

# 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～平成 25 年度 総合研究報告書

主任研究者 江頭 健輔

平成 26 (2014) 年 5 月

## 【目 次】

I .	研究組織	1
II .	総合研究報告書	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 23-25 年度の成果	11
7.	考察と今後の展開	13
8.	健康危険情報	14
9.	研究発表	15
10.	知的財産権の出願・登録状況	16
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	17

**【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 寛 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

九州大学病院 ARO 次世代医療センター(橋渡し拠点)・センター長

戸高 浩司 九州大学病院 ARO 次世代医療センター(橋渡し拠点)・准教授

桑原 良宇 興和株式会社 医薬事業部 製品戦略センター・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)

## 【総合研究報告書】

### 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(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】

ナノ医工薬学融合研究(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、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、ピタバ NP の最適化の研究開発と安全性試験、ピタバ NP 製剤の設計・開発、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。

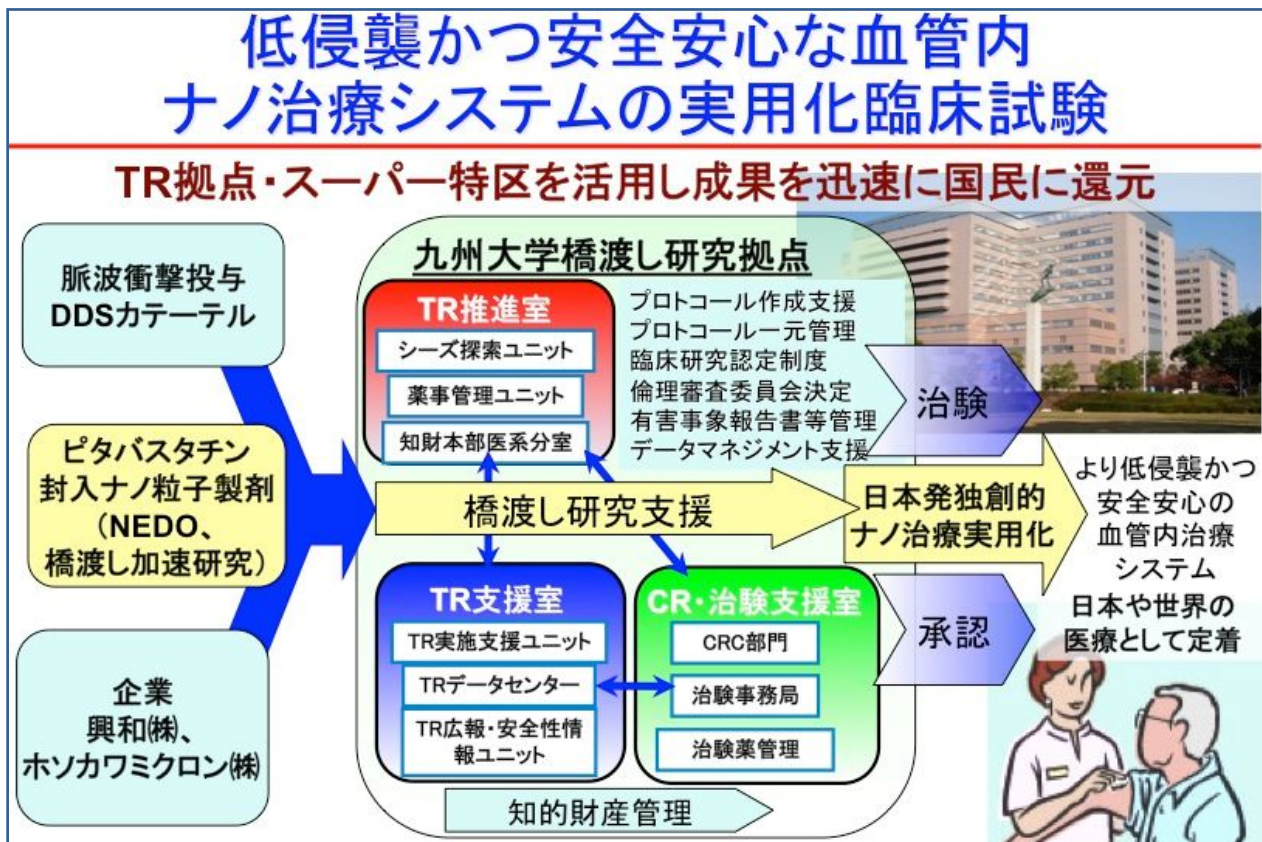


図1 事業化ロードマップ

## 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。

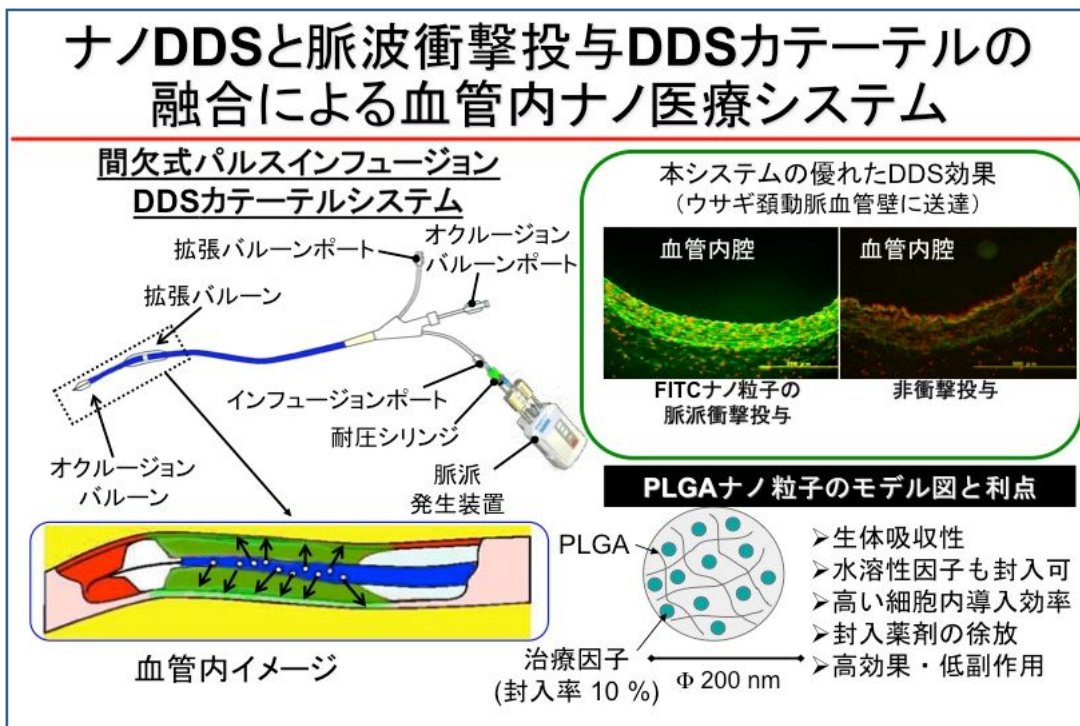


図2 複合型医療デバイス（脈波衝撃投与 DDS カテーテルとナノ DDS の融合）の開発

### 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）

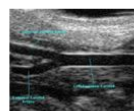
ナノ医工薬融合学などに基づく革新的技術の研究開発を加速するために「先端医療開発特区」を創設し、最先端の再生医療、医薬品・医療機器の開発・実用化を促進する。

*0.27second × 1000mA × 256slice Helical*

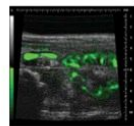
**Brilliance iCT**



#### 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



**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



マウス全身CTイメージ



**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：

- 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）
- 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）
- ピタバ NP 製剤の設計・開発（主に興和が担当）
- 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、小動物の再狭窄モデルにおける有効性を明らかにした（特許出願・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。
- 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、興和）

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）

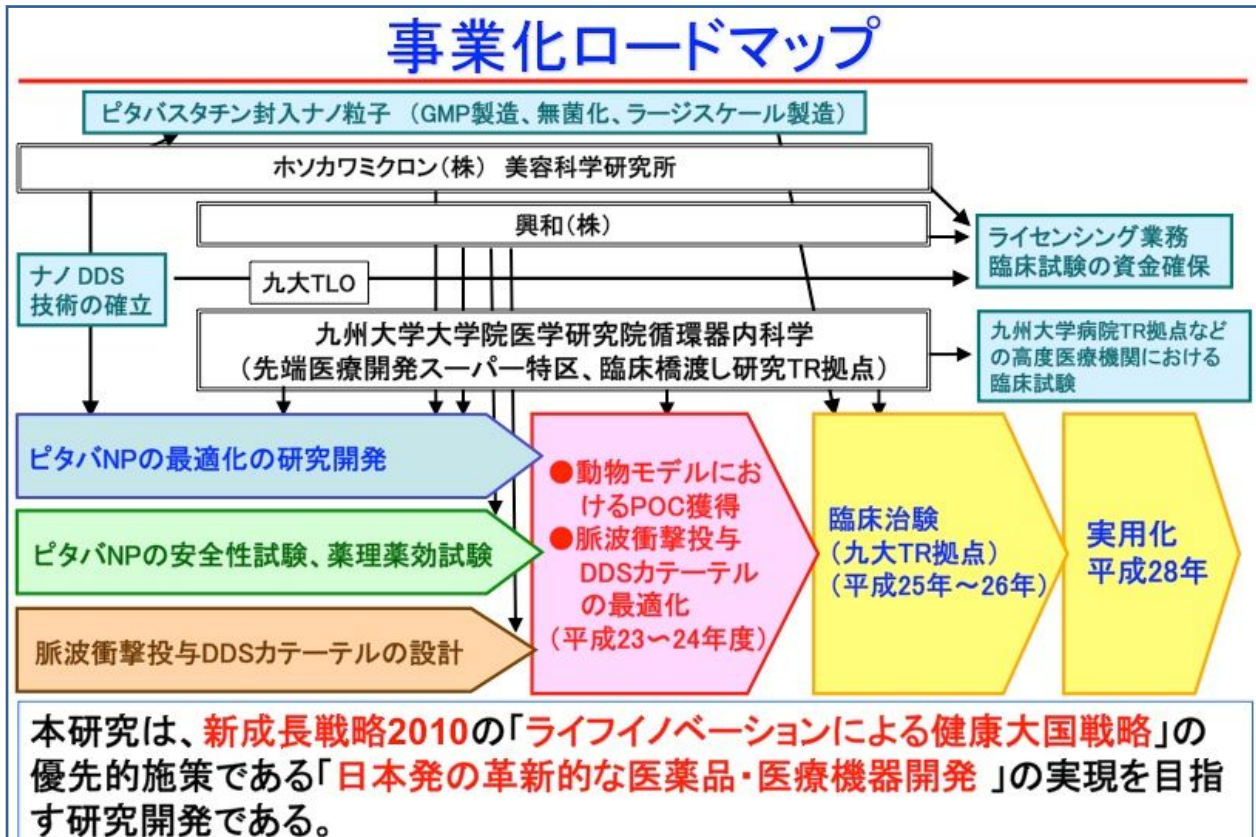
主にブタ冠動脈バルーン傷害モデル、ならびにステント留置モデルに対して各種用量のピタバスタチン及びピタバ NP の血管内投与の有効性を検証する。また、DES 留置後の血管修復不全に対するピタバ NP の有効性を検証する。用法用量探索を行い、ピタバ NP の臨床の用法用量を推定する。

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4 事業化ロードマップ



## 6. 平成23-25年度の成果

### 【当初の研究計画との比較】

- 薬理薬効試験：有効性に関する非臨床 POC が得られた（下記参照）。
- 特許戦略：日本特許登録、中国特許登録、米国、EU、インド、韓国など順次登録予定である。
- 治験薬 GMP 製造と静脈内投与に関する安全性に関する非臨床試験を完了した。
- ピタバ NP 製剤の静脈内投与に関する PMDA との「対面助言」を平成 25 年 12 月に実施し合意を得た。
- したがって、当初の目標であった臨床試験を実施することは出来なかった。その理由として、（1）静脈内投与に関する第一相試験の実施が 1 年以上遅れたこと、（2）日本の規制当局に冠動脈内投与に関する安全性試験の明確な基準が無いこと、の 2 点があげられる。

### 【実用化を目指した研究開発体制の進捗】

#### 1. 特許（スタチン封入ナノ粒子含有医薬組成物）:

日本特許登録、中国特許登録、米国、EU、インド、韓国などは順次登録予定

#### 2. 医薬品医療機器総合機構(PMDA)との情報交換：

平成 24 年 9 月 3 日に「出張相談」を実施した。平成 25 年 12 月 25 日に「対面助言」を実施し、ピタバ NP 製剤の静脈内投与に関する第一相治験実施体制とデザインについて合意を得た。この間、冠動脈内投与に関する非臨床試験の内容について PMDA の見解を得ることが出来た。

### 【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

ピタバ NP の脈波衝撃投与 DDS カテーテル投与の効果を実験動物を用いて明らかにした。即ち、ナノ粒子製剤が血管傷害部に送達され長期間に渡って停留すること、ピタバ NP による血管狭窄が抑制されること、を明らかにした。また、サル大腿動脈モデルにおいても同様の成果が得られた。従って、本事業によって有効性に関する非臨床 POC が得られた。

#### 2. ピタバ NP の安全性試験

GLP 基準下でラットおよびイヌにおける安全性試験（単回持続静脈内投与毒性試験、2 週間反復持続静脈内投与毒性試験、薬物動態試験など）を実施した。

#### 3. ピタバ NP 製剤の設計・開発

第一相静脈内投与臨床試験のためのピタバ NP 製剤の製造を完了した。

#### 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：23-24 年度に「薬事戦略相談」を 2 回実施した。平成 24 年 9 月にカテーテルによるピタバ NP 製剤の冠動脈内投与に関する「出張相談」を実施した。平成 24 年 11 月にピタバ NP 製剤の筋肉内投与に関する「対面助言」を実施した。

さらに、平成 25 年 12 月 25 日にピタバ NP 製剤の静脈内投与に関する「対面助言」を実施し、

治験実施体制とデザインについて合意を得た。平成 26 年 7 月に治験計画届を提出し、平成 26 年 9 月に第一相試験（医師主導治験）を開始する予定である。

2) 臨床試験の準備：上記 PMDA との「情報交換」の結果、ピタバ NP 製剤の冠動脈内投与に関する非臨床試験が必要になった。今後、ブタ冠動脈モデルを用いて、ピタバ NP 製剤の冠動脈内投与に関する非臨床試験を実施する計画である。



## 7. 考察と今後の展開

平成 23-25 年度までの成果を基盤にして、今後は以下の実用化に向けた取り組みを加速的に推進する。

- 特許戦略：米国、EU ならびにインド、韓国などの特許の審査が有るので対応する。産学連携を加速するために、本特許の九州大学の権利を連携企業に譲渡する手続きを進める。
- 治験薬 GMP 製造：製剤の安定性試験を継続して進める。また、製剤の最適化（高封入率化、ロット単位の量の安定化、粒径の安定化など）も進める。
- 非臨床試験の成果に基づく「対面助言」：平成 26 年度に終了する静脈内投与に関する「第一相単回静注試験」と「第一相反復静注試験」の成果を基盤にして、平成 27 年度以降に冠動脈内投与に関する非臨床試験を実施する。
- 九州大学病院橋渡し研究拠点（ARO 次世代医療センター）における第二相試験の実施：上記の静脈内投与に関する第一相試験と冠動脈内投与に関する非臨床試験の成果を基盤にして、平成 27 年度以降に冠動脈内投与に関する第二相試験を計画する。臨床試験の計画を加速するために、「医工連携事業化推進事業」実証推進事業（経済産業省）に応募している。

**8. 健康危険情報**

なし



## 9. 研究発表

- 1) 国内 口頭発表： 12 件  
原著論文による発表： 0 件  
それ以外（レビュー等）の発表： 15 件
- 2) 国外 口頭発表： 21 件  
原著論文による発表： 6 件  
それ以外（レビュー等）の発表： 2 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：

発明の名称：スタチン封入ナノ粒子含有医薬組成物

特許第 4881385 号（登録日、平成 23 年 12 月 9 日（2011.12.9））

日本特許登録、中国特許登録、米国、EU、インドなど順次登録予定

## 【研究成果の刊行に関する一覧表】

### (1) 学会誌など発表

< 英文原著 >

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.
3. Nagahama R, Matoba T, Nakano K, Kim-Mitsuyama S, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pioglitazone Enhances Therapeutic Neovascularization in a Murine Model of Hindlimb Ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(10): 2427-2434.
4. Sato K, Nakano K, Katsuki S, Matoba T, Osada K, Sawamura T, Sunagawa K, Egashira K: Dietary Cholesterol Oxidation Products Accelerate Plaque Destabilization and Rupture Associated with Monocyte Infiltration/Activation via the MCP-1-CCR2 Pathway in Mouse Brachiocephalic Arteries: Therapeutic Effects of Ezetimibe. *J Atheroscler Thromb.* 2012; 19(11): 986-998.
5. Tsukie N, Nakano K, Matoba T, Masuda S, Iwata E, Miyagawa M, Zhao G, Meng W, Kishimoto J, Sunagawa K, Egashira K: Pitavastatin-Incorporated Nanoparticle-Eluting Stents Attenuate In-Stent Stenosis without Delayed Endothelial Healing Effects in a Porcine Coronary Artery Model. *J Atheroscler Thromb.* 2013; 20(1): 32-45.
6. Katsuki S, Matoba T, Nakashiro S, Sato K, Koga JI, Nakano K, Nakano Y, Egusa S, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Inhibits Atherosclerotic Plaque Destabilization/Rupture in Mice by Regulating the Recruitment of Inflammatory Monocytes. *Circulation.* 2014; 129(8): 896-906.

< Reviews >

1. Matoba T, Egashira K: Anti-inflammatory gene therapy for cardiovascular disease. *Curr Gene Ther.* 2011; 11(6): 442-446.
2. Matoba T, Sato K, Egashira K: Mouse models of plaque rupture. *Curr Opin Lipidol.* 2013; 24: 419-425.

## (2) 口頭発表

### < 国内学会 >

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 ステントの開発
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ー 日本初の独創的なナノ治療の実用化を目指してー（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ー 日本初の独創的医療機器・医薬品の開発を目指してー（特別講演）
4. 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会（平成 24 年 7 月 20 日、福岡）江頭健輔：ナノテクノロジーを基盤とする動脈硬化プラーク破綻と虚血ー 再灌流傷害に対する新しい治療法の開発（ランチョンセミナー）
5. 第 46 回粉体工学に関する講演討論会（平成 24 年 9 月 27 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方法（重症虚血治療的ナノ粒子製剤の実用化）（招待講演）
6. 第 12 回 Cardiovascular Frontier Conference プログラム（平成 24 年 10 月 6 日、東京）江頭健輔：心血管病に革新的治療効果を示すナノ医療の実用化と臨床試験（特別講演）
7. NEDO「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発」成果報告会（平成 24 年 10 月 11 日、神奈川）江頭健輔：血管内皮細胞選択的ナノ DDS 技術開発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（ピタバスタチン封入ナノ粒子製剤の研究開発）
8. 第 32 回日本川崎病学会・学術集会（平成 24 年 10 月 13 日、東京）江頭健輔：ナノテクノロジーを用いた drug delivery system（ナノ DDS）による心血管病に対する革新的治療実用化（特別講演）
9. 先端医療研究セミナー（平成 25 年 4 月 9 日、東京）江頭健輔：難治性心血管病に対する革新的ナノ医療の実用化と臨床試験（特別講演）
10. 第 4 回「新しい医療」講演会（平成 25 年 6 月 3 日、福岡）江頭健輔：難治性心血管病に対する革新的ナノ医療の実用化と臨床試験（特別講演）
11. 榊原記念病院定例講演会（平成 25 年 10 月 21 日、東京）江頭健輔：難治性心血管病に対する革新的ナノ医療の実用化と臨床試験（特別講演）

12. 第8回医療機器産業研究会 新たな医療機器開発の方向性と産業戦略（平成26年3月31日、東京）江頭健輔：臨床ニーズに基づく低侵襲医療機器開発と産学連携

< 国際学会 >

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)
5. 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)
6. International Vascular Biology Meeting (June 2-5, 2012, Wiesbaden) 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
7. The 4th Oriental Congress of Cardiology & The 5th AICT (May 26, 2012, Shanghai) Egashira K: Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin via pulse infusion drug delivery catheter attenuates neointima formation after balloon injury in porcine coronary arteries. (Invited lecture)
8. The 2012 Annual Scientific Meeting of Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis (September 22-23, 2012, Taipei) Egashira K: Nanotechnology-Based DDS for Patients with Critical Limb Ischemia. (Invited lecture)

9. Scientific Sessions 2012 of the American Heart Association (November 3-7 2012, Los Angeles) Katsuki S, Matoba T, Sato K, Koga J, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Inhibits Plaque Destabilization and Rupture in the Brachiocephalic Arteries of ApoE-Deficient Mice through Regulating Monocyte Activation
10. Scientific Sessions 2012 of the American Heart Association (November 3-7 2012, Los Angeles) Nakano Y, Matoba T, Ikeda G, Nagaoka K, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K: A Novel Multi-Targeting Approach for Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Nanoparticle-Mediated Delivery of Irbesartan Reduces Ischemia/Reperfusion Injury in Mice
11. Scientific Sessions 2012 of the American Heart Association (November 3-7 2012, Los Angeles) Ikeda G, Matoba T, Nakano Y, Nagaoka K, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Selective Delivery into Lesions of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury Enhances Cardioprotection by Cyclosporine A in Mice
12. Scientific Sessions 2012 of the American Heart Association (November 3-7 2012, Los Angeles) 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
13. Scientific Sessions 2012 of the American Heart Association (November 3-7 2012, Los Angeles) Yufu T, Matoba T, Antoku Y, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K: Intramural Delivery of Pitavastatin Using a Novel Composite Drug Delivery System (Nanoparticle and *Pulse Wave Infusion Catheter*) Attenuates Neointima Formation after Balloon Injury in Porcine Coronary Arteries
14. ISHR XXI World Congress (June 30-July 4 2013, San Diego) Nagaoka K, Matoba T, Nakano Y, Ikeda G, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K: A New Therapeutic Modality for Ischemia-Reperfusion Injury: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Reduces Ischemia-Reperfusion Injury and Improves Left Ventricular Function in Rats
15. ISHR XXI World Congress (June 30-July 4 2013, San Diego) Nakano Y, Matoba T, Nakano K, Ikeda G, Nagaoka K, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Delivery of Irbesartan Reduces Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Mice via PPAR  $\gamma$ -Dependent Mechanisms
16. ISHR XXI World Congress (June 30-July 4 2013, San Diego) Ikeda G, Matoba T, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Targeting of Cyclosporine A to Mitochondria in Reperfused Myocardium Enhances Cardioprotection from Ischemia-Reperfusion Injury

17. The Annual Scientific Meeting of Taiwan Society of Lipids & Atherosclerosis 2013 (September 14-15, 2013, Taipei) Egashira K: Nanoparticle-mediated targeting of pitavastatin for developing innovative therapeutic strategies in refractory cardiovascular diseases. (Invited lecture)
18. Scientific Sessions 2013 of the American Heart Association (November 16-20 2013, Dallas) Nakano Y, Matoba T, Ikeda G, Nagaoka K, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticles-Mediated Delivery of Irbesartan Reduces Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via PPAR  $\gamma$ -Dependent Anti-Inflammatory Mechanisms in Mice
19. Scientific Sessions 2013 of the American Heart Association (November 16-20 2013, Dallas) Antoku Y, Matoba T, Yufu T, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K: A Novel Rabbit Model of Plaque Erosion with Spontaneous Atherothrombotic Occlusion
20. Scientific Sessions 2013 of the American Heart Association (November 16-20 2013, Dallas) Ikeda G, Matoba T, Nakano Y, Nagaoka K, Nakano K, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Targeting of Cyclosporine A to Mitochondria in Reperfused Myocardium Enhances Cardioprotection from Ischemia-Reperfusion Injury
21. Scientific Sessions 2013 of the American Heart Association (November 16-20 2013, Dallas) Ichimura K, Nakano K, Nagaoka K, Matoba T, Egusa S, Sunagawa K, Egashira K: Nanoparticle-Mediated Targeting of Pitavastatin into Reperfused Myocardium Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in a Preclinical Pig Model

### (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
3. 中野覚、由布威雄、江頭健輔：ナノ DDS デバイスを用いた血管内治療の臨床応用 . Drug Delivery System 日本 DDS 学会 2012; 27(4): 275-282
4. 的場哲哉、江頭健輔：ナノ粒子 DDS を用いた血管新生治療法の開発 Bio Clinica 北隆館 2013 ; 28 ( 5 ) : 35-39

5. 香月俊輔、的場哲哉、江頭健輔：ナノ粒子を用いた新規 Drug Delivery System (DDS)によるプラーク不安定化，破綻治療. Heart View メジカルビュー社 2013；17(4)：76(408)-84(416)
6. 江頭健輔、中野覚：シーズ成果報告 医薬品 急性心筋梗塞症治療用ナノ粒子製剤の実用化のための橋渡し研究．臨床評価 臨床評価刊行会 2013；41(1)：68-71
7. 江頭健輔、中野覚、松本拓也、前原喜彦：シーズ成果報告 医薬品 虚血肢治療用低侵襲ナノ粒子製剤の実用化．臨床評価 臨床評価刊行会 2013；41(1)：72-74

< 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
2. 中野覚、江頭健輔：第2章 徐放技術の医療応用 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. ここまで広がるドラッグ徐放技術の最前線 古くて新しいドラッグデリバリーシステム(DDS) メディカル ドウ 2013；240-245

< 新聞報道 >

1. 平成 23 年 08 月 01 日掲載、日本経済新聞「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が掲載。
2. 平成 25 年 5 月 19 日掲載、首相官邸ホームページ「佐賀県及び福岡県下訪問」
3. 平成 25 年 5 月 19 日掲載、毎日新聞「安倍首相：九州の最先端治療設備を視察」
4. 平成 25 年 5 月 19 日掲載、msn 産経ニュース「『私自身も難病に苦しんだ』首相が先端医療の現場視察」
5. 平成 25 年 5 月 19 日掲載、朝日新聞「安倍首相、先端医療の輸出強調 九州視察で成長戦略説く」
6. 平成 25 年 5 月 20 日掲載、産経新聞「難病治療『私の天命』首相、九大病院を視察」