
2. 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 Drug Delivery on Treatment of Cardiovascular (Special Lecture)
3. 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
4. 日韓 Livalo Panel Meeting 2010 (March 5, 2010, Kyoto) Egashira K: Therapeutic impacts of pitavastatin and pitavastatin-incorporated nanoparticle for treatment of atherosclerotic vascular infarction
5. 7th Metabolic Syndrome, Type II Diabetes and Atherosclerosis Congress (May 14, 2010, Morocco) Egashira K: Impact of nanotechnology-based selective delivery of pitavastatin for the development of innovative treatment of ischemic cardiovascular diseases. (Symposium)
6. The 4th Oriental Congress of Cardiology & The 5th AICT (May 30, 2010, Shanghai) Egashira K: A new treatment for CAD: Nanotechnology-based Arteriogenesis and Angiogenesis. (Invited lecture)
7. The Annual Scientific Meeting of Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis 2010 and The 10th Taipei International Vascular Biology Symposium (August 15, 2010, Taipei) Egashira K: Impact of Nanotechnology-based Drug Delivery on Treatment of Cardiovascular Disease (Plenary Session)
8. 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)

9. 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)
10. The 9th Japan-Korea Joint Symposium on Vascular Biology (August 24-26, 2011, Busan) Nagaoka K, Matoba T, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K: A New Therapeutic Modality for Ischemia-Reperfusion Injury: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin into Reperfused Myocardium Reduces Ischemia/Reperfusion Injury in Rats
11. The Annual Scientific Meeting of Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis 2011 and The 11th Taipei International Vascular Biology Symposium (September 17-18, 2011, Taipei) Egashira K: A New Therapeutic Modality for Ischemia-Reperfusion Injury: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin into Reperfused Myocardium Reduced Ischemia/Reperfusion Injury in Rats (Invited lecture)
12. 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)
13. The Second Pacific Symposium on Vascular Biology (October 30-November 2, 2011, Jeju Island) Nakano K, Nagahama R, Matoba T, Egashira K: Nanoparticle-mediated endothelial cell-selective delivery of pioglitazone improves therapeutic efficacy of ischemic neovascularization
14. 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

< 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

< 総説 >

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. 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
3. 中野覚、江頭健輔：薬剤溶出ステントと遅発性血管症 ～DES の陰から光を探る～：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