

# 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）

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 笹栗 俊之 副査 九州大学 教授 康 東天 副査 九州大学 教授 塩瀬 明

### 論文審査の結果の要旨

急性心筋梗塞の治療において、ミトコンドリア膜遷移孔 (mitochondrial membrane permeability transition pore; mPTP) の開口により引き起こされる虚血再灌流傷害は、早期再灌流療法により得られる梗塞サイズ縮小効果を打ち消すことが知られている。そこで、申請者らは、乳酸／グリコール酸共重合体 (poly-lactic/glycolic acid; PLGA) ナノ粒子を用いたミトコンドリア標的薬物送達システムが、mPTP開口阻害作用を有するシクロスポリンによる心筋保護効果を高めるといふ仮説を立て、これを検証することにした。

マウス心筋虚血再灌流モデルを用いて、まず、再灌流時に静脈内投与されたFITC封入ナノ粒子が虚血領域の心筋細胞内ミトコンドリアに送達されることを明らかにした。シクロスポリン封入ナノ粒子を再灌流時に静脈内投与したところ、mPTP開口が抑制され、24時間後の心筋梗塞サイズが縮小した。シクロスポリン封入ナノ粒子は炎症性単球の虚血再灌流心筋への遊走には影響を与えなかったが、再灌流28日後の左室リモデリングを有意に改善した。ラット胎児の培養心筋細胞を用いたin vitro実験で、虚血再灌流時に生じる過酸化水素刺激によりPLGAナノ粒子がミトコンドリアに集積すること、シクロスポリン前投与はこのPLGAナノ粒子のミトコンドリアへの集積を抑制することが明らかとなった。

以上より、シクロスポリン封入ナノ粒子は有効なmPTP開口阻害剤となり、虚血再灌流による臓器傷害に対して保護的に働く可能性が示唆された。

この成績は、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、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、おおむね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。