

Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin to monocytes/macrophages inhibits left ventricular remodeling after acute myocardial infarction by inhibiting monocyte-mediated inflammation

毛, 雅晶

<https://hdl.handle.net/2324/1806889>

---

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：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	毛 雅晶
論文名	Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin to monocytes/macrophages inhibits left ventricular remodeling after acute myocardial infarction by inhibiting monocyte-mediated inflammation
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 笹栗 俊之 副 査 九州大学 教授 塩瀬 明 副 査 九州大学 教授 新納 宏昭

### 論文審査の結果の要旨

心筋梗塞後左室リモデリングは、収縮心筋の減少に伴う難治性の病態だが、マクロファージを介する炎症がその病態に関与することが知られている。梗塞直後に心臓へ浸潤するマクロファージは、壊死組織の除去や線維化を通じ損傷を受けた心筋組織の修復を促進するが、過剰な炎症や遷延する炎症はこれら修復機序を阻害し、左室拡大、収縮能低下を特徴とする梗塞後左室リモデリング、心不全を引き起こす。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は、コレステロール低下作用に加え抗炎症作用を有しており、心筋梗塞後左室リモデリングへの効果を期待して数々の検討が行われている。申請者らは、ポリ乳酸グリコール酸（PLGA）ナノ粒子が単球・マクロファージや血管透過性亢進部位に効率的に薬物を送達する DDS として機能することを報告してきた。そこで本研究では、PLGA ナノ粒子によるピタバスタチンの単球・マクロファージへの送達が生筋梗塞後左室リモデリングを抑制するか否かをマウスで検討した。

8~12週齢の C57BL/6 マウスの前下行枝近位部を結紮することにより心筋梗塞モデルを作製した。ピタバスタチン原体 (1 or 10 mg/kg) またはピタバスタチンナノ粒子 (1 mg/kg) を静脈内に 3 日間連続投与し、心筋梗塞後 28 日目の左室リモデリングを評価した。

その結果、①ピタバスタチン原体ではリモデリング抑制効果は見られなかったが、ピタバスタチンナノ粒子では左室リモデリング抑制効果を認めた。②蛍光マーカー FITC を封入したナノ粒子を用い、生体内におけるナノ粒子の分布を検討した結果、末梢血、脾臓及び心筋組織内に蛍光シグナル陽性単球を認めた。③ピタバスタチンナノ粒子は梗塞後の心筋組織への単球・マクロファージ集積を抑制した。④ピタバスタチンナノ粒子は脾臓組織からの単球動員を抑制した。⑤ *In vitro* の系で、ピタバスタチンナノ粒子はアンギオテンシン II による単球遊走を抑制した。⑥脾臓摘出後のマウスにおいても、ピタバスタチンナノ粒子は、単球・マクロファージの心筋への集積を抑制し、左室リモデリングを抑制した。

これらの結果により、ナノ粒子によるピタバスタチンの単球・マクロファージへの送達は心筋梗塞後左室リモデリングを抑制すること、骨髄からの単球動員抑制がその機序の一つであることが示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義のあるものと考えられた。本論文についての試験では、まず研究目的、方法、結果などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったところ、おおむね満足すべき回答を得た。

よって調査委員合議の上、試験は合格と決定した。