九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Nanoparticle incorporating Toll-like receptor 4 inhibitor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting monocyte-mediated inflammation in mice

藤原, 礼宜

https://hdl.handle.net/2324/2534389

出版情報：Kyushu University, 2019, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

KYUSHU UNIVERSITY

氏　　名：　藤原　礼宜

論 文 名：　Nanoparticle incorporating Toll-like receptor 4 inhibitor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting monocyte-mediated inflammation in mice
（Toll 様受容体 4 阻害薬封入ナノ粒子はマウスにおいて単球を介する炎症を阻害することにより心筋虚血再灌流傷害を抑制する）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

急性冠症候群（Acute Coronary Syndrome; ACS）に対する早期再灌流療法の確立は予後改善をもたらしたが、新たに虚血再灌流傷害という臨床的課題を生じ、再灌流傷害による梗塞サイズ拡大を抑制することが未解決の問題である。
Toll-like receptor 4 (TLR4) は虚血再灌流傷害において重要な因子であり、TLR4 阻害薬は動物実験モデルで梗塞サイズを縮小させることが報告されている。しかしながら、その有効性は虚血前投与モデルでのみ報告されており、臨床に即した再灌流時投与モデルでの報告は未だない。そこで我々は、TLR4 の特異的な阻害薬である TAK-242 を PLGA ナノ粒子に封入した薬剤送達システムを用いることで、臨床に即した再灌流時の投与においても再灌流傷害を抑制するか検証した。
まず、TAK-242 封入生体吸収性ナノ粒子(TAK-242-NP)を作成した。薬物動態に関する評価を行ったところ、TAK-242-NP は脾臓、血液、心臓で原体に比べて有意に高い薬剤濃度を示した。このことから、ナノ粒子を用いたドラッグデリバリーシステムが、心筋虚血再灌流傷害に応用できる可能性が示唆され、引き続き、マウス心筋虚血再灌流傷害モデルにおいて、再灌流時投与モデルにおいても有効性を発揮するか治療実験を行った。その結果、薬剤単独では縮小しなかった梗塞サイズは、薬剤封入ナノ粒子群で有意に縮小することを明らかにした。また、虚血心臓組織では炎症細胞の浸潤が減少しており、NF-κB の活性や炎症性サイトカインの発現、DAMPs である HMGB1 も、薬剤封入ナノ粒子群で抑制されていた。またコンベンショナル・ノックアウトマウスを作成し、そのメカニズムが TLR4 シグナリングを特異的に介した、Ly-6C^{high} 炎症性単球の浸潤によることを明らかにした。
本研究の成果により、本ナノ粒子・薬剤送達システムは心筋虚血再灌流傷害という unmet medical needs に対する新規治療法となることが期待される。