

Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma targeting nanomedicine promotes cardiac healing after acute myocardial infarction by skewing monocyte/macrophage polarization in preclinical animal models

徳留，正毅

<https://hdl.handle.net/2324/4060033>

---

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)



氏名：徳留 正毅

論文名： Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma targeting nanomedicine promotes cardiac healing after acute myocardial infarction by skewing monocyte/macrophage polarization in preclinical animal models  
(PPAR $\gamma$  を標的としたナノ医薬は前臨床動物モデルにおいて単球/マクロファージの極性変化を誘導し急性心筋梗塞後の治癒過程を促進する)

区分：甲

### 論文内容の要旨

単球を介した炎症は急性心筋梗塞後の心筋虚血再灌流傷害及び治癒過程の基礎にある主要なメカニズムである。しかしながら、臨床使用のための決定的な抗炎症療法は開発されていない。ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR) $\gamma$ アゴニストであるピオグリタゾンは単球/マクロファージに対する特有な抗炎症効果を有する。今回、ナノ粒子による単球/マクロファージへのピオグリタゾン送達が虚血再灌流傷害及び心臓リモデリングを改善するという仮説を前臨床動物モデルにおいて検証した。

我々はピオグリタゾンを封入したポリ乳酸・グリコール酸ナノ粒子を作製した(ピオグリタゾン-NPs)。マウス虚血再灌流モデルにおいて、これらナノ粒子は主に循環血中の単球および虚血再灌流心臓のマクロファージに送達された。ピオグリタゾン-NPsの再灌流時静脈内投与は虚血再灌流傷害を減少させた。この効果はPPAR $\gamma$ アンタゴニストであるGW9662での前処置によって消失した。対照的にピオグリタゾン溶液での治療は虚血再灌流傷害に対する治療効果を有さなかった。ピオグリタゾン-NPsはLy6C高発現炎症性単球の遊走ならびに虚血再灌流心臓における炎症性遺伝子発現を阻害した。マウス心筋梗塞モデルにおいて、左冠動脈前下行枝の結紮6時間後からのピオグリタゾン-NPsの3日間連続静脈内投与は、マクロファージの動員抑制及び修復を促進するM2型マクロファージへの分化誘導により、心臓リモデリングを減弱させた。さらにピオグリタゾン-NPsは心筋梗塞後の死亡率を有意に減少させた。最後にブタ覚醒下心筋虚血再灌流モデルにおいて、ピオグリタゾン-NPsは再灌流後梗塞に対する心臓保護効果を示した。以上により前臨床レベルでのPOC(proof of concept)を取得した。

ナノ粒子を用いたピオグリタゾンの炎症性単球への送達は、急性心筋梗塞後に生じる単球/マクロファージによる急性炎症を抑制し心臓修復を促進することにより、虚血再灌流傷害及び心臓リモデリングに対する保護作用を示した。