

次世代低侵襲性医療の開発

下川, 宏明
九州大学大学院医学研究院循環器内科学

<https://doi.org/10.15017/19243>

出版情報：福岡醫學雑誌. 95 (10), pp.265-268, 2004-10-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

特集：九州大学病院統合1周年記念企画

次世代低侵襲性医療の開発

九州大学大学院医学研究院 循環器内科学
下 川 宏 明

はじめに

今世紀、我が国は未曾有の高齢化社会を迎えている。こうした中であって、患者への負担が小さい低侵襲性医療技術の開発は、患者の早期の社会復帰を支援できる点において、また、医療経済的な見地からも、その重要性が認識されてきている。内視鏡治療が世界的に普及し、また、本特集でも述べられているロボット治療が開発されている理由もそこにある。本稿では、現在我々が開発している次世代の低侵襲性医療(治療・診断)の開発について概説する。

1. 低出力体外衝撃波による重症虚血性心疾患に対する非侵襲性治療

虚血性心疾患に対する治療法は、現在、薬物治療、冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス手術の3つの方法があるが、人口の高齢化や生活様式の欧米化などに伴い、重症の虚血性心疾患が増加し、冠動脈インターベンションや冠動脈バイパス術が適応にならないような症例が増加してきている。このような症例は、QOLの低い日常生活を余儀なくされている。こうした重症の虚血性心疾患に対して、現在、遺伝子治療や細胞療法などの開発が検討されているが、その効果や安全性についてはなお検討すべき点が多く、また、遺伝子や細胞の虚血心筋への注入に侵襲的な開胸操作を必要とし、反復施行は實際上困難である。

我々は、衝撃波が培養内皮細胞で血管新生因子の発現を亢進させるという報告¹⁾に着目し、体外衝撃波を用いた虚血心筋に対する非侵襲性の血管新生療法を開発した。まず、ヒト培養内皮細胞において、結石破碎療法に用いられている出力の約10%の低出力衝撃波(0.09 mJ/mm²)が最も効率よくVEGFやその受容体であるFlt-1の発現を増強することを確認した(2)。続いて、この低出力衝撃波を用いた治療(0.09 mJ/mm²の低出力衝撃波を心筋虚血部位9カ所に1カ所当たり200発照射し、1週間で3回施行)が、ブタの慢性虚血心筋において血管新生を促進し、局所心筋血流を改善し、結果的に局所壁運動を改善させること、その機序の一つとして、虚血心筋におけるVEGF発現を亢進させることを認めた²⁾。また、不整脈や心筋傷害などの副作用は全く認めなかった。衝撃波の血管新生因子の発現促進作用の機序として、衝撃波は、細胞内で「cavitation効果」といわれるマイクロメートルレベルのバブルの形成と破裂を惹起し³⁾、それが一種のずり応力として長く記憶されると考えられている⁴⁾。

こうした一連の基礎的検討結果を踏まえ、医学部倫理委員会の承認を得て、昨年1月より、従来の治療法を行うことが困難な重症虚血性心疾患を有する患者を最初の対象として、同治療法の有効性・安全性を検討する臨床試験を開始した(図1)。基礎的検討と同様の方法で、虚血心筋20~40カ所に衝撃波治療を行い、治療前および1・3・6ヶ月後に、冠動脈造影、左室造影、心筋シンチグラム、心エコー等を施行した。その結果、6ヶ月後の時点で、治療を行ったほぼ全ての患者において、自覚症状・運動耐容能・心筋血流の改善を認め、また、不整脈や心筋傷害などの副作用は認めなかった(図2)⁵⁾。

現在、臨床試験を継続するとともに、基礎的研究において、心筋梗塞後の心室リモデリングの抑制(ブタ)や閉塞性動脈硬化症に対する有効性(ウサギ)を示す予備的結果が得られつつある(未発表データ、後者は第2外科との共同研究)。低出力体外衝撃波を用いた血管新生療法は、その有効性・安全性に加えて、非侵襲性であり、将来的には外来でも反復実施できる点が最大の特徴である。医療費も大幅に節減できることが期待される。今後、慎重に検討を重ねていきたい。

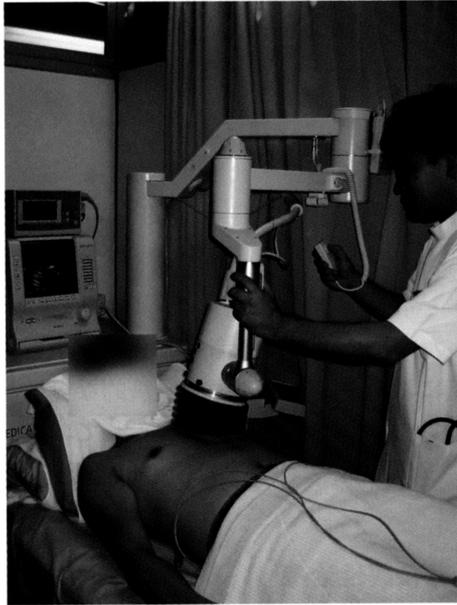


図1 低出力体外衝撃波を用いた重症虚血性心疾患に対する治療
本治療法は、無麻酔で開胸操作も必要とせず、極めて非侵襲的である（模擬治療風景）。

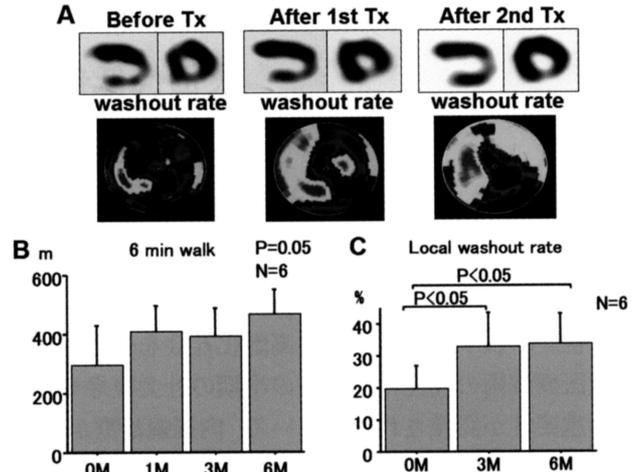


図2 低出力体外衝撃波を用いた重症虚血性心疾患に対する非侵襲性治療効果
本治療法により、衝撃波を照射した部位のみ心筋血流が改善した（A）。
6名の患者の6分間歩行（B）と心筋血流（C）。

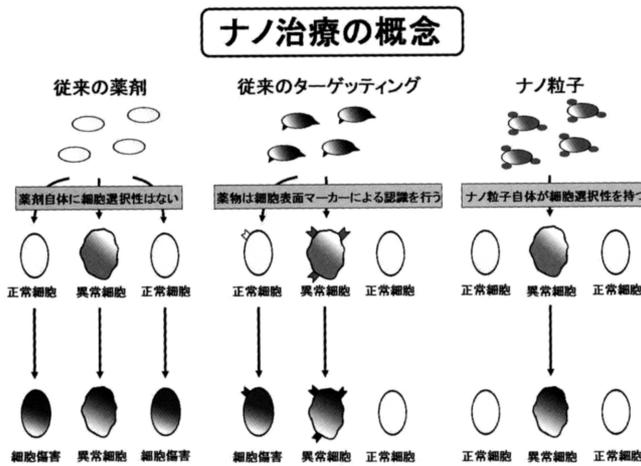


図3 ナノ治療の概念

2. ナノ医療

近年のナノテクノロジーの進歩により、特にドラッグデリバリーの領域において、組織選択性を有した薬剤の送達が可能となった(図3)。我々は、九大工学研究院の片山佳樹教授および医学研究院松田武久教授との共同研究で、循環器疾患に対する低（非）侵襲性のナノ医療（診断・治療）の開発を目指している。

(1) ナノ診断

動脈硬化病変の早期診断、特に動脈硬化プラークの検出は、虚血性心疾患の診療において重要である。動脈硬化プラークでは、血管透過性の亢進が生じている。我々は、従来血管透過性亢進部位の検出のため

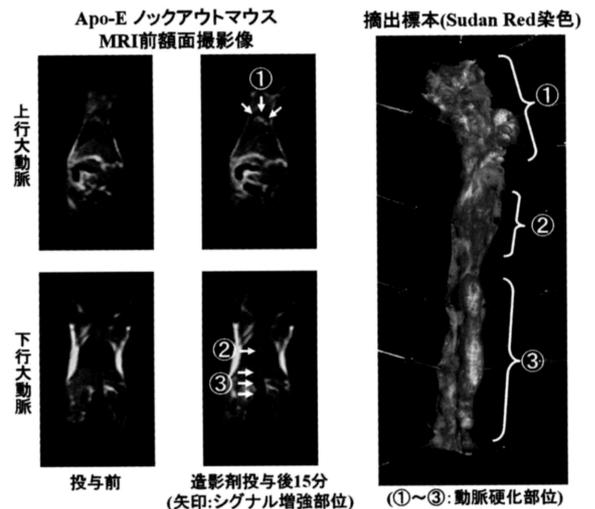


図4 機能化造影剤による動脈硬化プラークの検出
血管透過性亢進部位に選択的集積性を有するMRI用機能化造影剤は、ApoE-KOマウスの動脈硬化プラークを検出した。

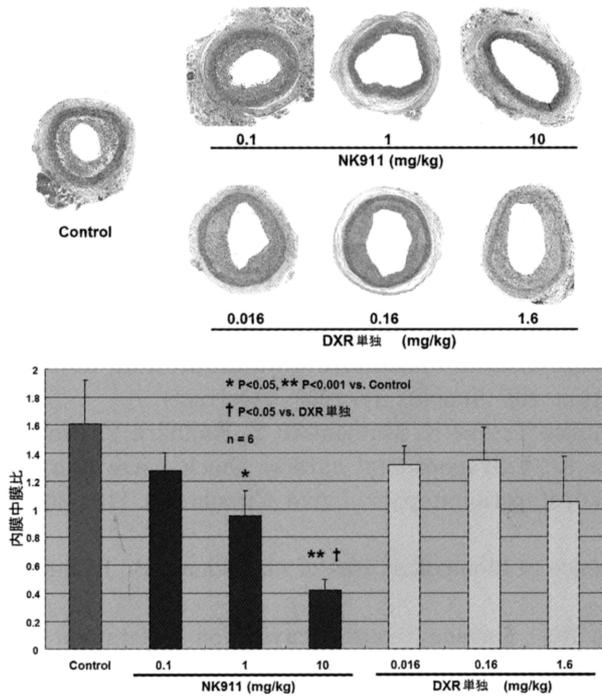


図5 ナノカプセルを用いた血管傷害後の再狭窄予防

ドキシソルビシン含有ナノカプセルであるNK911は、ラット頸動脈のバルーン傷害後の再狭窄病変の形成を著明に抑制した(文献8より引用)

る低侵襲性の予防法が開発されれば、より安全で効果的と考えられる。我々は、悪性腫瘍の治療目的で開発されたドキシソルビシンを含有したナノカプセルであるNK911に着目した。NK911は、ポリエチレングリコールの疎水性側鎖にドキシソルビシンを結合させたもので、溶解後、水中で直径約40 nmのミセルを形成する。このミセルは血管透過性亢進部位に対する選択性を有しており、特に固形腫瘍に対して高い腫瘍集積性・抗腫瘍効果を有している。一方、血管形成術後の血管局所は一定期間血管透過性が亢進しており、NK911が高い集積性を示すことが考えられ、結果として新生内膜形成を抑制することが期待される。ラットの頸動脈バルーン傷害モデルを作成し、経静脈的にNK911を投与したところ、4週間後の血管病変形成が強力に抑制され(図5)、さらに傷害部血管でのドキシソルビシンの選択的な集積も確認された⁸⁾。一方、全身性の副作用は全く認められなかった(ドキシソルビシン換算常用投与量の10倍まで)⁸⁾。

また、最近、我々は、片山研究室との共同研究にて、Rho-kinase 応答型のナノカプセルの開発に成功している。同カプセルは、Rho-kinaseの基質を付加した認識ドメインとDNAを搭載したプラスミドドメインから成っており、Rho-kinaseにより認識ドメインがリン酸化を受ける結果、プラスミドから特定の搭載DNAが放出される。Rho-kinaseは、動脈硬化⁹⁾、冠動脈スパズム¹⁰⁾、ステント留置後再狭窄¹¹⁾、肺高血圧症¹²⁾、急性心筋梗塞後の心室リモデリング¹³⁾などの幅広い循環器疾患において重要な治療標的分子であることを我々は明らかにしてきた¹⁴⁾。したがって、Rho-kinase 応答型ナノカプセルにより、こうした疾患群に対する、より選択的な診断・治療戦略が開発されることが期待される。

おわりに

我々が現在検討している低(非)侵襲性の先端医療の開発について概説した。この分野の研究では、工学系の研究者や企業との連携が特に重要である。こうした低(非)侵襲性の先端医療の開発が、患者のQOLを高め、医療経済的にも貢献することを期待して、今後も研究を続けていきたい。

に用いられていたEvans-blue色素に着目した。従来のガドリニウムMRI用造影剤にEvans-blueの骨格を付加し、血管透過性亢進部位を検出する機能化造影剤を作成した⁶⁾。ブタ大動脈を摘出し内皮擦過剝離を行い、同部位の造影剤によるMRIシグナル増強効果を確認した。その結果、血管内皮剝離部位に一致してシグナル増強が確認された。また、ラット頸動脈バルーン傷害モデルにおいても、傷害部位でのMRI強度の亢進が認められ、in vivoでの有用性が示唆された⁷⁾。我々は、現在、自然発症動脈硬化モデルであるApoE-KOマウスを用いて、in vivoでの同造影剤の効果を検討しており、動脈硬化プラークが描出されることを確認しつつある(図4)。本造影剤の開発により、より早期の動脈硬化プラークの非侵襲性の検出が可能となることが期待される。本造影剤は、九大TLOを通じて、現在、国内・国際特許を申請中である。

(2) ナノ治療

冠動脈形成術後の再狭窄予防においては、現在、薬剤溶出性ステントが最も有効と考えられる。しかし、ステントを用いずに同じ予防効果が得られ

謝辞

本稿で概説した一連の先端医療開発研究に協力していただいた九大工学研究院片山佳樹教授, 九大医学研究院松田武久教授, 心臓外科および第2外科血管外科グループの先生, および循環器内科教室諸兄に深謝いたします。

本研究は, 文科省科研費 (13557068), 厚労省科研費 (H15-再生-004), 医薬品医療機器総合機構 (02-3), 戦略的研究推進事業 (CREST), 九大 P & P (代表, 医学研究院岩本幸英教授), 九大 21 世紀 COE (代表, 医学研究院名和田新教授) の補助により実施した。

参 考 文 献

- 1) Gutersohn A and Caspari G: Shock waves upregulate vascular endothelial growth factor m-RNA in human umbilical vascular endothelial cells. *Circulation*. 102 (Suppl.): 18, 2000. (Abstract)
- 2) Nishida T, Shimokawa H, Oi K, Tatewaki H, Uwatoku T, Abe K, Matsumoto Y, Kajihara Y, Eto M, Matsuda T, Yasui H, Takeshita A and Sunagawa K: Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia-induced myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*. 110: 3055-3061, 2004.
- 3) Apfel RE: Acoustic cavitation: a possible consequence of biomedical uses of ultrasound. *Br J Cancer*. 45: 140-146, 1982.
- 4) Maisonhaute E, Prado C, White PC and Compton RG: Surface acoustic cavitation understood via nanosecond electrochemistry. Part III: Shear stress in ultrasonic cleaning. *Ultrason Sonochem*. 9: 297-303, 2002.
- 5) Fukumoto Y, Ito A, Tanaka H, Kishi T and Shimokawa H: Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Circulation*. 110 (Suppl. III): III-464, 2004. (Abstract)
- 6) Yamamoto T, Ikuta K, Oi K, Abe K, Uwatoku T, Murata M, Shigetani N, Yoshimitsu K, Shimokawa H and Katayama Y: First functionalized MRI contrast agent recognizing vascular lesions. *Anal. Sci*. 20: 5-7, 2004.
- 7) Yamamoto T, Ikuta K, Oi K, Abe K, Uwatoku T, Hyodo F, Murata M, Shigetani N, Yoshimitsu K, Shimokawa H, Utsumi H and Katayama Y: In vivo MR detection of vascular endothelial injury using a new class of MRI contrast agent. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 14: 2787-2790, 2004.
- 8) Uwatoku T, Shimokawa H, Abe K, Matsumoto Y, Hattori T, Oi K, Matsuda T, Kataoka K and Takeshita A: Application of nanoparticle technology for the prevention of restenosis after balloon injury in rats. *Circ Res*. 92: 62e-69, 2003.
- 9) Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, Higo T, Morishige K, Eto Y, Egashira K, Kaibuchi K and Takeshita A: Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 20: 2351-2358, 2000.
- 10) Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, Kunihiro I, Eto Y, Morishige K, Matsumoto Y, Obara K, Nakayama K, Takahashi S and Takeshita A: Evidence for protein kinase C-mediated activation of Rho-kinase in a porcine model of coronary artery spasm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23: 2209-2214, 2003.
- 11) Matsumoto Y, Uwatoku T, Oi K, Abe K, Hattori T, Morishige K, Eto Y, Fukumoto Y, Nakamura K, Shibata Y, Matsuda T, Takeshita A and Shimokawa H: Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses neointimal formation after stent implantation in porcine coronary arteries: involvement of multiple mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 24: 181-186, 2003.
- 12) Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, Uwatoku T, Oi K, Matsumoto Y, Hattori T, Nakashima Y, Sueishi K and Takeshita A: Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res*. 94: 385-393, 2004.
- 13) Hattori T, Shimokawa H, Higashi M, Hiroki J, Mukai Y, Tsutsui H, Kaibuchi K and Takeshita A: Long-term inhibition of Rho-kinase suppresses left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 109: 2234-2239, 2004.
- 14) Shimokawa H: Rho-kinase as a novel therapeutic target in treatment of cardiovascular diseases. 39: 319-327, 2002.