

Pioglitazone-Incorporated Nanoparticles Prevent Plaque Destabilization and Rupture by Regulating Monocyte/Macrophage Differentiation in ApoE-/- Mice

中城, 総一

<https://hdl.handle.net/2324/1931752>

出版情報：九州大学, 2017, 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：中城 総一

論文名：Pioglitazone-Incorporated Nanoparticles Prevent Plaque Destabilization and Rupture by Regulating Monocyte/Macrophage Differentiation in *ApoE*^{-/-}Mice
(ピオグリタゾン封入ナノ粒子は単球/マクロファージの分化を制御することによって *ApoE*^{-/-}マウスの動脈硬化plaque不安定化・破綻を防ぐ。)

区分分：甲

論文内容の要旨

急性心筋梗塞(AMI)は冠動脈疾患の最も重症の病型であり、患者の生命予後、生活の質、医療経済に多大な影響を及ぼす。急性心筋梗塞の大半は動脈硬化plaqueの破綻によって生じることが知られており、plaquesの不安定化、破綻の過程において、単球/マクロファージが重要な役割を担っている。単球は炎症性単球(Ly6C^{high} 単球)と非炎症性単球(Ly6C^{low} 単球)に区別される。同様に、単球から分化したマクロファージも炎症性マクロファージと非炎症性マクロファージに大別される。炎症性単球/マクロファージは matrix metalloproteinase を含む様々なプロテイナーゼを産生することによって細胞外基質を脆弱化し、plaquesを破綻へと導く。転写因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ(PPAR γ)は単球/マクロファージの極性を非炎症性の表現型へと誘導し、動脈硬化plaquesの破綻を抑制できる可能性がある。そこで我々は、PPAR γ アゴニストであるピオグリタゾンを、ナノ粒子を用いて循環血中の単球に送達することによってマウスモデルのplaques破綻を効果的に抑制し得るという仮説を立て、これを検証した。

我々は、生体吸収性素材である乳酸・グリコール酸共重合体(PLGA)を用いて作成したナノ粒子を実験に使った。マウスに FITC(フルオレセインイソチオシアネート)封入ナノ粒子を静脈内投与すると、ナノ粒子は流血中の単球及び大動脈のマクロファージに取り込まれることがフローサイトメトリーによって確認できた。高脂肪食とアンジオテンシンIIを負荷された *ApoE*^{-/-}マウスにおいて、ピオグリタゾン封入ナノ粒子(7mg/kg)の週1回、4週間の静脈内投与はplaques破綻の代理マーカーである腕頭動脈の buried fibrous cap を減少させたが、コントロールナノ粒子の静脈内投与、及び同量のピオグリタゾンの経口投与(1mg/kg、毎日)は効果を示さなかった。ピオグリタゾン封入ナノ粒子は腕頭動脈での matrix metalloproteinase や cathepsin の活性を抑制した。また、ピオグリタゾン封入ナノ粒子は骨髄由来マクロファージにおいて炎症性サイトカインの発現を制御し、かつ matrix metalloproteinase の誘導因子である EMMPRIN の発現も抑制した。これらの結果から、このストラテジーが動脈硬化plaques破綻を防ぐ有望な新規治療法となる可能性が示唆された。