

Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Inhibits Atherosclerotic Plaque Destabilization/Rupture in Mice by Regulating the Recruitment of Inflammatory Monocytes

香月, 俊輔

<https://hdl.handle.net/2324/1470528>

出版情報：九州大学, 2014, 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：香月 俊輔

論文題名：Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Inhibits Atherosclerotic Plaque Destabilization/Rupture in Mice by Regulating the Recruitment of Inflammatory Monocytes (ピタバスタチンのナノ粒子を用いた薬物送達は炎症性単球の動員制御により、マウス動脈硬化性プラークの不安定化、破綻を抑制する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

急性心筋梗塞は冠動脈疾患の中で最も重篤な病態であり、心不全の原因として最も頻度が高い。プラークの不安定化、破綻の予防は急性心筋梗塞の最も合理的な治療戦略である。炎症性単球が急性心筋梗塞患者の末梢血に認められることから、プラーク不安定化において病態生理学的役割を果たしている可能性が示唆されるが、因果関係の十分な証拠は得られていない。また HMG 還元酵素阻害薬(スタチン)は一次、二次予防で心血管イベントおよび致死率を低下させるが、そのリスク低下作用は急性心筋梗塞の抑制には不十分である。そこで我々は炎症性単球のプラークの不安定化、破綻における役割、ナノ粒子を用いたピタバスタチンの炎症性単球への送達がその抑制を向上させるかどうかを検証した。

マウスプラーク不安定化、破綻のモデルにおいて、CCR2⁺Ly-6C^{high} 炎症性マクロファージの適合移植はプラーク不安定化を促進し、さらに血清 MCP-1、M-CSF、MMP-9 の上昇を伴っていた。一方 CCR2⁻白血球を移植した群ではプラーク不安定化促進効果は認められなかった。経静脈投与した PLGA ナノ粒子は Ly-6G⁺CD11b⁺単球に取り込まれ、動脈硬化性病変に送達された。ピタバスタチン封入ナノ粒子は培養単球/マクロファージにおいて MCP-1 誘導性の単球遊走および MCP-1、MMP-9 産生を抑制し、*in vivo* では病変部でのマクロファージ浸潤やゼラチナーゼ活性を抑制し、プラーク不安定化、破綻を抑制した。一方コントロールナノ粒子や同量のピタバスタチンではそのような効果は認められず、ピタバスタチンの経口投与ではピタバスタチン封入ナノ粒子と同等の治療効果を引き出すには約 20 倍の投与量が必要であった。さらにナノ粒子を用いた抗 MCP-1 遺伝子治療はプラーク不安定化、破綻の頻度を減少させた。

炎症性単球の動員はプラーク不安定化、破綻の病態生理において重要な役割を果たし、炎症性単球へのナノ粒子を用いたピタバスタチン送達は MCP-1/CCR2 経路による炎症性単球の動脈壁への遊走を制御し、プラーク不安定化、破綻を抑制する将来性のある治療戦略であることが示唆された。