九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Nanoparticle-Mediated Targeting of Cyclosporine A Enhances Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening

池田, 源太郎

https://doi.org/10.15017/1785362

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）

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：池田　源太郎

論 文 名：Nanoparticle-Mediated Targeting of Cyclosporine A Enhances Cardioprotection Against Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening
（シクロスポリン封入ナノ粒子はミトコンドリア膜遷移孔開口を抑制し心筋虚血灌流傷害に対して心保護的治療効果をもたらす）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

ミトコンドリア膜遷移孔（mPTP）の開口は虚血再灌流傷害の分子機序において中心的役割を果たす。Cyclosporine（CsA）は mPTP 開口に必須なサイクロフィリン D に結合することでこれを強力に抑制することが知られているが、心筋保護効果は不十分なために臨床応用には至っていないのが現状である。本研究の目的は以下の点を明らかにし、虚血-再灌流に対する革新的ナノ医療の実用化を目指すことである。（1）酸化ストレスによりナノ粒子は心筋細胞内に取り込まれミトコンドリアに集積する、（2）シクロスポリン封入ナノ粒子(CsA-NP)は、虚血再灌流傷害を抑制する。

マウス心筋虚血再灌流傷害モデルにおいて、CsA あるいは、CsA 封入ナノ粒子製剤（CsA-NP）を再灌流時に静脈内投与した。CsA-NP は、再灌流領域の心筋細胞ミトコンドリアに集積し、より低用量で mPTP 開口を抑制することで CsA 単独よりも優れた梗塞サイズ縮小効果、左室リモデリング抑制効果をもたらした。CsA-NP は mPTP 開口に必須なサイクロフィリン D を欠損したマウスでは、梗塞サイズ縮小効果は認めなかった。新生児ラット心筋細胞に過酸化水素刺激を行うと、ミトコンドリア膜電位は一過性に脱分極と再分極を繰り返し、陰性に帯電したナノ粒子は脱分極したミトコンドリアに選択的に集積することが共焦点顕微鏡、透過型電子顕微鏡で確認された。

CsA-NP は再灌流領域心筋細胞ミトコンドリアに集積し、mPTP 開口を阻害することで強力な梗塞サイズ縮小効果をもたらす。このナノ薬物送達システムは、急性心筋梗塞症やその他の臓器の虚血障害に対する革新的ナノ治療と成り得る。