

## 【基盤研究 (S)】

### 総合系 (複合領域)



## 研究課題名 活性酸素を制御するバイオマテリアルの構築

筑波大学・数理物質系・教授

ながさき ゆきお  
長崎 幸夫

研究分野： 生体医工学、生体材料学

キーワード： バイオマテリアル、ナノバイオ材料、薬物送達システム

### 【研究の背景・目的】

過剰に産生される活性酸素(ROS)が様々な疾病の原因として重要な役割を果たすことが明らかになってきた。活性酸素を消去するにはビタミン C や E、抗酸化剤など様々あるものの、低分子抗酸化物質は非特異的に拡散し、生体に必要な活性酸素をも消去するため、使用には限界がある。我々は、活性酸素種が正常なエネルギーを産生するとともに様々な疾病にも関与する「諸刃の剣」であることに着目し、正常な ROS(善玉活性酸素)の産生を妨げず、過剰に産生する ROS(悪玉活性酸素)を選択的に消去するため、代謝可能な中分子量ポリマーに ROS 消去能を創り込む新しいバイオマテリアルの設計を進めてきた。

具体的には図 1 に示すように、自己組織化能や環境応答能を有する高分子に触媒的に活性酸素消去能を有するニトロキシドラジカルを導入し、ミトコンドリア内の正規電子伝達系を阻害せず、マクロファージや好中球が過剰に産生する ROS を選択的に消去するレドックス高分子材料を設計し、その自己組織化によるナノ粒子(レドックスナノ粒子と略記)が脳や腎臓血管の梗塞、再灌流によって生じる ROS の消去のみならず、潰瘍性大腸炎様々な疾患部位に送達し、そこで過剰に産生される悪玉活性酸素を効果的に消去し、副作用の少ない新しいナノメディシン(レドックスポリマー薬)として働くことを示してきた。これらの材料は生体内治療のみならず、機材表面にコーティングすることにより、血液細胞の材料接触活性化を抑制することや ROS 消去能と老廃物吸着能を併せ持つ腹膜透析用レドックス吸着剤などに展開し、新しい生体機能材料として機能することなどを示してきた。本研究では我々が設計してきたニトロキシドラジカル含有高分子材料を中心に ROS 消去型高分子による、革新的医療技術の開発を目指すことを目的としている。

### 【研究の方法】

本研究では、これまで申請者らが見いだしてきたニトロキシドラジカル含有高分子をベースにレドックス反応性を示すナノ粒子、シリカ含有ナノ粒子、フラワー粒子を設計し、その物理化学特性、毒性および悪玉活性酸素消去能を評価するとともに動物モデルにおける評価を行い、効果を検証する。特に活性酸素消去能と疾患治療効果の相関とともに代謝や

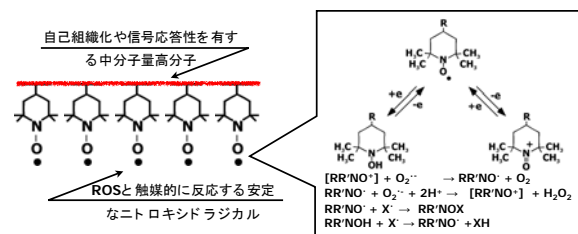


図 1. 活性酸素を触媒的に消去する高分子材料

副作用に関する検討も進める。インジェクタブルゲルは歯周病、関節炎としての評価を行う。レドックス吸着剤は腹膜透析を中心に、他の生体吸着剤としての評価も進める。レドックス型表面コーティング剤は血液透析膜表面処理剤として評価を行うとともに細胞培養床など、これまで問題であった細胞と材料の接触に伴う活性化をアクティブに抑制する新しい医療デバイスの創出を進めていく。

### 【期待される成果と意義】

選択的に悪玉活性酸素を消去し、機能を発揮するアクティブな高分子材料はこれまでの低分子量薬物と異なり、副作用の無い薬物治療が期待される。さらに、表面処理やレドックス吸着剤、インジェクタブルゲルなど、悪玉活性酸素を消去する新しい材料システムはこれまでのパッシブなバイオマテリアルの概念を超えて新しいバイオデバイスを提供し、QOL の高い新しい治療・診断システムを創出する。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Long Binh Vong, et al., An Orally Administered Redox Nanoparticle that Accumulates in the Colonic Mucosa and Reduces Colitis in Mice, *Gastroenterology*, Vol.143, No.4, 1027-(2012).
- Yukio Nagasaki, Nitroxide radicals and nanoparticles: A partnership for nanomedicine radical delivery, *Therapeutic Delivery*, 3(2) 1(2012)

### 【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度  
167,600 千円

### 【ホームページ等】

[http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki\\_lab/index.htm](http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki_lab/index.htm)