

164. 血管形成術用 NF- κ B デコイ溶出バルーン/ステント開発

磯部 光章

Key words: NF- κ B デコイ, バルーン, ステント,
血管形成術

東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科
循環制御内科

緒言

冠動脈狭窄に対するインターベンション治療は有効な治療法であるものの、3割前後の症例で治療後の再狭窄をきたし、既存の薬剤溶出型デバイスを用いても再狭窄は深刻な問題である。その理由として、溶出性薬剤の持つ強い細胞増殖抑制効果により、回復期においても血管内皮細胞の再生が遅延され血栓の形成が起こることが指摘されている。したがって、将来の薬剤溶出型デバイスには従来目的とされた炎症抑制効果に加え、回復期における内皮機能を阻害しない事が要求される。我々は、炎症の中心を担う転写因子 NF- κ B に着目し、その機能を阻害する NF- κ B デコイ遺伝子を開発したり、NF- κ B デコイ遺伝子をコーティングした血管拡張用バルーンカテーテル（治験機器識別番号：AMG0102）および NF- κ B デコイ遺伝子溶出型ステント²⁾は、ステント/バルーン傷害性の炎症を抑制すると共に、その後の再狭窄・血栓症をも抑制し、内皮機能を阻害しなかった。我々は、NF- κ B デコイを冠動脈形成術後患者のステント植込み部に導入する冠動脈形成術後再狭窄予防の世界で初めての臨床試験に結び付けた^{3,4)}。

本研究は、動脈硬化とインターベンション後の再狭窄の進展様式を「炎症」というキーワードのもとに病態解明すると同時に、新たな薬剤溶出型ステント/バルーンを用いた安全性と有効性を検討することを目的とする。

方法、結果および考察

1. 血管内膜肥厚動物モデルに対する NF- κ B デコイ遺伝子溶出型ステントの効果

ステントの治験導入を目指した前臨床試験を行った。ラット (SD) 雄 11 匹 (400g 前後)、およびウサギ (日本白色種) 雄 12 匹 (2.5 - 3.5 kg) における大動脈再狭窄モデルを用いて、NF- κ B デコイ遺伝子溶出型ステントの安全性と効果を検証した。具体的には、コレステロール (0.5 - 1.0%) 負荷動物の動脈 (ラット：腹部大動脈、ウサギ：腸骨動脈) に対し、バルーン傷害を与えた後にステントを留置し、4 - 8 週間後における血管内膜肥厚の抑制をベアメタルステントと比較することによって効果を検証した。ベアメタルステントは、MOMO ステント (株) 日本ステントテクノロジー) を用い、NF- κ B デコイ遺伝子溶出型ステントは MOMO ベースのものに、NF- κ B デコイ遺伝子 (アンジェス MG 株式会社, (株) 日本ステントテクノロジー, (株) ホソカワミクロン) を塗布した。

バルーン傷害のみを起こしたラット腹部大動脈では、約 39% の内膜肥厚が観察された。次に、バルーン傷害を起こした動脈にベアメタルステントを留置し 8 週間後に観察したところ、内膜肥厚が $13.7 \pm 1.6\%$ (n=9) に抑制されていた (図 1)。ベアメタルステントを用いても内膜肥厚が大きく抑制された理由として、ステントそのものの基礎性能が高い可能性やラットモデルでは血管が小さいことが結果に影響を与えていた可能性が考えられた。以上より、ラット血管傷害モデルでは NF- κ B デコイ遺伝子溶出型ステントの性能を評価することが困難であると考えられた。

次に、バルーン傷害を起こし 4 週間経過したウサギ (n=12) の両腸骨動脈に対して、片側にベアメタルステントを、もう一方に NF- κ B デコイ遺伝子溶出型ステントをランダムに留置した。ステント留置 4 週間後の動脈再狭窄を評価したところ、ベアメタルステントでは 12 足の再狭窄が抑制されていた。



図1. 光干渉断層撮影により観察したラット腹部大動脈.

血管傷害後にベアメタルステントを埋入し、8週後に観察した。画面中央にあるプローブより光を発し、血管内を造影している。放射状の影の根元にある明るい部分がステントである。

NF- κ B デコイ遺伝子溶出型ステントでは12足中7足に狭窄が抑制されたが、2足で閉塞、2足で狭窄、1足で瘤が観察された（図2）。今回用いたデコイステントは、血管内留置2週間後よりデコイが溶出されはじめ、4-6週間で溶出が終わるように設計されている。したがって、バルーン傷害を起こした動脈においてNF- κ B デコイ遺伝子溶出型ステントの留置が悪化を引き起こした理由として、デコイの溶出タイミングが影響を与えた可能性が考えられる。

2. NF- κ B デコイ遺伝子溶出型バルーンを用いた透析シャント静脈狭窄治療試験

透析患者におけるシャント血管狭窄は血管径が細くステントが使用できないため、臨床では繰り返しのバルーン拡張術が行われている。本試験は、UMIN 試験登録（ID：UMIN000008096，登録日2012年6月5日）⁵⁾を申請し、22施設で行っている。現在177例を施行し、2015年1月に試験が終了となった。現在データを慎重に解析しているところである。

NF- κ B デコイは本邦発の核酸医薬品であり、アンジェス MG（株）が特許を持ち、開発中の新薬である。さらに本ステントおよびバルーンの開発にあたっては、優れたステントプラットフォームとして岡山のベンチャー企業が開発したMOMOステント（特許取得済）を用いている。さらに共同研究者である細川ミクロン社において、このステントに新たに開発したナノ粒子を用いたNF- κ B デコイのバルーンへの塗布技術の開発（特許取得済）を行ってきた。

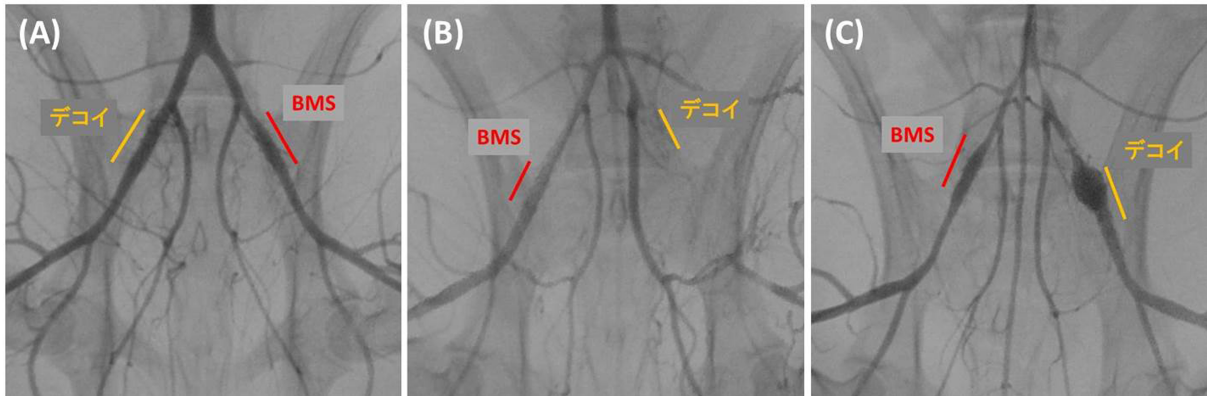


図2. ウサギ動脈傷害モデルに対するステントの効果。

傷害を起こした両腸骨動脈に対して、デコイステント（デコイ）とベアメタルステント（BMS）をそれぞれ埋入し、4週間後に血管造影法により観察した。（A）両ステントとも内膜肥厚が抑制された例，（B）デコイステントのみ血管狭窄がみられた例，（C）デコイステントのみ動脈瘤が観察された例。

すなわち本研究は国内諸企業との連携体制が確立しており、わが国発の産学連携イノベーションとして、新たな臨床応用研究と更なる開発へ向けての新規デバイスの開発研究、トランスレーショナル・リサーチとして発信できる成果となることが期待される。純国産のデバイスを開発することは日本人の病態の特徴に対して機敏に対応できるのみならず、今後は国際基準に反映させることで、世界に対してもステント開発のリーダーとして優位性が得られると考えられる。これらの研究成果は、ステント/バルーン傷害の病態、治療法に関する質の高いエビデンスを世界に発信することができ、次なる革新的な医療機器開発に貢献するとともに、我が国の治療ガイドライン作成のためのエビデンスの基盤となる。またNF- κ Bデコイの応用としてリウマチ性関節炎、難治性アトピー性皮膚炎などが研究されており、この研究の成果を基に、本核酸医薬品が多面的に臨床応用される基礎データとなることも期待される。今後も医師主導の自主研究として国内発の新技术を企業との共同開発の形で進め、イノベティブな新規医療機器として世界に先行する研究を展開し、臨床応用に結び付けることで、国民の福祉に合致した医療技術の開発を行う方向で発展することが期待される。

本研究の結果を踏まえ、今後さらに改良を加えた上で、我が国におけるステント/バルーン治療後の再狭窄発症の低減に繋がるエビデンスを構築し、予後の改善に結びつく患者と医師等両方への負担の軽減に繋がることを目指す。

共同研究者

本研究の共同研究者は、大阪大学大学院医学系研究科の森下竜一、東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センターの鈴木淳一、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科の前嶋康浩および膳法浩史である。最後に、本研究にご支援を賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Yoshimura, S., Morishita, R., Hayashi, K., Yamamoto, K., Nakagami, H., Kaneda, Y., Sakai, N. & Ogihara, T. : Inhibition of intimal hyperplasia after balloon injury in rat carotid artery model using cis-element 'decoy' of nuclear factor-kappaB binding site as a novel molecular strategy. *Gene Ther.*, **8** : 1635-1642, 2001.
- 2) Ohtani, K., Egashira, K., Nakano, K., Zhao, G., Funakoshi, K., Ihara, Y., Kimura, S., Tominaga, R., Morishita, R. & Sunagawa, K. : Stent-based local delivery of nuclear factor-kappaB decoy attenuates in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation*, **114** : 2773-2779, 2006.
- 3) Egashira, K., Suzuki, J., Ito, H., Aoki, M., Isobe, M. & Morishita, R. : Long-term follow up of initial clinical cases with NF-kappaB decoy oligodeoxynucleotide transfection at the site of coronary stenting. *J. Gene Med.*, **10** : 805-809, 2008.
- 4) Suzuki, J., Ito, H., Gotoh, R., Morishita, R., Egashira, K. & Isobe, M. : Initial clinical cases of the use of a NF-kappaB decoy at the site of coronary stenting for the prevention of restenosis. *Circ. J.*, **68** : 270-271, 2004.
- 5) UMIN000008096. : Evaluation of clinical utility of NF-kB Decoy Oligo coated PTA balloon catheter for arteriovenous fistula stenosis in hemodialysis shunts (AVF). Clinical trial medical device identification

number: AMG0102. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000009451&type=summary&language=E>