

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）

氏 名：モウ ヤジン
毛 雅晶
Mao Yajing

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

(ナノ粒子による単球・マクロファージへのピタバスタチン送達は急性心筋梗塞後の左室リモデリングを抑制する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

【背景及び研究目的】

急性心筋梗塞症は患者の生命を脅かす最も重篤な心疾患のひとつである。発症急性期における再灌流療法（PCI: Percutaneous Coronary Intervention）の普及や内科的治療（ β 遮断薬、ACE 阻害薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン））により、急性期の死亡率は徐々に低下している。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疾患であるが、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、遷延する炎症は、これら修復機転を阻害し、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。

スタチンは、高コレステロール血症に対し広く用いられている。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数々の動物ならびに人を対象とする検討が行われている。我々はポリ乳酸グリコール酸（PLGA: poly-lactic/glycolic acid）からなるナノ粒子が単球・マクロファージや血管透過性亢進部位に効率的に薬剤を送達可能なドラッグデリバリーシステムとして機能することを報告してきた。故に、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を明らかにすることを目的とし、マウスでの治療効果を検討した。

【結果】

8~12 週齢の C57BL/6 マウスを本実験に用いた。挿管、全身麻酔管理下に左開胸、冠動脈左前下行枝を露出し、8-0 絹糸により前下行枝近位部を結紮することにより心筋梗塞を作製した。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について病理組織学的に評価した。

1. その結果、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 1 mg スタチンにて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。In vitro の系においてピタバスタチンナノ粒子はアンギオテンシン II による単球遊送を抑制した。
5. 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。このことは、骨髄からの単球動員抑制が、ピタバスタチンナノ粒子が左室リモデリングを抑制した機序の一つであることが示唆された。

【結論】

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。