

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）

論文審査の結果の要旨

動脈硬化性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。急性心筋梗塞患者の末梢血には炎症性単球が認められることから、これらがプラーク不安定化をもたらす可能性が示唆されているが、因果関係は十分には証明されていない。また、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン類）は、一次・二次予防において心血管イベント発生率および致死率を低下させるが、急性心筋梗塞の抑制に十分とはいえない。

そこで申請者らは、炎症性単球がプラークの不安定化・破綻において果たす役割を調べるとともに、ナノ粒子を用いた炎症性単球への送達がピタバスタチンのプラーク破綻抑制効果を増強するかどうかを検討した。

マウスのプラーク不安定化・破綻モデルにおいて、CCR2⁺Ly-6C^{high}炎症性マクロファージの適合移植は、血清MCP-1、M-CSF、MMP-9の上昇を伴ってプラーク不安定化を促進した。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-6C⁻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による単球遊走およびMCP-1、MMP-9の産生を抑制し、*in vivo*では病変部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、対照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により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倍の総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。

これらの結果から、炎症性単球の動員はプラーク不安定化・破綻において大きな役割を果たすこと、ナノ粒子を用いた炎症性単球への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。

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、実験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、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。