

2023 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	丸島 愛樹
研究機関名	筑波大学
所属部署名	医学医療系
役職名	准教授
研究課題名	生体内レドックス反応を制御するナノメディシンの創出
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

**研究成果の概要**

脳梗塞や心筋梗塞などの虚血性疾患、炎症性疾患、重症感染症、神経筋疾患など酸化ストレス障害が発症の要因、病態の悪化に関与している疾患が多く存在する。本創発研究では、酸化ストレス関連疾患を解決できる新たなナノメディシンの創発を目指している。

**研究項目 1：脳虚血再灌流障害を克服する革新的ナノメディシンの開発**

カテーテルを用いたサル脳虚血再灌流障害モデルを確立し、レドックスナノ粒子の短期から長期の有効性と脳内分布、作用機序を明らかにした。低分子フリーラジカル消去剤 TEMPO を高分子ミセル化するバイオマテリアルの技術は、低分子薬の生体内での薬物動態を変えることで、中枢神経系の細胞保護効果を増強させ、再灌流障害に対する新たな治療薬となることを明らかにした。

**研究項目 2：ナノメディシンによる移植環境制御と再生医療技術の開発**

歯髄由来分化誘導神経系細胞を用いた低酸素低栄養培養モデルにより、レドックスナノ粒子の細胞内取り込みの薬物動態を明らかにした。レドックスナノ粒子で処理された歯髄由来神経系細胞を脳梗塞モデルに移植するマウス実験系において、移植細胞の生存率の上昇や神経症状の改善効果を明らかにした。レドックスナノ粒子で処理した細胞に関する特許出願を行い、成果は国際学術誌へ掲載された。Hirata K, Marushima A (CA), et al. Efficacy of redox nanoparticles for improving survival of transplanted cells in a mouse model of ischemic stroke. Hum Cell. 2023 Sep;36(5):1703-1715.

**研究項目 3：酸化ストレス負荷疾患特異的 iPS 細胞モデルの開発と創薬標的探索研究**

健常者由来の iPS、ミトコンドリア病、および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 由来の疾患特異的 iPS 細胞の神経分化誘導を行い、神経系の細胞を得るための細胞作製工程を検証した。疾患細胞モデルを確立し、病態の評価を行った。ミトコンドリア DNA の 3243A>G 変異をもつミトコンドリア病 (MELAS) iPS 細胞では、低酸素環境が、ミトコンドリアのスーパーオキシド産生を増加させ、アポトーシスに関連することを検証できた。