九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Nanoparticle-Mediated Delivery of Irbesartan Induces Cardioprotection from Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Antagonizing Monocyte-Mediated Inflammation

仲野, 泰啓

https://hdl.handle.net/2324/1806852

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏　　名：仲野　泰啓

論 文 名：Nanoparticle-Mediated Delivery of Irbesartan Induces Cardioprotection from Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Antagonizing Monocyte-Mediated Inflammation
（イルベサルタン封入ナノ粒子は単球媒介性炎症を抑制し、心筋虚血再灌流傷害に対して心保護的効果をもたらす）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

急性心筋梗塞（AMI）治療における心筋虚血再灌流傷害の機序解明と治療開発は重大な未解決の課題である。ナノ粒子を用いたドラッグ・デリバリー・システム（ナノ DDS）は、薬物療法の特性を改善するキーテクノロジーである。

マウス心筋虚血再灌流モデルにおいて、好中球および Ly6C^{high} 炎症性単球の心臓組織への浸潤を明らかにした。Ly6G 抗体による好中球枯渇は心筋梗塞サイズに影響しない一方、CCR2 欠損マウスでは心臓への単球浸潤抑制とともに梗塞サイズが縮小した。そこで PPARγ活性を有するアンジオテンシンⅡタイプ 1 受容体（AT1R）拮抗薬であるイルベサルタンを封入したナノ粒子（イルベサルタン封入ナノ粒子）を作製した。

マウス虚血再灌流モデルに静脈内投与したナノ粒子は特に末梢血単球と網内系臓器に取り込まれ、イルベサルタン封入ナノ粒子（3 mg/kg）の再灌流時静脈内投与は、同量のイルベサルタン投与と比べ、虚血心筋、脾臓で高いイルベサルタン組織濃度を達成した。イルベサルタン封入ナノ粒子による治療は、心臓への Ly6C^{high} 炎症性単球浸潤を抑制し、再灌流 24 時間後の梗塞サイズを有意に減少した。この治療効果は、CCR2 欠損マウスでは認めず、MCP-1/CCR2 を介した単球浸潤の抑制が作用機序である事が示唆された。また AT1R 欠損マウスにおいても梗塞サイズを縮小させることから、主として PPARγ活性を介して作用することが示唆された。実際にイルベサルタン封入ナノ粒子は、虚血再灌流後の心筋組織で PPARγ活性化と NF-κB 活性低下を惹起し、梗塞縮小効果は PPARγ阻害剤である GW9662 の前投与により消失した。

ナノ DDS によるイルベサルタン再灌流時投与は虚血心筋と炎症細胞を標的とし、PPARγ活性を介して炎症性単球の浸潤を抑制し虚血再灌流傷害を抑制する、AMI に対する革新的治療法となり得る。