

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

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 (ピタバスタチン封入ナノ粒子による心筋虚血再灌流傷害に対する心保護的治療効果の検討 -ブタモデルを用いた全臨床試験-)

区 分：甲

論 文 内 容 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。我々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報告した。今回、我々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) の治療効果を検証した。

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 の静脈内投与により心筋梗塞サイズは有意に縮小させた一方で、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。