

A Translational Study of a New Therapeutic Approach for Acute Myocardial Infarction: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin into Reperfused Myocardium Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in a Preclinical Porcine Model

市村, 研三

<https://doi.org/10.15017/1931753>

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 : CC BY 4.0

(別紙様式2)

氏名	市村 研三		
論文名	A Translational Study of a New Therapeutic Approach for Acute Myocardial Infarction: Nanoparticle-Mediated Delivery of Pitavastatin into Reperfused Myocardium Reduces Ischemia-Reperfusion Injury in a Preclinical Porcine Model		
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 北園 孝成
	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 (Acute Myocardial Infarction: AMI) の早期再灌流療法は、同時に生じる虚血再灌流傷害により効果が減弱するため、画期的な心筋保護療法の開発は急務である。申請者らは、ラット心筋虚血再灌流傷害モデルにおいて、生体吸収性であるポリ乳酸グリコール酸共重合体 (PLGA) ナノ粒子を用いてピタバスタチンナノ粒子を虚血心筋へ送達することで、PI3K-Akt 経路の活性化と炎症の抑制を通じて心筋保護効果が得られることをすでに報告した。そこで今回は、臨床応用への橋渡し研究として、覚醒ミニブタおよび麻酔下家畜ブタを用いて、心筋虚血再灌流へのピタバスタチン封入ナノ粒子 (Pitavastatin-NP) の治療効果を検討した。

まず、ミニブタを用いた心筋虚血再灌流傷害モデルを作成した。左回旋枝 (LCx) に空気カフオクルーダーを外科的に巻きつけ、同時に血圧や心電図を連続モニターできるテレメトリシステムを植え込んだ。翌日、覚醒下に LCx を 60 分間閉塞させ、その後閉塞を解除し 24 時間再灌流を行った。8 mg 以上のピタバスタチンを封入した Pitavastatin-NP の静脈内投与が心筋梗塞サイズを有意に縮小させた一方、同量のピタバスタチン単独では、治療効果は得られなかった。4 週間後に施行した MRI では、Pitavastatin-NP により左心室のリモデリングは有意に縮小した。Pitavastatin-NP は血圧や心拍数、血液生化学検査の結果に有意な影響はなかった。

以上の結果より、Pitavastatin-NP は、覚醒下ミニブタ心筋虚血再灌流傷害モデルにおいて有意な副作用をきたすことなく心筋梗塞サイズを縮小した。このモデルは AMI 患者に対して Primary PCI を行うという臨床状況と酷似したモデルであり、この結果から Pitavastatin-NP は AMI に対する新規治療薬としての有効性が期待できると考えられた。

以上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。