

Table 1 知的財産権の確保, 導出状況, 製品化イメージ

	発 明 の 名 称	出願番号	公開番号	審査 状況	外国／対象国	審査 状況
ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子関連						
1	スタチン封入ナノ粒子含有 医薬組成物	PCT/JP2007/ 066926	WO2008/ 026702 A1	登録	US, EP, CN, IN, KR	CN 登録
侵害特許は無い						

●特許の権利マネジメント

- －特許の権利：九州大学20%，興和(株)40%，(株)先端医療開発40%
- －九州大学の上記特許の権利を連携企業である興和(株)ならびに(株)先端医療開発に譲渡し、企業の本格的参入による実用化の加速を推進する

●製品化イメージ

- －競合品は無い，急性心筋梗塞症の革新的治療薬（ブロックバスター）の可能性.
- －他臓器の虚血再灌流傷害，心臓手術中心筋保護，心肺停止患者

* * *

虚血肢治療用低侵襲ナノ粒子製剤の実用化

Innovative less invasive nanomedicine for Critical Limb Ischemia



江頭 健輔^{1)*1} 中野 寛^{2)*2} 松本 拓也³⁾ 前原 喜彦⁴⁾
Kensuke Egashira Kaku Nakano Takuya Matsumoto Yoshihiko Maehara

- 1) 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
Professor, Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Kyushu University
- 2) 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
Associate Professor, Department of Cardiovascular Research, Development, and Translational Medicine, Kyushu University
- 3) 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科 講師
Lecturer, Department of Surgery and Science, Graduate of Medical Sciences, Kyushu University
- 4) 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科 教授
Professor, Department of Surgery and Science, Graduate of Medical Sciences, Kyushu University

1. 標的疾患と治療法開発の現状

虚血肢治療用低侵襲ナノ粒子製剤ですが、試験物はピタバスタチン封入PLGAナノ粒子製剤です。対象疾患は重症虚血肢です。重症虚血肢は下肢動脈の閉塞によって生ずる重症な虚血性疾患です。生活の質が著しく障害されるだけでなく、生命予後も悪い疾患です。外科的手術や血行再建術を実施しても、虚血が残存し症状が回復しない患者では下肢の切断や心筋梗塞や脳卒中などの合併症の頻度が高く、その結果、予後はさらに悪くなることが知られています。重症虚血肢患者に有効な内科的治療法は開発されていないのが現状です。

その解決策として治療的血管新生療法が登場しました (Fig. 1)。血管新生因子や細胞を局所に投与することによって虚血臓器に新しい血管を新生させ虚血を改善させる治療法です。しかし、2000年以降行われた治療的血管新生療法の臨床試験では有効性が示されていません。あるいは効果があっても、それが不十分なため、一般医療と

して普及していないのが現状です。

2. 治療戦略

私たちは、血管新生のプロセスにおいて血管内皮細胞が責任細胞、最も重要な細胞であることから、血管新生促進因子をナノDDS (Drug Delivery System) により血管内皮細胞に選択的に送達させることで、より効果的で副作用の少ない治療的血管新生療法を達成出来るのではないかと考えました (Fig. 2)。

3. 開発製品の概要

従来の治療的血管新生療法では血管新生因子を虚血臓器 (下肢) に投与しますが、側副血行路の発達が不十分であり、治療因子を増量すれば有効性が向上するというわけでもありません。私たちの血管内皮細胞選択的ナノDDS技術を用いてピタバスタチンを投与すると、虚血臓器においてターゲット細胞である内皮細胞に選択的に送達され、有効性が認められました。また、ピタバスタ

*1 研究代表者兼発表者 (写真)。

*2 プロジェクトマネージャー。

Fig. 1 治療的血管新生療法

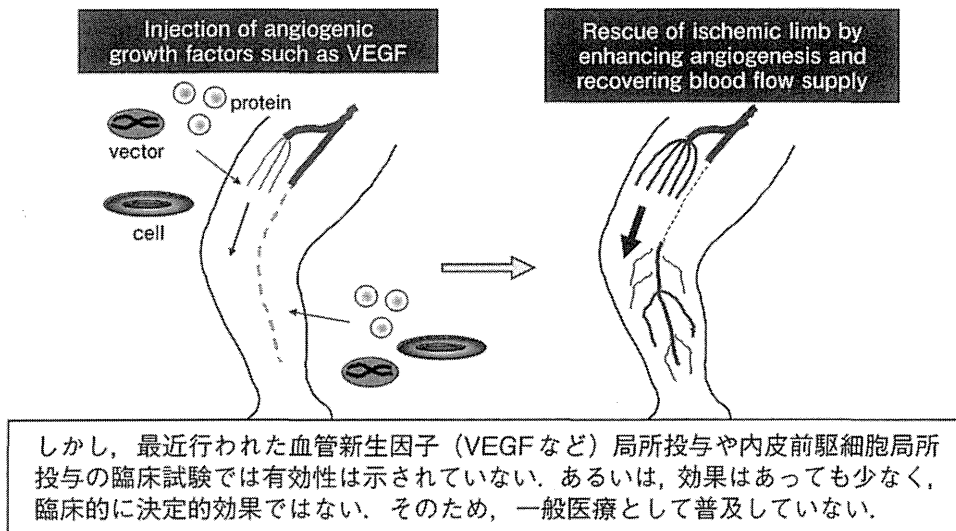


Fig. 2 血管内皮細胞選択的ナノDDS技術

より効果的かつ安全安心の治療的血管新生を達成

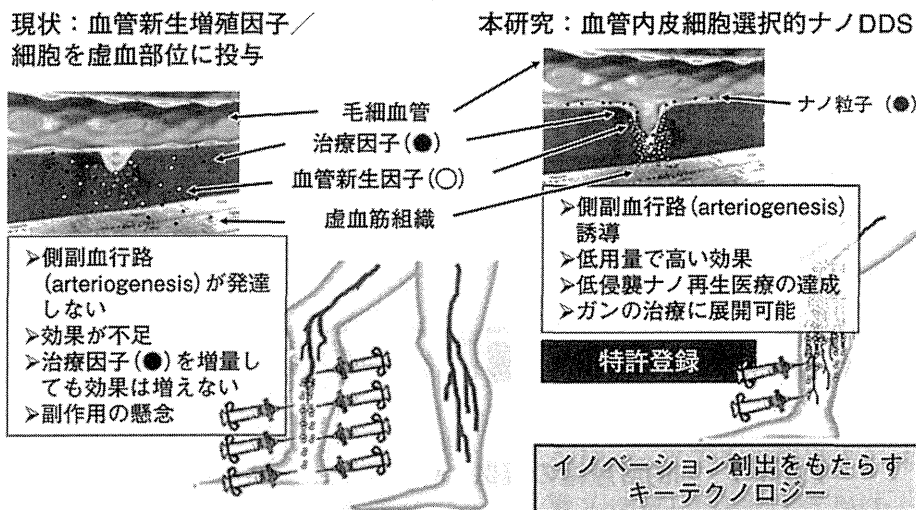


Fig. 3 ピタバスタチン封入生体吸収性ポリマー (PLGA) ナノ粒子製剤のGMP製造完了

治験薬GMP製剤
NK-104-NP
Lot.No.10C09

200 nm

ナノ粒子のモデル図

PLGA

ピタバスタチン (封入率11-13%)

PLGAナノ粒子 (平均粒径 200 nm)

特徴

- ◆生体吸収性ポリマー, 粉体ナノ粒子製剤
- ◆知的財産確保(日米欧印中 etc), 治験薬 GMP 製造完了(2012年1月)
- ◆安定性試験: 冷凍 18ヶ月, 冷蔵 12ヶ月
- ◆スケールアップ: 中等量 3.6g まで成功

チン封入PLGAナノ粒子製剤の治験薬GMP製造が完了しました (Fig. 3)。本治験薬は粉体であり、生体吸収性のポリマーであるPLGAを用いています。

4. 開発の進捗状況

知的財産権は既に確保され、治験届を提出し、慢性重症虚血肢に対するナノ粒子製剤の5日間筋肉内反復投与の用量漸増による医師主導治験を昨年 (2012年) 8月から開始しました (Fig. 4)。現在、

第1症例の投与が終わり、今後、用量を漸増し、早い段階で次相に進めればと考えています。

特許は (Table 1)、スタチン封入ナノ粒子製剤で国内登録、国外でも登録が済んでいます。製品化イメージですが、重症虚血肢の革新的治療薬の可能性がります。競合品はFGF-2 (塩基性線維芽細胞増殖因子)、HGF (hepatocyte growth factor) の遺伝子治療です。私たちのナノ治療の特徴は、虚血肢だけでなく心臓等の他の臓器の血管新生の療法にも応用出来るのではと考えています。

Fig. 4 慢性重症虚血肢に対するNK-104-NPの5日間筋肉内反復投与の用量漸増による医師主導治験のデザイン

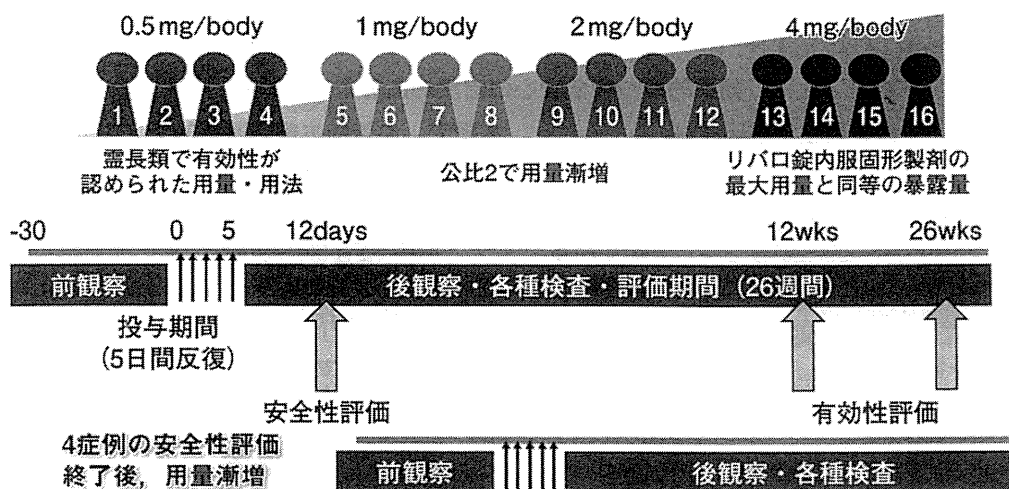


Table 1 知的財産権の確保, 導出状況, 製品化イメージ

発明の名称	出願番号	公開番号	審査状況	外国/対象国	審査状況
ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子関連					
1 スタチン封入ナノ粒子含有医薬組成物	PCT/JP2007/066926	WO2008/026702 A1	登録	US, EP, CN, IN, KR	CN登録
侵害特許は無い					

●特許の権利マネジメント

- 特許の権利：九州大学 20%，興和 (株) 40%，(株) 先端医療開発 40%
- 九州大学の上記特許の権利を連携企業である興和 (株) ならびに (株) 先端医療開発に譲渡し、企業の本格的参入による実用化の加速を推進する

●製品化イメージ

- 重症虚血肢の革新的治療薬の可能性。競合品：センダイ FGF-2 遺伝子治療, HGF 遺伝子治療, など。
- 心臓など他臓器の治療的血管新生療法に応用可能

4. 新規治療

8) ナノDDSステントを用いた
血管内治療の臨床への応用

中野 覚・江頭健輔

要旨

現在市販されている薬剤溶出ステントには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）が懸念されている。遅発性血栓症は、炎症反応、フィブリンの沈着、再内皮化の遅延に由来することが示唆されている。われわれはすでに電着コーティング技術を用いたナノDDS機能を有するステントプラットフォームの開発に成功した。本稿ではナノDDS機能を有するステントプラットフォームの概略を述べるとともに、ブタ冠動脈モデルでproof of conceptを獲得したスタチン封入ナノ粒子溶出ステントの成績について概略する。

キーワード 薬剤溶出ステント, 遅発性血栓症, ナノテクノロジー, スタチン, pleiotropic effects, PLGA (ポリ乳酸・グリコール酸共重合体), 高分子球形晶析法, 電着コーティング技術

● はじめに ●

現在、臨床で用いられている第一世代薬剤溶出ステント (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の反面、副作用 (遅発性血栓症, 冠攣縮など) があることが明らかになった。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ほとん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。したがって、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。

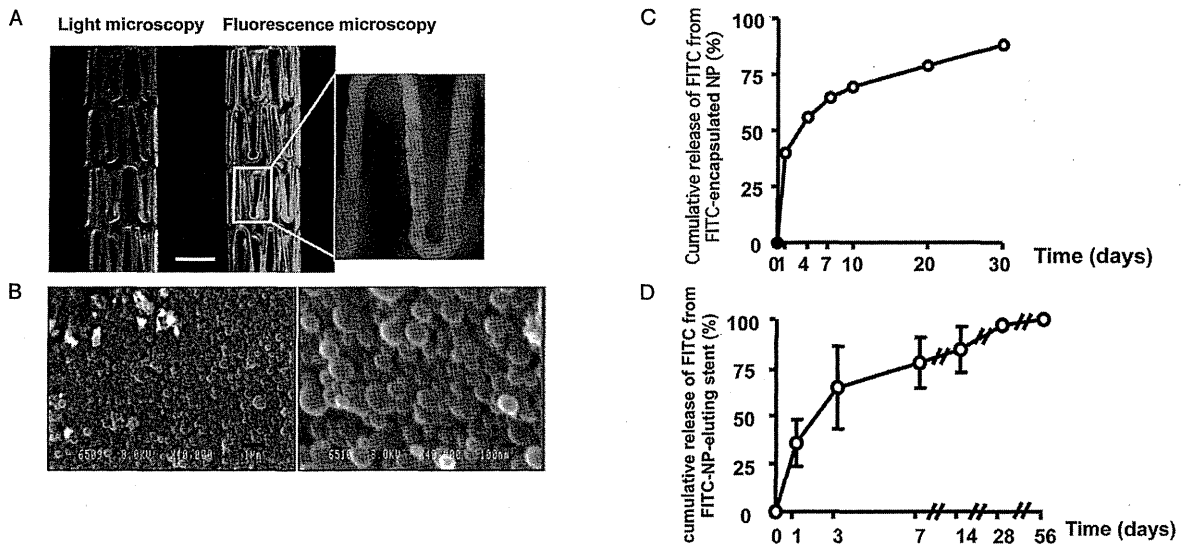
また、第二世代DES, Endeavor (Medtronic社), XIENCE V (Abbot社), Nobori (Terumo社) においてもCypherと同様のlimus系薬剤 (それぞれzotarolimus, エベロリムス, biolimus A9) が使用されていることから、DES使用後の内皮細胞の再生遅延と遅発性血栓症は継続する問題となる可能性があり、抗血小板薬の長期内服をしなくてよいかどうか、結論は出ていない。

本稿では、われわれの研究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を構成するマテリアル、すなわち薬剤、ポリマーに対して改良・改善し、現在、ブタ冠動脈モデルでの有効性の実証 (proof of concept) が得られた次世代ナノDDSステントおよびその臨床応用に向けた取り組みを紹介する。

I. ステントへの薬剤キャリア: DDS機能を有する生体吸収性ナノ粒子の開発

第一世代のDESに用いられているポリマーは、いずれ

図1 電着コーティングによる生体吸収性ナノDDSステントの創製とDDS機能 (文献2より改変)



- A. 実体顕微鏡および蛍光実体顕微鏡によるFITC封入ナノ粒子ステント。薄く均一にナノ粒子がステント表面にコーティングされているのが観察される
- B. 走査型電子顕微鏡像。ナノ粒子がその形態を保ちコーティングされていた。scale bar = 1 μ m
- C. *in vitro*でのナノ粒子からのFITCナノ粒子の累積放出曲線
- D. *in vitro*でのステント表面からのナノ粒子の累積放出曲線

(グラビア頁参照)

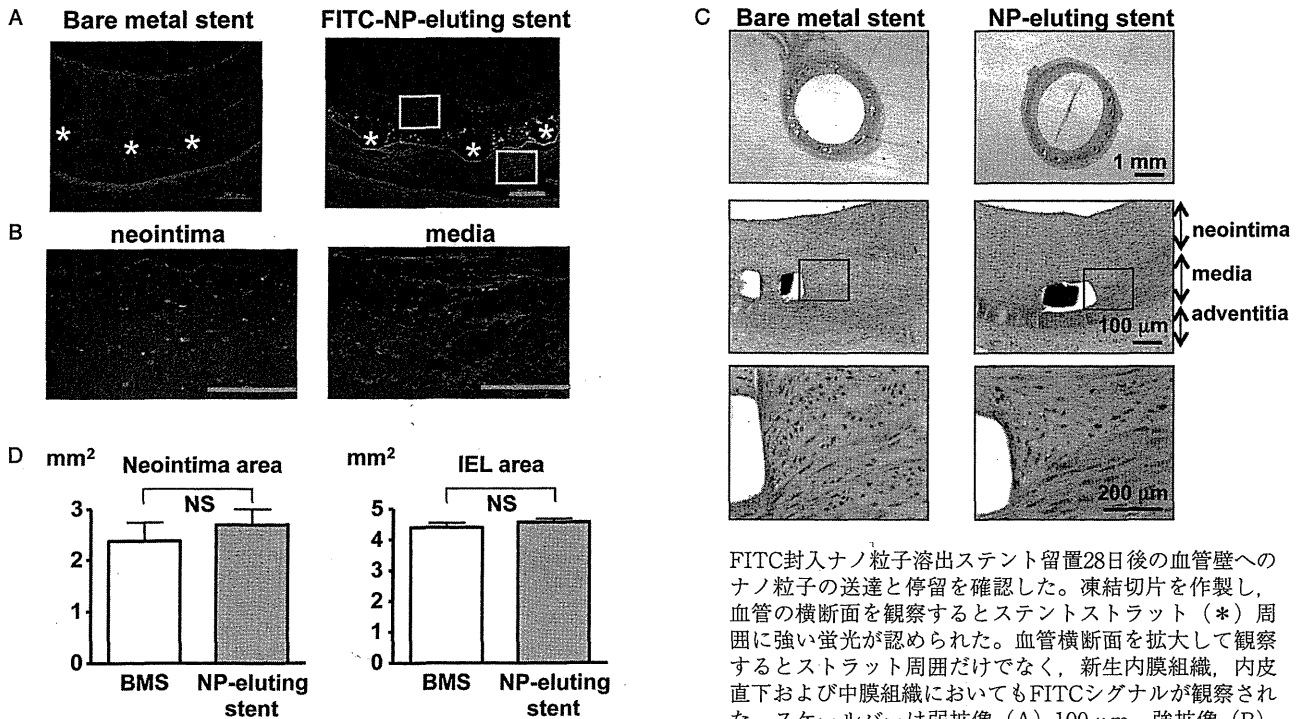
も生体非吸収性であるため血管壁に永久に残存する。ポリマーの残存はフィブリンの沈着、アレルギー反応、炎症の惹起・慢性化さらには晩期ステント内血栓症の発症に寄与すると考えられている。以上のことから、より効果的で安全性の高い生体適合性 (biocompatibility) のあるキャリアマトリクスの開発が必須であり、各企業がしのぎを削っているのが現状である。われわれは単に薬剤を保持するだけのキャリアマトリクス材料としてではなく、drug delivery system (DDS) 機能を兼ね備えたマトリクスの検討を行い、生体吸収性・生体適合性に優れた高分子であるポリ乳酸・グリコール酸共重合体 (co-poly-lactic acid/glycolic acid : PLGA) 「高分子球形晶析法¹⁾」によりナノ粒子 (ナノカプセル) 化するとともに、水溶性薬剤・核酸医薬・ペプチド封入技術を開発した。本ナノ粒子の特徴として、マイクロ粒子と比べ標的となる組織への送達性・親和性が高い点、またPLGAの分子量を変化させることにより生体内でのポリマーの加水分解速度を変え、それに伴い内包した薬剤などの徐放速度の制御が可能である点などが挙げられる。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いることや、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高いことが示されている。

II. ナノ粒子のステントへの電着コーティングとダブルDDS機能

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させ、金属メッキの原理を応用した電着コーティング技術を開発し、ステント表面にFITC封入ナノ粒子をコーティングした。その結果、薄く均一にナノ粒子をステント表面にコーティングすることができた (図1A, B)。さらに、通電時間を変化させることにより、ステントへのナノ粒子の搭載量を能動的に制御可能であることを見出した。ステントを拡張後、走査型電子顕微鏡で観察したところ、ナノ粒子はその形態を保持したままステント表面にコーティングされていた。FITC封入ナノ粒子からのFITC放出を擬似体液中で検討したところ、24時間以内におよそ40%のFITCが初期バーストで放出され、そ

図② ナノ粒子コーティングステントの優れた細胞内導入率と画期的細胞内DDS機能(文献2より改変)



FITC封入ナノ粒子溶出ステント留置28日後の血管壁へのナノ粒子の送達と停留を確認した。凍結切片を作製し、血管の横断面を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。血管横断面を拡大して観察するとストラット周囲だけでなく、新生内膜組織、内皮直下および中膜組織においてもFITCシグナルが観察された。スケールバーは弱拡像(A) 100 μm, 強拡像(B) 200 μmを示す。

(グラビア頁参照)

の後、30日以上にわたり徐放されることが明らかになった(図①C)。次いで、FITCナノ粒子溶出ステント表面からのナノ粒子の放出を、同様に擬似体液中で検討したところ同様に初期バーストが生ずるが、その後、56日以上にわたり溶出されることが明らかになった(図①D)。

実際にブタ冠動脈に蛍光マーカーとしてFITCを封入したPLGAナノ粒子コーティングステントを留置し、28日後に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。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、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②)。これらのことから、ステント表面にコーティングしたナノ粒子はステント表面から徐々に溶出され血管壁に送達、さらには組織内に停留したナノ粒子からの薬剤の徐放という二重の徐放性機能(ダブルDDS)を有することが示唆された²⁾。

Ⅲ. ナノDDSステントに搭載する候補となる薬剤としてのスタチン

第一世代のDESには平滑筋細胞増殖抑制作用を有する

免疫抑制剤シロリムスあるいは抗がん剤パクリタキセルが用いられている。これらの薬剤には、ステント留置後の過剰な平滑筋増殖の抑制作用を有する反面、内皮細胞の再生遅延、骨髄由来の内皮前駆細胞の分化抑制、組織因子の発現亢進に起因する遅発性血栓症という副作用を有することが明らかになった。そこでわれわれは、血管平滑筋増殖抑制作用を有し、かつ内皮再生を促進する血管に優しい薬剤をナノ製剤化し、*in vitro*でのスクリーニングを行い、ナノDDSステントに搭載する治療薬を検討した。

HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)は、血清コレステロールの低下薬として世界的に用いられている薬剤である。スタチンは、このコレステロール低下作用には依存しない血管保護作用(pleiotropic effects)をもつことが広く知られている。その1つに血管平滑筋増殖抑制作用があり、実際にスタチンの全身投与によって動脈硬化の発生抑制、いったん生じた動脈硬化の退縮作用³⁾、ステント内狭窄抑制作用、末梢血中の血管内皮前駆細胞の増加⁴⁾、傷害血管の再内皮化促進などが臨床試験や動物実験で数多く報告されている。スタチンがPI3K

表① 各種スタチンのHMG-CoA還元酵素阻害作用

	HMG-CoA還元酵素阻害活性のIC ₅₀ 値(nmol/L)	95% Wald信頼区間(nmol/L)
ピタバスタチン	1.88	1.79~1.98
フルバスタチン	1.89	1.73~2.07
ロスバスタチン	3.09 **	2.73~3.50
アトルバスタチン	3.46 **	3.20~3.74
シンバスタチン	5.12 **	4.79~5.47
プラバスタチン	40.8 **	36.8~45.3

各濃度におけるn=3の平均阻害率を用い、直線回帰式よりIC₅₀値を算出

** P<0.01 対 ピタバスタチン (4変量ロジスティック回帰分析におけるWald検定)

表② 各種スタチンの培養ヒト冠動脈平滑筋細胞増殖抑制作用

	IC ₅₀ 値(nmol/L)	効力比	95% Wald信頼区間	P値*
ピタバスタチン	193	1	—	—
フルバスタチン	836	0.230	0.119~0.446	<0.001
アトルバスタチン	2512	0.077	0.039~0.150	<0.001
シンバスタチン	3951	0.049	0.023~0.104	<0.001
ロスバスタチン	算出不可	算出不可	算出不可	算出不可
プラバスタチン	算出不可	算出不可	算出不可	算出不可

各濃度におけるn=6の平均阻害率を用い、直線回帰式よりIC₅₀値を算出

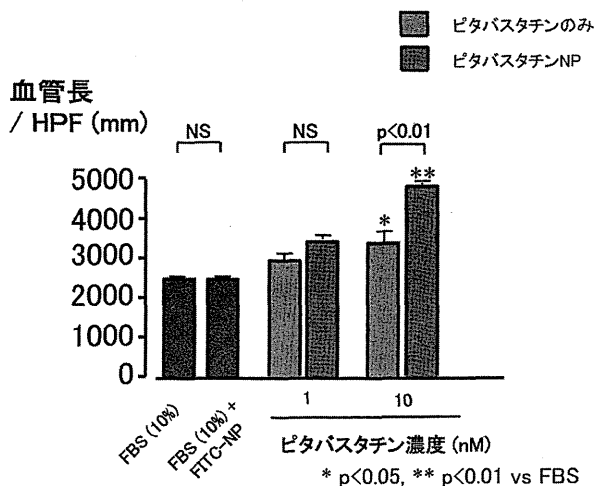
* 対 ピタバスタチン (4変量ロジスティック回帰分析におけるWald検定)

(phosphatidylinositol 3-kinase)-Akt経路を介してeNOSを活性化させること、イソプレノイド生成を阻害することにより、低分子量GTP結合タンパク質の活性を抑制し、eNOS発現量を増加させることなどの作用機序が知られている。スタチン高用量の内服により、ベアメタルステントの再狭窄は抑制されることが知られているが⁹⁾、反面、全身投与による副作用も懸念される。より安全・効果的に動脈硬化病変を有する冠動脈へ局所的に送達・停留・徐放させるため、われわれはナノテクノロジーを基盤とした革新的局所送達法(ナノDDS)の開発を行った。

現在市販されている6種類のスタチン、すなわちピタバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンのHMG-CoA還元酵素阻害作用についてラット肝ミクロソーム画分を用いて検討した。ミクロソームタンパク0.1mgに0.1~1000nMの薬物および0.1mMの[3-¹⁴C]HMG-CoAを添加し、30分後に、生成したメバロン酸をメバロノラクトンに変換後、薄層クロマトグラフィーによりメバロノラクトンを分離し、放射活性を測定した。ピタバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンはHMG-CoA還元酵素活性を濃度依存的に抑制し、阻害作用のIC₅₀値はそれぞれ1.88, 1.89, 3.09, 3.46, 5.12および40.8nMであった。ピタバスタチンは、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチンおよびロスバスタチンと比較して、強力なHMG-CoA還元酵素阻害作用を示した(P<0.01)(表①)。

次に、培養ヒト冠動脈由来平滑筋細胞を96穴培養プレートに1×10⁴細胞ずつ播種し、10ng/mLのヒトPDGFも

図③ ピタバスタチンナノ粒子製剤の血管内皮細胞増殖促進作用(細胞内DDS効果)

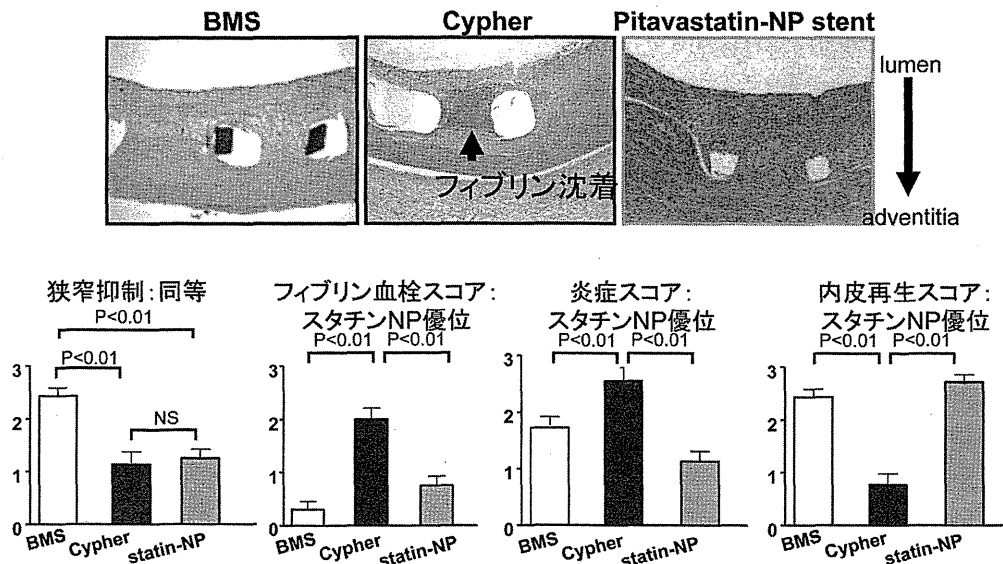


血管内皮細胞 (HUVEC) を培養し、ナノ粒子化の有無によって内皮細胞を用いたチューブフォーメーションアッセイを行った。ナノ粒子化したピタバスタチンはナノ粒子化していないピタバスタチンよりも有意に血管長の伸張が認められた。

しくは10% FBSを添加して、細胞増殖を誘導した。ピタバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチンおよびプラバスタチンを添加し、5'-ブromo-2'-デオキシウリジンの取り込みを測定した。ロスバスタチン、プラバスタチンは、培養ヒト冠動脈平滑筋細胞の増殖を抑制しなかった。ピタバスタチンは、フルバスタチン、アトルバスタチンおよびシンバスタチンよりも強力に培養ヒト冠動脈平滑筋細胞の増殖を抑制した (P < 0.001) (表②)。

さらに、スタチンは一般に低濃度では血管内皮細胞に対して血管新生促進作用を、高濃度では血管新生抑制作用およびアポトーシス促進作用を発揮することが知られている。ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子を用いて、細胞内スタチン濃度が高度に上昇し、血管新生抑制作用およびアポトーシス促進作用が誘発されれば、副作用の懸念が生ずる。そこで、ヒト培養血管内皮細胞の血管新生アッセイ系を用いて、ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子の効果をピタバスタチンと比較した。その結果、ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子は、ピタバスタチンだけでは血管新生促進作用が生じない10nMという低濃度で再内皮化を誘導することが明らかになった (図③)。

図④ スタチン封入ナノ粒子溶出ステントの有効性と安全性(文献6より改変)



ベアメタルステント (BMS), スタチン封入ナノ粒子ステント (statin-NP) およびCypherをブタ冠動脈に留置し、28日後における病理学的な評価を行った。Cypherにおいては強度の炎症、フィブリン沈着および再内皮化の遅延が認められたが、それら副作用はスタチン封入ナノ粒子溶出ステントでは認められなかった。狭窄抑制効果においてはスタチンナノ粒子溶出ステントとCypherで同程度であった。

以上の結果は、ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子が再内皮化製剤として優れていることを示す*in vitro*の成績である。ピタバスタチン封入PLGAナノ粒子が細胞内に送達された後、ナノ粒子から再内皮化作用を示す濃度のピタバスタチンが細胞内に徐放（細胞内DDS）されることによって血管新生促進作用が惹起されたものと考えられる。以上の結果から、ナノ粒子溶出ステントの薬剤として、最も効力のあるピタバスタチンを候補化合物として選択した。

IV. スタチン封入ナノ粒子溶出ステントの有効性と安全性

次にCypher, ベアメタルステントおよびスタチン封入ナノ粒子溶出ステントをブタ左冠動脈に留置し、28日後に常法に従い病理学的な評価を行った。その結果、ステント内再狭窄の抑制効果はスタチンナノ粒子溶出ステントとCypherが同程度であったのに対し、Cypherで認められた炎症、再内皮化の遅延およびフィブリンの沈着といった副作用が、スタチンナノ粒子溶出ステントでは認められなかった（図4）⁶⁾。今後、遠隔期での有効性・安全性の評価、薬物の体内動態などのより詳細なデータ

を集積する必要がある。

● おわりに ●

第一世代DESの有害事象が明らかになり、新規DESには有効性だけではなく、その安全性が十分担保されていなければ臨床への応用は不可能である。FDAから『Guidance for Industry-Coronary Drug-Eluting stents-Nonclinical and Clinical Studies』というDESの開発における詳細かつ厳格な前臨床試験および臨床試験に関するガイドライン (<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/6255.html>) が提案され、またSchwartz, VirmaniらからはCirculation: Cardiovasc Intervent誌上に『Drug-Eluting Stents in Preclinical Studies-Updated Consensus recommendations for Preclinical Evaluation』⁷⁾が報告された。これらのガイドライン、recommendationsは第一世代のDESの反省点を二度と繰り返さないため高いハードルを設けており、われわれが開発しているナノDDSステントを臨床へ橋渡しするためにはクリアしていかなくてはならない課題が多い。国内での開発を進めていくには産学官連携体制が必須であり、承認機関（医薬品医療機器総合機構）との連携が望まれる。

参考文献

- 1) Kawashima Y, Yamamoto H, et al : Eur J Pharm Biopharm 45, 41-48, 1998.
- 2) Nakano K, Egashira K, et al : JACC Cardiovasc Interv 2, 277-283, 2009.
- 3) Kitamoto S, Nakano K, et al : Arterioscler Thromb Vasc Biol 24, 1522-1528, 2004.
- 4) Walter DH, Rittig K, et al : Circulation 105, 3017-3024, 2002.
- 5) Walter DH, Schachinger V, et al : Am J Cardiol 85, 962-968, 2000.
- 6) Tsukie N, Nakano K, et al : J Atheroscler Thromb, 2012, in press.
- 7) Schwartz RS, Edelman E, et al : Circ Cardiovasc Interv 1, 143-153, 2008.

参考ホームページ

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
http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/1_sentaniry/

●中野 覚

1999年 京都工芸繊維大学大学院工芸科学専攻応用生物学修了

(財)食品農医薬品安全性評価センターにおいて各種安全性試験、薬理薬効試験に従事

2003年 九州大学病院COE学術研究員

2006年 九州大学大学院医学研究院循環器内科学学術研究員(特任助教~特任講師)

2007年 京都工芸繊維大学, 博士(学術)取得

2011年 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

