

A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Induces Cardioprotection from Ischemia-Reperfusion Injury via Activation of PI3K/Akt Pathway and Anti-Inflammation in a Rat Model

長岡, 和宏

<https://hdl.handle.net/2324/1654735>

出版情報：九州大学，2015，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	長岡 和宏
論 文 名	A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin Induces Cardioprotection from Ischemia-Reperfusion Injury via Activation of PI3K/Akt Pathway and Anti-Inflammation in a Rat Model
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 北園 孝成 副 査 九州大学 教授 笹栗 俊之 副 査 九州大学 教授 康 東天

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

急性心筋梗塞（AMI）は冠動脈疾患のなかで最も重篤な疾患の一つであり、心筋梗塞サイズは急性心筋梗塞患者の臨床的アウトカムや予後の重要な規定因子である。虚血心筋に対する血流供給の再開により起こる虚血再灌流（IR）傷害は、早期再灌流療法の治療効果を制限するが、虚血再灌流傷害に対する治療は確立していない。それゆえ虚血再灌流傷害を標的とした革新的な心保護的治療方法の開発が早期に必要である。動物心筋虚血再灌流モデルにおいて、虚血発生前のHMG還元酵素阻害薬（スタチン）前投与により心筋梗塞サイズの縮小効果が得られることが報告されている。しかし動物および急性心筋梗塞患者において、再灌流時のスタチン投与では治療効果は示されていないことから、心筋への薬物送達が不十分であることが示唆される。そこで申請者はピタバスタチンのナノ粒子を用いた薬物送達于心筋虚血再灌流傷害を抑制するという仮説を検証した。

ラット心筋虚血再灌流モデルにおいて、FITC ナノ粒子の静脈内投与により、ナノ粒子が血管透過性亢進に伴い再灌流後心筋に送達され、さらに末梢血と再灌流後心筋に動員されたCD11b陽性の白血球にも送達された。ピタバスタチンナノ粒子（1mg/kg ピタバスタチン含有）の再灌流時静脈内投与により24時間後の心筋梗塞サイズが縮小し、再灌流後4週間後の左室リモデリングが改善した。それに対してピタバスタチン単独では（1mg/kg, 10mg/kg）治療効果は得られなかった。ピタバスタチンナノ粒子の治療効果は、PI3K阻害剤wortmanninにより抑制された。しかしミトコンドリア膜透過性遷移孔阻害剤シクロスポリンの前投与では、その治療効果は抑制されなかった。ピタバスタチンナノ粒子は、再灌流後心筋におけるAktおよびGSK3 β のリン酸化を誘導し、炎症および心筋細胞アポトーシスを抑制した。

ナノ粒子を用いたピタバスタチン送達は、PI3K/Akt経路の活性化、および炎症と心筋細胞死の抑制を介して、心筋虚血再灌流傷害に対して心保護作用をもたらす。この戦略は、現行の急性心筋梗塞に対する再灌流治療の不十分な部分を発展させる可能性のある、革新的心保護治療戦略となる可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、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がいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。