

New regional drug delivery system by direct epicardial placement of slow-release prostacyclin agonist promise therapeutic angiogenesis in a porcine chronic myocardial infarction

*¹大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科.

*²大阪大学大学院医学系研究科放射線統合医学講座核医学

宮川 繁*¹, 溝口 裕規*¹, 福寫 五月*¹, 今西 悠基子*¹,
渡部 直史*², 原田 明希摩*¹, 酒井 芳紀*¹, 澤 芳樹*¹

Shigeru MIYAGAWA, Hiroki MIZOGUCHI, Satsuki FUKUSHIMA, Yukiko IMANISHI,

Tadashi WATABE, Akima HARADA, Yoshiki SAKAI, Yoshiki SAWA



1. 背景と目的

冠動脈疾患によって引き起こされる慢性心不全は、主要な死亡原因の1つである。心筋虚血により、心筋細胞の壊死/アポトーシス、細胞外マトリックスまたは微小血管ネットワークの障害を引き起こし、その結果、左心室のリモデリングを発症することが知られている。そのうち、冠動脈微小血管ネットワーク障害は、左室リモデリングを引き起こす主要な原因である¹⁾。

最近、細胞治療により、さまざまな血管新生促進因子の心筋での発現が増強し、微小血管ネットワークが構築され、局所心筋血流を増加させることにより、虚血心の機能回復をもたらされることが示されているが²⁾、同治療は細胞調製が必要であり、汎用性に問題点を有しているものと思われる。一方、プロスタサイクリンは、損傷した組織、臓器の再生能を有する内因性因子であるが、臨床的に利用可能なプロスタサイクリン類似体は、半減期が短いことが知られており、臨床において使用用途が限られている。

その問題点を解決すべく、プロスタサイクリン製剤を徐放化したONO-1301SRは、ポリ乳酸・グリコール酸共重合体と混合したプロスタサイクリンアゴニストであり、血管

新生効果を有すると同時に、プロスタサイクリンを*in vivo*にて2~3週間にわたって徐放することが可能である。このONO-1301SRを虚血心に投与することにより、血管新生促進効果を発揮し、機能回復をもたらす可能性があることが示唆される³⁾。この仮説を検証するために、本論文では、心筋梗塞ブタモデルを用いて、ONO-1301SRの心外膜投与治療のsafety, feasibility, そして有効性を評価した。

2. 方法

虚血性心筋症ブタモデルを作製するために、我々はゲッチングエンミニブタの左前下行枝冠状動脈にアメロイドリングを留置した。留置4週間後に、ONO-1301SRを含浸したゼラチン状シート、またはゼラチン状シートのみを心外膜に移植した。処置4週間後に心臓超音波検査にて心機能、¹³N-ammonia positron emission tomography (アンモニアPET)にて心筋血流を評価した。また、組織サンプルを用いて、心筋組織の血管新生ならびに線維化率を評価し、real-time PCR (RT-PCR)を用いて心筋組織のサイトカイン発現を評価した。

3. 結果

ONO-1301SR投与群にて、全体の心機能と薬物を投与した側壁の局所壁運動が有意に回復した(図1a)。また、アンモニアPETでは、ONO-1301SR投与群にて、心筋血流が外側領域で有意に増加した(図1b)。さらに、心筋組織内の血管新生サイトカイン発現が増強し、梗塞周囲領域の毛細血管密度においても有意に増加した(図1c, 図1d)。

本受賞レポートの対象論文はJ Artif Organ誌に掲載されています。Miyagawa S, Mizoguchi H, Fukushima S, et al. J Artif Organs 24: 465-72, 2021

■ 著者連絡先

大阪大学大学院医学系研究科心臓血管外科
(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)
E-mail. miya-p@surg1.med.osaka-u.ac.jp

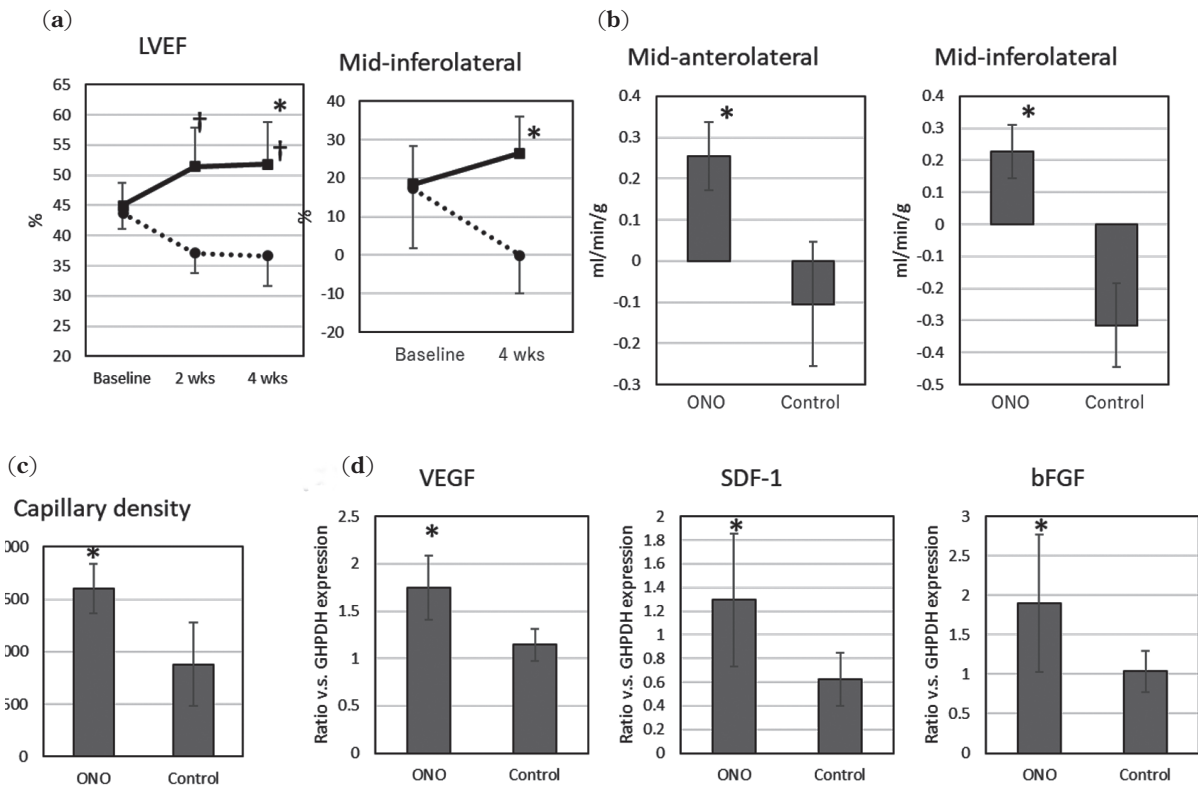


図1 プタ虚血性心筋症モデルに対する ONO-1301SR 投与による効果
Reprinted from *Organs* 24 : 465-72, with permission

4. まとめ

慢性心筋梗塞ブタモデルにおける心外膜側へのプロスタサイクリン徐放システムは、サイトカイン発現を増強して血管新生を惹起することで、局所血液灌流および収縮能を改善した。

5. 独創性

近年、細胞移植による再生治療の有効性について、作用機序の本態はサイトカインによるパラクライン効果であることが報告⁴⁾されている。本研究は徐放性プロスタサイクリンアゴニスト ONO-1301SR を用いることで細胞移植と同様の心筋梗塞治療起点となりえ、細胞治療における課題、すなわち治療の均質性、コスト、緊急時対応を解決した、汎用性の高い再生治療の開発に先鞭をつけたという点が独創的である。

利益相反の開示

酒井芳紀：【役職・顧問職】リンドファーマ株式会社 (大阪

府) 最高経営責任者

宮川 繁：【株】リンドファーマ株式会社, クオリプス株式会社
澤 芳樹：【役職・顧問職】クオリプス株式会社, 【株】リンドファーマ株式会社, クオリプス株式会社, 【研究費・寄附金】小野薬品工業株式会社

その他の著者には規定された COI はない。

文 献

- 1) Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O: Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol* **12**: 48-62, 2015
- 2) Sanganalmath SK, Bolli R: Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. *Circ Res* **113**: 810-34, 2013
- 3) Nakamura K, Sata M, Iwata H, et al: A synthetic small molecule, ONO-1301, enhances endogenous growth factor expression and augments angiogenesis in the ischaemic heart. *Clin Sci* **112**: 607-16, 2007
- 4) Miyagawa S, Roth M, Saito A, et al: Tissue-engineered cardiac constructs for cardiac repair. *Ann Thorac Surg* **91**: 320-9, 2011