

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)

(別紙様式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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	塩瀬 明
	副査	九州大学	教授	笹栗 俊之
	副査	九州大学	教授	北園 孝成

論文審査の結果の要旨

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。

以上の実験結果はこの方面の研究に新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、実験結果等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およ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、試験は合格とした。