

平成22年 5月18日現在

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2008～2009
課題番号：20790992
研究課題名（和文） 新規ナノ DDS 技術を基盤とする静脈グラフト不全に対する革新的ナノ医療の創製
研究課題名（英文） Development of Nanotechnology Based Less Invasive Therapy for Vein Graft Failure
研究代表者
木村 聡（KIMURA SATOSHI）
九州大学大学院医学研究院・共同研究員
研究者番号：50467916

研究成果の概要（和文）：

【背景と目的】自家静脈グラフトを用いた血行再建術の臨床成績は、新生内膜形成による静脈グラフト不全のために不良である。血小板由来増殖因子（PDGF）は静脈グラフト不全の病態形成において主要な役割を果たしている。それゆえにナノ粒子を用いたドラッグデリバリーシステムによって PDGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬（メシル酸イマチニブ：STI571）を送達することが静脈グラフト不全の画期的治療になりうるという仮説を検証した。

【方法と結果】STI571 封入ナノ粒子の取り込みによって、PDGF による血管平滑筋細胞の遊走、増殖が抑制された。摘出したウサギ頸静脈グラフトに Ex vivo で PBS、STI571 のみ、FITC 封入ナノ粒子、STI571 封入ナノ粒子にて処置を施し、その後に頸動脈にバイパスグラフトを作成した。ナノ粒子はグラフト作成 7 日目、28 日目の新生内膜、中膜の細胞の多くに認められた。新生内膜が PBS 処置群において有意に形成されたが、STI571 封入ナノ粒子処置群において抑制された。STI571 封入ナノ粒子処置群では細胞増殖が減少し、PDGF 受容体チロシンリン酸化が減少したが、炎症や内皮再生には影響しなかった。

【結論】STI571 封入ナノ粒子による静脈グラフト新生内膜形成抑制は、静脈グラフト不全予防法として期待される。

研究成果の概要（英文）：

BACKGROUND: Clinical outcome of surgical revascularization using autologous vein graft is limited by vein graft failure attributable to neointima formation. Platelet-derived growth factor (PDGF) plays a central role in the pathogenesis of vein graft failure. Therefore, we hypothesized that nanoparticle (NP)-mediated drug delivery system of PDGF-receptor (PDGF-R) tyrosine kinase inhibitor (imatinib mesylate: STI571) could be an innovative therapeutic strategy. METHODS AND RESULTS: Uptake of STI571-NP normalized PDGF-induced cell proliferation and migration. Excised rabbit jugular vein was treated ex vivo with PBS, STI571 only, FITC-NP, or STI571-NP, then interposed back into the carotid artery position. NP was detected in many cells in the neointima and media at 7 and 28 days after grafting. Significant neointima was formed 28 days after grafting in the PBS group; this neointima formation was suppressed in the STI571-NP group. STI571-NP treatment inhibited cell proliferation and phosphorylation of the PDGF-R-beta but did not affect inflammation and endothelial regeneration. CONCLUSIONS: STI571-NP-induced suppression of vein graft neointima formation holds promise as a strategy for preventing vein graft failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：心臓大血管外科学、ナノテクノロジー、静脈グラフト

1. 研究開始当初の背景

我が国は高齢化社会を迎えて動脈硬化性疾患が増加し、重症冠動脈・末梢動脈疾患に対する血行再建術の需要も高まっている。静脈グラフト不全に対する分子機序に即した革新的治療法の開発が期待されている。本研究では、申請者らがナノ医工学融合よって独自に開発した“ナノDDS”技術による静脈グラフト不全に対する革新的ナノ医療を創製し臨床応用の基盤とする。

①-1 研究の学術的背景

我が国は未曾有の高齢化に伴って動脈硬化性疾患患者数は年々増加し、それに伴って重症動脈硬化症に対する血行再建術の需要も高まっている。末梢動脈疾患ならびに冠動脈疾患に対する血行再建術の一つとして自家静脈グラフトがある。しかし、静脈グラフト不全（新生内膜形成）によるグラフト狭窄・閉塞（10年間で30-50%）のために、その臨床効果が制限される点が臨床上的の問題点である。この静脈グラフト不全に対する根本的対策は現在無く、その分子機序に即した革新的治療法の開発が期待されている。

静脈グラフト不全の主因は、新生内膜肥厚（血管平滑筋細胞の遊走、増殖）であり、ヒトならびに動物の静脈グラフト不全において、血小板由来増殖因子(platelet derived growth factor, PDGF)が中心的役割を果たすことが明らかにされている（Circulation 1999;100:861-8、etc）。メシル酸イマチニブはc-Ablチロシンキナーゼ（TK）やcKitキナーゼに対する阻害作用を有し、慢性骨髄性白血病治療薬として承認されている経口薬であり、PDGF受容体TK阻害作用を有する。しかし、臨床量の経口投与では生体でPDGF阻害作用を発揮する有効薬剤血中濃度を得ることは出来ないことも明らかになっている。したがって、イマチニブを静脈グラフト

不全の治療に適用するには、イマチニブを静脈グラフト組織・細胞に長期安定して送達できる、優れたドラッグ・デリバリー・システム（DDS）が必要である。

2. 研究の目的

自家静脈グラフトを用いた血行再建術の臨床成績は、急速に進行する新生内膜形成による静脈グラフト不全のために不良である。10年以内に静脈グラフトの30%から50%が閉塞する。増殖性血管平滑筋細胞や血管侵入性単核球が発現する血小板由来増殖因子（PDGF）が、静脈グラフト不全の病態形成において主要な役割を果たしていることが知られているので、PDGFの細胞内伝達を阻害することで、静脈グラフト不全の予防になりうる可能性がある。メシル酸イマチニブ（STI571）はc-Ablチロシンキナーゼ、c-Kit受容体キナーゼ、PDGF受容体（PDGF-R）チロシンキナーゼの阻害作用を持ち、慢性骨髄性白血病治療薬として承認されている。c-Kit陽性の前駆細胞がα-アクチン陽性血管平滑筋細胞に分化しうることや血管傷害後の新生内膜形成に寄与する可能性がこれまでに示されている。また、c-AblチロシンキナーゼがアンジオテンシンIIによる血管平滑筋細胞肥厚に関与することも報告されている。一方でSTI571は内皮細胞に対しては抗増殖作用を殆んど持たないことが示されている。これらのことから、STI571は内皮再生/血管修復に負の影響を与えることなく新生内膜形成を適切に抑制することが示唆され、静脈グラフト不全に関わる新生内膜形成の予防において血管平滑筋細胞選択的な分子標的薬としてSTI571使用の妥当性が伺える。STI571は臨床使用量をを超えて用いると（1日使用量50mg/kg）、ラットバルーン傷害モデルにおいて新生内膜形成を抑制

することが報告されている。一方で、臨床使用量を用いた場合(1日使用量 10 mg/kg)、ウサギモデルにおいて新生内膜形成抑制に効果を示さなかった。最近のヒトの臨床研究ではステント内再狭窄に対する STI571 の経口投与 (1日使用量 600 mg 10日間) では有効性を認めなかった。これらのことから、臨床使用量での STI571 の全身投与は血管傷害部位において PDGF による血管反応を抑制するには十分ではないことが示唆される。STI571 の標準使用量 (1日使用量 400~800 mg) では PDGF-R 細胞内伝達の抑制を期待しうる十分な血清濃度に到達しない (最高濃度: 10 μ mol/L 以下) 可能性が示唆されている。さらに STI571 の長期間の投与により心臓ミトコンドリア機能障害を来とし、心毒性や心室機能障害を結果として引き起こすことが報告されている。

それゆえに、STI571 を用いた PDGF-R 細胞内伝達抑制による静脈グラフト不全抑制を行うには効果的な局所へのドラッグデリバリーシステムが必要である。Ex vivo にて静脈グラフトに薬剤や遺伝子を局所送達することは、臨床的に妥当な方法として用いられている。我々は、最近、ポリエチレングリコール (PEG) 修飾乳酸・グリコゲン酸共重合体 (PLGA) から生体吸収性のポリマーナノ粒子を作製した。PEG-PLGA ナノ粒子は安全性の利点を有し、様々な治療因子を効果的に細胞内に送達し、細胞内にて徐放する能力を持つ。ナノ粒子を用いたドラッグデリバリーシステムが ex vivo で静脈グラフトへの細胞内送達法として機能するか否か、また、STI571 封入ナノ粒子による PDGF-R チロシンキナーゼの阻害を行うことが in vivo で静脈グラフト新生内膜形成を抑制するか否かを検証した。

3. 研究の方法

PEG-PLGA ナノ粒子の調整

STI571 (PDGF-R チロシンキナーゼ阻害剤、ノバルティス株式会社) は薬局より購入した。平均分子量 22900 のポリエチレングリコール修飾乳酸・グリコール酸共重合体 (PEG-PLGA) と配合比 75:25 比の乳酸、グリコール酸共重合体 PLGA (Absorbable Polymers International) をナノ粒子の材料として使用した。フルオレセイン-イソチオシアネート (FITC) 蛍光色素とクマリン-6 をナノ粒子の蛍光マーカーとして使用した。蛍光マーカーや STI571 を封入した PEG-PLGA ナノ粒子は、以前に報告されている水中エマルジョン溶媒拡散法にて調整した 12, 13。これらの3つの材料を封入したナノ粒子は、別々に調整した。0.1 g の FITC と 0.001 g のクマリン-6 は 10 ml のエタノールに各々溶解し、その後に 2.0 g の

PEG-PLGA を含む 20 ml のアセトンと混和した。同様に 0.3 g の STI571 は 10 ml のメタノールに溶解し、2.0 g の PEG-PLGA を含む 20 ml のアセトンと混和した。各々の溶液は 400 rpm で攪拌下に 40 $^{\circ}$ C の 50 ml の蒸留水内に滴下した。その後、有機溶媒を留去し、調整された PEG-PLGA ナノ粒子の懸濁液は、ナノ粒子の凝集を取り除くため、平均 32 mm のろ過膜を通してろ過した。

平均粒子径の測定は動的光散乱式粒度分布測定装置 (マイクロトラック UPA150) を用いて行った。蒸留水中のナノ粒子の懸濁液を粒子径解析に用いた。PEG-PLGA ナノ粒子の平均粒子径は 44 nm であった。FITC、クマリン-6、STI571 の封入率は各々、5%、3%、13% (w/w) であった。

In vitro でのナノ粒子の細胞への取り込みと細胞内分布の検討

ラット大動脈平滑筋細胞は市販 (東洋紡) のものを用い、10%の加熱非働化ウシ胎児血清 (FBS) を加えたダルベッコ変法イーグル培地にて培養を行った。実験には4世代から8世代の細胞を用いた。細胞をチャンバースライド上に播き、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ の条件下で70%から80%の培養密度に達するまで培養を行った。増殖培地をクマリン-6 封入 PEG-PLGA ナノ粒子分散培地 (0.5 mg/ml) に変更し、更に1時間培養を行った後、培養液を除去し、リン酸緩衝塩溶液 (PBS) にて3度洗浄を行い、細胞内に取り込まれなかった余剰なナノ粒子を除去した。その後、細胞を1%ホルムアルデヒド/PBS で固定し、核はプロピジウムアイオダイド (PI) で比染色を行った。

クマリン-6 封入 PEG-PLGA ナノ粒子の細胞内取り込みは蛍光顕微鏡にて評価した。画像はデジタル化し、Adobe Photoshop と Scion Image を用いて解析した。各視野において蛍光陽性細胞数と全細胞数を計測した。細胞取り込み率は各視野における全細胞に対する蛍光陽性細胞の割合 (%) で評価した。ナノ粒子の細胞内動態は走査型電子顕微鏡 (H-7000E) にて調べた。ナノ粒子がエンドサイトーシスの機構を介して取り込まれることを確認するために、チャンバースライド上に播いた細胞を 50 μ M の塩酸クロールプロマジン (Sigma) で30分間処置した後16、クマリン-6 封入 PEG-PLGA ナノ粒子分散培地 (0.05 mg/ml) にて更に30分間培養を行った。平滑筋細胞を固定し、蛍光顕微鏡にて観察するために PI で比染色を行った。

In vitro でのナノ粒子からの FITC 放出速度の測定

FITC 放出速度を測定するために FITC ナノ粒子 (n=8) を Tris-EDTA 緩衝液に浸漬しナ

ノ粒子から放出された FITC を測定した。

細胞増殖、遊走、細胞毒性、TUNEL 試験
ヒト冠動脈血管平滑筋細胞 (Lonza) を培養し、48 穴プレートに播いた。細胞は 10 ng/mL の PDGF (Sigma) の添加によって刺激した 17. 種々の濃度の STI571 (0.1、1、10 mM)、STI571 封入 PEG-PLGA ナノ粒子 (10 mM の濃度の STI571 を含む 0.05 mg/ml の濃度の PEG-PLGA) あるいは、培地のみ (Falcon) をプレートに加え、4 日後に細胞をメタノールで固定し、Diff-Quick 染色液 (Sysmex) で染色を行い、細胞数を計測した。

ラット大動脈平滑筋細胞の遊走は、以前に報告したように 18 コラーゲンで前処置した 8.0 μm ポアサイズを持つポリカーボネート膜を用いたボイデンチャンバー型の細胞遊走アッセイキット (Chemicon) で評価した。下層のチャンバーには溶媒のみあるいはヒト PDGF を 10 ng/mL で満たした後、細胞 (1×10^5 個/mL) を膜の上層に播種し、細孔を介して遊走させた。STI571 (0.1、1、10 mM)、STI571 封入 PEG-PLGA ナノ粒子 (10 mM の濃度の STI571 を含む 0.05 mg/ml の濃度の PEG-PLGA) あるいは、培地のみを上層のチャンバーに加えた。4 時間の培養後に膜の下層に遊走した細胞数を 200 倍の高倍率にて計測した。

ヒト冠動脈血管平滑筋細胞に対する PEG-PLGA ナノ粒子の細胞毒性の有無を MTS アッセイ (Cell-Counting Kit-8) を用いて調べた。細胞を 96 穴プレートにて 24 時間培養を行い、それから、10% FBS を含む種々の濃度の FITC 封入 PEG-PLGA ナノ粒子分散培地にて培養した。48 時間の培養の後に、培地を 200 μl の新しい培地と交換した。次に 2 mg/ml の MTS 溶液を加え、更に 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 の条件下にて 4 時間培養を行った。最後に、マイクロプレートリーダーを用いて吸光度を 490 nm の波長で測定した。細胞の生存率は、PEG-PLGA ナノ粒子で処置を行った細胞と無処置の細胞において生成されたホルマザンの比によって表した。アポトーシスの有無は、TUNEL 染色 (in situ apoptosis detection kit) を用いて調べた。

動物実験

本動物実験はアメリカ生理学会のガイドラインに従って九州大学大学院医学研究院動物実験倫理審査委員会の承認を得て行われた。

体重 2.5~3.0kg の雄の日本白色ウサギ (KBT オリエンタル) に手術前 2 週間前より 1% コレステロールと 3% ピーナッツオイルを含む高コレステロール食を与えた。動物に塩酸ケタミン (50 mg/kg) とキシラジン (10 mg/kg) にて筋肉注射により麻酔を行い、頸

部正中に皮膚切開を加え、左頸静脈と左総頸動脈を露出した。約 3 cm 長の頸静脈を剥離し、全ての分枝を 4-0 絹糸にて結紮切離した。静脈グラフト内の血液を丁寧に洗い流した後、緩衝液のみ (n=11)、0.5 mg/mL の FITC 封入 PEG-PLGA ナノ粒子分散液 (n=11)、100 μM の濃度の STI571 を含む 0.5 mg/mL の STI571 封入 PEG-PLGA ナノ粒子分散液 (n=11)、あるいは 100 μM の濃度の STI571 溶液 (n=11) 中にて室温、30 分間、留置した。動物には実験期間中、同じ高コレステロール食を与えた。

全ての動物に術前 3 日前から安楽死の処置を施すまで 20 mg/日の量のアスピリンを投与した。静脈血を採取した後に、致死量の麻酔を用いて術後 7 日目 (各群 n=5)、28 日目 (各群 n=6) に安楽死の処置を施した。植え込んだ静脈グラフトを採取し、管内の血液を生食で洗い流した後、真中にて二つに分割した。中枢側は病理組織学的、免疫組織学的の研究に用いた。末梢側は液体窒素中にて急速凍結後に -70 $^{\circ}\text{C}$ 下で保存したものをウエスタンブロット解析に用いた。

ヒト静脈への ex vivo でのナノ粒子の送達
内胸静脈グラフトは冠動脈バイパス手術施行時の患者から得た。倫理学的承認は九州大学の倫理委員会から得た。静脈グラフトを ex vivo にて、0.5 mg/mL の FITC 封入 PEG-PLGA ナノ粒子分散液中にて室温で 30 分間、留置した。その後、FITC の細胞内取り込みを蛍光顕微鏡にて評価した。

病理組織学的、免疫組織学的検査

静脈グラフトから切片を作製し、エラスチカ・ワンギーソン染色を施した。新生内膜面積、内弾性板に囲まれた面積、管腔面積を計測した。各々の切片は、コントロールとして非特異的マウス IgG、抗 PDGF-B 抗体、抗マクロファージ抗体、抗増殖細胞抗体、抗内皮細胞抗体、抗 FITC 抗体を用いて免疫染色を行った。アビジン-ビオチン結合の後にジアミノベンジジン (DAB) にて発色を行い、ヘマトキシリンにて対比染色を行った。PDGF-B、マクロファージ、FITC については陽性細胞の面積を計測した。内皮細胞の被覆度は、(CD31 陽性細胞の被覆する長さ / 管腔の長さ) $\times 100$ の式によって同様に定量化した。全ての画像はデジタルカメラ (HC-2500) 装着のオリンパス顕微鏡にて撮影し、Adobe Photoshop CS と Scion Image を用いて解析した。

ウエスタンブロット解析

タンパクを培養血管平滑筋細胞あるいは凍結静脈グラフト組織から抽出した。サンプルをタンパク溶解抽出液にてホモジ

ネートした。タンパク溶解液 (20 μg) を 7.5 % ポリアクリルアミドゲルにて分離し、PVDF 膜 (Millipore) に転写した。タンパク発現を、ヒト PDGF-R (0.1 mg/ml)、リン酸化 PDGF-R (0.5 mg/ml)、ERK1/2 (0.5 $\mu\text{g/ml}$)、リン酸化チロシン (0.5 $\mu\text{g/ml}$, clone 4G10, Upstate)、リン酸化 p44/42 MAPK(1:2000)、c-Abl チロシンキナーゼ (0.1 $\mu\text{g/ml}$)、アクチンに対する抗体を用いて解析した。免疫複合体は HRP 標識二次抗体を用いて可視化した。その後、ECL 認識キットにて化学発光を検出し、デンジトメトリーにて定量化した。

統計解析

全てのデータは標準±標準誤差 (SEM) で示した。統計解析は ANOVA の後に Bonferroni の多重比較検定を行った。検定は 95 % の信頼度 ($P < 0.05$) を持って有意と判定した。

4. 研究成果

In vitro でのナノ粒子の細胞への取り込みと細胞内分布とナノ粒子からの放出速度
蛍光色素封入ナノ粒子をラット大動脈平滑筋細胞およびヒト冠動脈血管平滑筋細胞と一緒に培養すると、優れた細胞内への取り込み能力を示した。一方で血管平滑筋細胞を蛍光色素を含まないナノ粒子あるいは蛍光色素のみと培養したところ、蛍光を認めなかった。ナノ粒子の大部分 (90 % 以上) が速やかに細胞内に取り込まれ、この導入効率は 24 時間まで持続した。エンドサイトーシス阻害剤 (塩酸クロールプロマジン) を用いることで、ナノ粒子を介した蛍光色素の細胞内への取り込みは減少した。共焦点蛍光顕微鏡によりナノ粒子が細胞内に取り込まれていることを確認した。走査型電子顕微鏡を用いて、1 時間培養後のナノ粒子の細胞内局在を明らかにした。

In vitro での FITC 封入ナノ粒子からの FITC 放出試験では、初日までに約 40 % 程度放出され、以後 28 日間かけて緩徐な放出を認めた。

In vitro での STI571 封入ナノ粒子の PDGF 刺激による血管平滑筋細胞増殖、遊走および PDGF-R リン酸化に対する効果

他の研究者らの報告のように、STI571 は PDGF 刺激による血管平滑筋細胞の増殖、遊走を濃度依存性に抑制した。10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度の STI571 によって細胞増殖、遊走は抑制されたが、10 mmol/L の濃度の STI571 封入ナノ粒子は PDGF 刺激による血管平滑筋細胞の反応を同様に抑制した。TUNEL 試験では STI571 による細胞のアポトーシスの増加は認めなかった。細胞毒性試験ではヒト冠動脈血管平滑筋細胞を 1 mg/mL の濃度のナノ粒子と培養したが、細胞毒性を認めなかった。ウエスタンブロットの解析ではヒト冠動脈

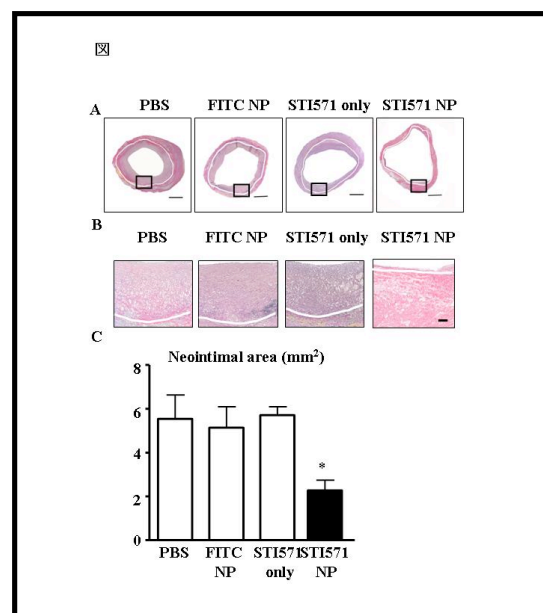
血管平滑筋細胞の PDGF 刺激による PDGF-R のリン酸化は 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度の STI571 によって抑制されたが、STI571 封入ナノ粒子でも同様に抑制した。

静脈グラフトへのナノ粒子を介したドラッグデリバリーシステムの有効性

ナノ粒子を **Ex vivo** において、切除したウサギ頸静脈あるいはヒト内胸静脈と 30 日間培養したところ、中膜血管平滑筋細胞と外膜の一部の細胞に取り込まれた。ウサギ頸動脈に静脈グラフトによってバイパスを作成した 7 日後には、薄い新生内膜形成を認めたが、FITC 陽性細胞を新生内膜及び中膜に認めた (陽性細胞面積: 51 ± 9 %)。28 日後にも FITC 陽性細胞を新生内膜及び中膜に認めた (陽性細胞面積: 12 ± 5 %)。一方で PBS で処置を施した静脈グラフトでは FITC の免疫反応を認めなかった。

ウサギ静脈グラフト不全モデルにおける STI571 封入ナノ粒子の効果

我々が以前に報告したように 20、PBS で処置を行った静脈グラフトを植え込まれたウサギでは術後 28 日目に有意な新生内膜形成を認めた。**Ex vivo** において STI571 封入ナノ粒子にて処置を施すと術後 28 日目の新生内膜形成を著しく抑制した。この効果は STI571 単独あるいは FITC 封入ナノ粒子で処置したウサギでは認められなかった (図)。



術後 7 日目、28 日目には単核球細胞浸潤と PCNA 陽性の増殖細胞の増加を内膜、中膜、外膜に認めた。STI571 封入ナノ粒子で処置した静脈グラフトでも炎症性変化には影響を与えなかった。一方、STI571 封入ナノ粒子にて処置を施すと 7 日後の PCNA 陽性細胞数が著しく減少した。この効果は STI571 単独あるいは FITC 封入ナノ粒子で処置を行

ったウサギでは認められなかった。術後7日目、28日目のグラフト内の内皮細胞の被覆の程度には4群間で有意差を認めなかった。4週間後の血清コレステロール値には4群間で優位差を認めなかった。

STI571 封入ナノ粒子の PDGF、PDGF-R、PDGF-R リン酸化、MAPK 経路に対する効果

免疫組織学的検討では PDGF 発現を通常の静脈組織には認めなかった。一方、グラフト作成7日後の静脈グラフト組織においては PDGF の免疫組織学的染色を強く認めた。4群間では染色陽性の程度に有意差を認めなかった。ウエスタンブロット解析では ex vivo において STI571 封入ナノ粒子にて処置を施すことで、術後7日目の PDGF-R の発現、PDGF-R リン酸化、ERK1/2 のリン酸化、c-Abl チロシンキナーゼが著しく抑制された。この効果は STI571 単独あるいは FITC 封入ナノ粒子による処置では認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- 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 electrodeposition coating technology: efficient nano-drug delivery via bioabsorbable polymeric nanoparticle-eluting stents in porcine coronary arteries. JACC Cardiovasc Interv. 2009 2(4):277-283.
- ② 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 kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. Hypertension. 2009; 53(5):877-883.
- ③ Kimura S, Egashira K, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Kawashima Y, Tominaga R, Sunagawa K. Local delivery of imatinib mesylate

(STI571)-incorporated nanoparticle ex vivo suppresses vein graft neointima formation. Circulation. 2008; 118(14 Suppl):S65-S70.

[学会発表] (計2件)

- ① Chen L, Egashira K, Kimura S, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Sunagawa K: Single Intratracheal Instillation of Bioabsorbable Nanoparticle Incorporated with Statin Ameliorates Monocrotaline-induced Pulmonary Arterial Hypertension and Improved Survival - An Innovative Therapeutic Approach for Pulmonary Arterial Hypertension -World Hypertension Congress (2009.10.29, Beijing, China)
- ② Chen L, Egashira K, Kimura S, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Sunagawa K: Single Intratracheal Instillation of Bioabsorbable Nanoparticle Incorporated with Statin Ameliorates Monocrotaline-induced Pulmonary Arterial Hypertension and Improved Survival - An Innovative Therapeutic Approach for Pulmonary Arterial Hypertension -, 第12回 Molecular Cardiovascular Conference (平成20年9月6日、北海道)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

木村 聡 (KIMURA SATOSHI)

九州大学大学院医学研究院・共同研究員

研究者番号：50467916

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：