



Title	Targeted Therapy for Acute Autoimmune Myocarditis with Nano-Sized Liposomal FK506 in Rats
Author(s)	奥田, 啓二
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61564
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	奥田 啓二
論文題名 Title	Targeted Therapy for Acute Autoimmune Myocarditis with Nano-Sized Liposomal FK506 in Rats (ナノサイズリボソーム化FK506を用いたラット急性自己免疫性心筋炎治療)
論文内容の要旨 〔目 的 (Purpose)〕 心筋炎は心臓組織を主座とする炎症性疾患であり、特に自己免疫機序を原因とする巨細胞性心筋炎の予後は不良である。巨細胞性心筋炎に対する免疫抑制療法の長期的な予後改善効果は示されているが、急性期の治療効果は不十分であり、治療効果の改善が求められる。ナノサイズ粒子であるリボソームは、血管透過性の亢進する部位に集積するため、癌や炎症性疾患の治療薬に応用されている。我々は心筋炎心臓では血管透過性が亢進すると考え、免疫抑制剤FK506のリボソーム化によるラット急性自己免疫性心筋炎に対する治療効果を検討した。 〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕 Lewisラットを心筋ミオシンで感作した自己免疫性心筋炎 (Experimental autoimmune myocarditis: EAM) モデルを作製し、FK506投与による心不全治療効果を検討した。ミオシン感作後14日目、17日目にFK506 (0.035 mg/kg, 0.17 mg/kg, 0.35 mg/kg) を経静脈投与し、心不全の極期となる21日目に左心カテーテル検査により血行動態を評価したところ、0.17 mg/kg, 0.35 mg/kgでは有意な改善を認めたが0.035 mg/kgでは有意な改善を得られなかった。EAMラットに蛍光ビーズ (直径100nm) を投与しその集積を確認したところ、感作後14日目以降に心臓への集積増強を認めた。そこでFK506を封入したPEG修飾リボソーム (直径109nm) を作製し、リボソーム化による効果を検討した。 [³H] 標識FK506を用いてリボソーム化によるFK506の各種臓器への分布の変化を検討したところ、心筋炎心臓への集積増強が確認できた。同用量 (0.035 mg/kg) のリボソーム化FK506および非リボソーム化FK506を感作後14日目、17日目にEAMラットに投与し、21日目の心臓組織の炎症性サイトカイン発現をRT-PCR法を用いて検討したところ、リボソーム化FK506治療群ではEAMラットの炎症に関与するIFN-γ、IL-17、TNF-α、IL-1βの有意な抑制効果を認めた。また心臓組織をHE染色・MTC染色し炎症細胞の浸潤と線維化を検討したところ、リボソーム化FK506治療群で炎症細胞浸潤・線維化の抑制効果が有意に増強した。更に左心カテーテル検査による血行動態評価を行ったところ、リボソーム化FK506投与群で有意な心機能改善効果が認められた。 〔総 括 (Conclusion)〕 FK506をリボソーム化することにより、ラット自己免疫性心筋炎における炎症性サイトカインの発現・炎症細胞浸潤・線維化の抑制効果は増強され、心機能の改善が得られた。リボソーム化免疫抑制剤が自己免疫性心筋炎に対する新たな治療法となる可能性が示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 奥田 啓二		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	坂田 泰史
	副 査 大阪大学教授	金田 安史
	副 査 大阪大学教授	栗木 実史
論文審査の結果の要旨 本論文では、自己免疫性心筋炎モデルのラットにおいて、心筋炎急性期の心臓炎症部位に血管透過性の亢進が生じることによって100nmサイズの粒子が集積すること、またFK506を100nmサイズのリボソームに封入して投与することで心筋炎心臓での薬物濃度を上昇させることが明らかとなった。この結果、免疫抑制剤FK506をリボソーム化して投与することによって、同用量の非リボソーム化FK506投与時よりも、心臓組織における炎症性サイトカインの発現・炎症細胞の浸潤・線維化が有意に抑制されることが示され、また心機能・心不全指標が有意に改善することが明らかとなった。本論文により、リボソーム化免疫抑制剤が自己免疫性心筋炎の急性期におこる致死的な心不全に対する新たな治療法となる可能性が示された。この成果は、学位の授与に値すると考えられる。		