

Nanoparticle-Mediated Delivery of Mitochondrial Division Inhibitor 1 to the Myocardium Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondria Outer Membrane Permeabilization : A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction

石北, 綾子

<https://hdl.handle.net/2324/1806856>

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)

氏 名：石北 綾子

論 文 名：Nanoparticle-Mediated Delivery of Mitochondrial Division Inhibitor 1 to the Myocardium Protects the Heart From Ischemia-Reperfusion Injury Through Inhibition of Mitochondria Outer Membrane Permeabilization: A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction
(Mdivi1 封入ナノ粒子はミトコンドリア外膜透過性亢進を抑制し心筋虚血再灌流傷害に対して心保護的治療効果をもたらす
-急性心筋梗塞の新規治療戦略-)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

急性心筋梗塞の予後改善には虚血再灌流傷害の抑制が必須である。ミトコンドリア膜遷移孔 (MPTP) の開口抑制は未だ臨床研究で効果を示していない。MPTP とは別機序のミトコンドリア外膜透過性亢進 (MOMP) によるアポトーシスに注目した。Mitochondrial Division Inhibitor 1 (Mdivi1) は Dynamin related protein (Drp1) の阻害薬であり、MOMP を抑制する。虚血前からの Mdivi1 投与は虚血再灌流傷害を抑制するという報告があるが、臨床応用には不十分である。本研究の目的は以下を明らかにし、虚血再灌流に対する新規ナノ医療を開発することである。1) Mdivi1 封入ナノ粒子 (Mdivi1-NP) が Mdivi1 の心筋保護効果を増強する。2) Mdivi1-NP の心筋保護効果が、Drp1 による Bax のミトコンドリアの移行すなわち MOMP の抑制に伴うものであり、MPTP の開口とは別経路である。

ナノ粒子は、傷害心筋に送達された。ラット新生仔心筋培養細胞での過酸化水素刺激後の細胞死評価、ランゲンドルフ灌流マウス心での虚血再灌流傷害後の梗塞サイズ評価において、Mdivi1 単剤、Mdivi1-NP 治療はいずれも心筋保護的で、Mdivi1-NP の方がその効力発揮に優れていた。Mdivi1-NP は、虚血再灌流時の Drp1 及び Bax のミトコンドリア移行、チトクローム c の細胞質流出を阻害した。これは CypD 欠損マウスでも認められた。In vivo マウス実験で、Mdivi1 をナノ粒子に封入すると再灌流時投与でも梗塞サイズ縮小効果を認めた。Mdivi1-NP は CypD 欠損マウスの梗塞サイズを縮小し、Bax 欠損マウスの梗塞サイズは縮小しなかった。Mdivi1-NP は Mdivi1 の心筋保護効果を増強し、そのメカニズムは MPTP とは別経路、すなわち MOMP の抑制であり、新規心筋梗塞治療薬としての可能性が示唆された。