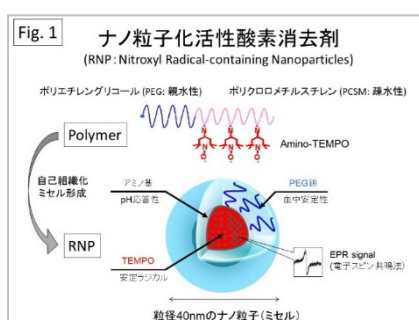


## 脳血管障害に対するナノ粒子化活性酸素消去剤(RNP)を用いた 脳保護療法の研究開発と実用化

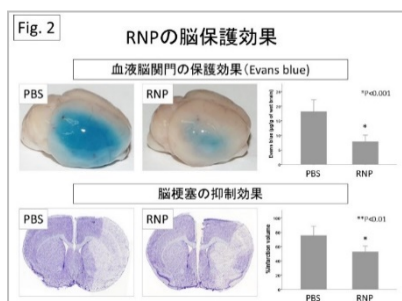
### Neuroprotection using Nitroxide Radical-containing Nanoparticles (RNP) for cerebrovascular diseases

脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法の有効性が証明され、脳梗塞急性期再開通療法は、t-PA静注療法による血栓溶解療法に加えて最も重要な脳梗塞治療法です。しかし、血栓回収により閉塞脳動脈を再開通させても、転帰不良例は依然として半数を占めます。その原因に、再開通後の活性酸素種(Reactive oxygen species: ROS)による脳虚血再灌流障害があります。



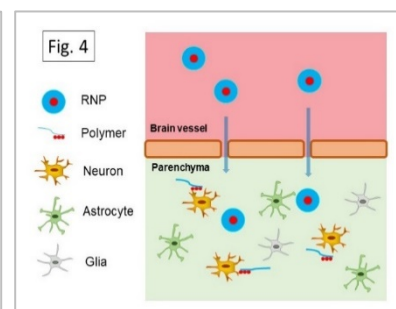
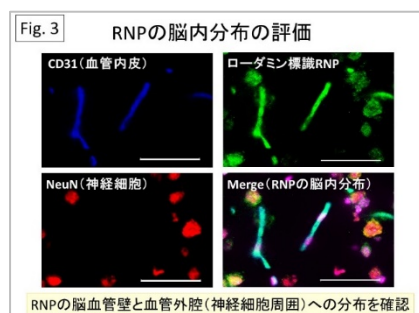
本研究では、筑波大学数理工学系研究科長崎幸夫教授らが開発したナノ粒子化活性酸素消去剤 RNP (Nitroxide Radical-containing Nanoparticles, Fig.1)を用いて、脳主幹動脈閉塞に対する再開通療法後に生じる脳虚血再灌流障害による出血性合併症や脳梗塞拡大を抑制する、新たな脳保護療法の開発を行っています。

RNPの特徴には、① 粒径40nmの正解最小のミセル、② 高い血中滞留性と半減期の延長、③ 環境(pH)応答性によるRNPの崩壊、④ 電子スピン共鳴法(EPR)による検出があります。これまで我々は、RNPをラット一過性脳虚血モデルに経静脈投与し、脳虚血再灌流後における脳梗塞抑制効果、副作用軽減効果を示しました(Marushima,



Neurosurgery 2011)。近年、我々は、マウス一過性虚血再灌流モデルに、再開通後にRNPをカテーテルより直接脳虚血領域へ経動脈投与する動物モデルを確立し、RNPがPBSに比べて有意に脳梗塞、血液脳関門及び神経細胞障害を抑制することを示しました (Fig. 2)。そして、その機序を解明しています。

RNPの脳内分布の評価では、カテーテルより脳虚血部位へ直接経動脈投与したRNPが、脳血管壁、及び血液脳関門を越えて血管外腔の神経細胞の周囲に集積していることを示しました (Fig. 3)(Hosoo, Stroke 2017)。このことは、RNPが血液脳関門と中枢神経細胞からなる神経血管ユニット全体の脳保護薬として機能する可能性を示しました (Fig. 4)。



## 論文 / Papers

Hosoo H, Marushima A, Nagasaki Y, Hirayama A, Ito H, Puentes S, Mujagic A, Tsurushima H, Tsuruta W, Suzuki K, Matsui H, Matsumaru Y, Yamamoto T, Matsumura A. Neurovascular Unit Protection From Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Radical-Containing Nanoparticles in Mice. *Stroke*. 48:2238-2247, 2017

Hecht N, Marushima A, Nieminen M, Kremenetskaia I, von Degenfeld G, Woitzik J, Vajkoczy P. Myoblast-mediated gene therapy improves functional collateralization in chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*. 46:203-11, 2015

Marushima A, Suzuki K, Nagasaki Y, Yoshitomi T, Toh K, Tsurushima H, Hirayama A, Matsumura A: Newly synthesized radical-containing nanoparticles enhance neuroprotection after cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neurosurgery*. 68:1418-1425, 2011

## 競争的資金・研究費 / Grant (研究代表者のみ記載 敬称略)

2017-2018 年度

日本医療研究開発機構(AMED) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業  
脳梗塞急性期再開通療法における環境応答性ナノ粒子化活性酸素消去剤 (RNP) による脳保護療法の開発

研究代表者 丸島愛樹 (筑波大学医学医療系脳神経外科)

2017-2019 年度

日本学術振興会科学研究費 基盤研究(C)

ナノ粒子化活性酸素消去剤による脳虚血再灌流障害の神経血管ユニット保護療法の開発

研究代表者 丸島愛樹 (筑波大学医学医療系脳神経外科)

2016-2018 年度

日本学術振興会科学研究費 基盤研究(C)

TEMPO-RNP による動脈硬化における酸化ストレス発生の予防

研究代表者 滝川知司

(筑波大学医学医療系脳神経外科→獨協医科大学埼玉医療センター脳神経外科)

2014-2016 年度

日本学術振興会科学研究費 若手研究(B)

TEMPO-RNP による脳梗塞再開通療法後における再灌流障害と出血性脳梗塞の予防

研究代表者 丸島愛樹 (筑波大学医学医療系脳神経外科)