



報道関係者 各位

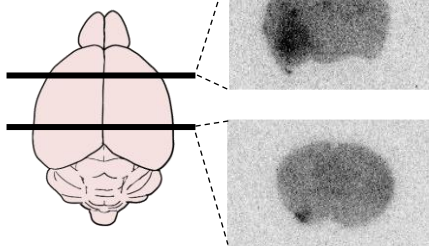
2024 年 10 月 10 日

脳虚血再灌流障害で産生する脂質ラジカルの検出
～脳梗塞時の酸化ストレスの解明を目指して～

神戸薬科大学 薬品物理化学研究室の東 里沙 元博士課程学生、山崎 俊栄 講師、佐野 紘平 准教授、向 高弘 教授は、脳梗塞後の再灌流時に発生する脂質ラジカル^{*1}の分布と動態を、新規放射性プローブ^{*2}を用いて可視化することに成功し、脳の部位や時間によって脂質ラジカルの生成パターンが異なる可能性を示しました。この研究成果は、脳梗塞後の酸化ストレス^{*3}の時空間的な動態をより詳細に理解することにつながり、脂質ラジカルを標的とした新たな治療薬の開発や、より効果的な投与タイミングの決定に貢献する可能性があります。また、この手法を用いることで、既存の抗酸化薬^{*4}の効果をより正確に評価できるようになり、脳梗塞治療の個別化や最適化につながることが期待されます。

本研究成果は、2024 年 9 月 19 日に、国際科学誌 *Free Radical Biology and Medicine* への掲載に先立ち WEB 上で掲載されました。

マウス脳虚血
再灌流モデル



脂質ラジカルの生成部位を画像化

<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 薬品物理化学研究室

教授 向 高弘

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7539

FAX: 078-441-7541

E-mail: tmukai@kobepharmaceutical-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp/biophys/>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505

FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharmaceutical-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp>



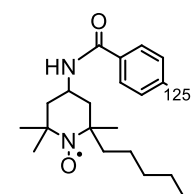
【研究の背景】

脳梗塞は深刻な後遺症をもたらす可能性がある重大な疾患です。現在の治療法では、詰まった血管を再開通させることが重要ですが、この処置自体が新たな問題を引き起こすことがあります。これが「再灌流障害」と呼ばれる現象です。再灌流障害の主な原因の一つが、急激な酸素の再供給によって発生する活性酸素種^{*5}です。特に脳は、脂質含有量が高いことから、この酸化ストレスに非常に弱いと言われています。

活性酸素種は脳内の脂質を攻撃し、「脂質ラジカル」という不安定な分子を生成します。これらの脂質ラジカルは連鎖的に反応を起こし、最終的に細胞膜の損傷や細胞死を引き起こす可能性があります。しかし、これまでの研究では、脳内での脂質ラジカルの挙動を直接観察することが困難でした。そのため、再灌流後のどの時点で、脳のどの部位で脂質ラジカルが生成されるのか、詳細は不明でした。そこで、脳虚血再灌流^{*6}後の脂質ラジカルの時空間的な分布と動態を明らかにすることを目的に研究を行いました。

【研究成果の概要】

本研究では、これまでに開発を進めてきた脂質ラジカルを特異的に検出する放射性プローブ^[125I]1を用いて、脳虚血再灌流後の脂質ラジカルの挙動を観察しました。マウスの中大脳動脈を一時的に閉塞し、その後再灌流させる実験モデル(tMCAOモデル^{*7})を用いて研究を行いました。



放射性プローブ
[¹²⁵I]1

まず、プローブ^[125I]1を再灌流後の異なる時点でマウスに投与し、脳内の放射能分布を評価しました。その結果、虚血側の脳に高い放射能の集積を認め、脂質ラジカルの産生が増大していることを確認しました。また、虚血側と非虚血側で放射能の集積には有意な差が見られ、その差は脳の部位や再灌流からの時間によって異なることが明らかになりました。

次に、液体クロマトグラフィー質量分析(LC/MS)^{*8}を用いて、プローブと脂質ラジカルの反応生成物を分析しました。この分析により、再灌流後に生成される様々な種類の脂質ラジカルを同定することができました。特に、再灌流後5時間経過時点では、再灌流後1時間に比べ、より多くの種類の脂質ラジカル付加体が検出されました。

さらに、抗酸化作用を持つ薬剤として知られるエダラボン^{*9}が、脂質ラジカル変動に影響を与えるかを評価するため、エダラボン投与後のプローブの分布を観察しました。エダラボンは、脳梗塞急性期の治療薬として日本で承認されている薬剤です。この実験では、エダラボンの投与タイミングを変えて、脂質ラジカルの変動を評価しました。その結果、再灌流からの評価タイミングや脳内の観察位置によって脂質ラジカルの産生が変動することが明らかになりました。この結果は、エダラボンの抗酸化効果が、投与タイミングだけでなく、脳内の部位や再灌流からの時間経過によっても変動する可能性を示唆しています。

これらの成果は、脳虚血再灌流後の脂質ラジカル生成が、時間的・空間的に複雑なパターンを示すことを明らかにしました。また、抗酸化薬の効果が投与タイミングや評価条件に依存する可能性も示されました。

今後、この研究手法を用いることで、脳梗塞後の酸化ストレスをより詳細に理解し、新たな治療薬の開発や既存薬の最適な投与タイミングの決定に貢献することが期待されます。さらに、この手法は他の疾患における酸化ストレスの研究にも応用できる可能性があり、幅広い医学研究への貢献が期待されます。

本研究の一部は JSPS 科研費 (JP22K07784 (T.Y.)) 及び、公益財団法人島津科学技術振興財団 (T.Y.) の助成により行われました。



【用語説明】

- *¹**脂質ラジカル**: 脂質分子の多価不飽和脂肪酸から水素原子が取り除かれて生成される不安定な分子。連鎖的に反応を引き起こす。
- *²**放射性プローブ**: 特定の分子や現象を検出するために用いられる、放射性同位元素を標識した化合物。
- *³**酸化ストレス**: 体内で生成される活性酸素種の増大や抗酸化物質の減少により、バランスが崩れた状態。細胞や組織に損傷を与え、様々な疾患の原因と考えられている。
- *⁴**抗酸化薬**: 活性酸素種やフリーラジカルを消去し、酸化ストレスを軽減する物質。
- *⁵**活性酸素種**: 酸素から派生した反応性の高い分子。他の分子を酸化させる。
- *⁶**脳虚血再灌流**: 脳の血流が一時的に遮断された後、再び血流が戻ること。
- *⁷**中大脳動脈閉塞(MCAO)モデル**: 実験的に中大脳動脈を閉塞させ、脳梗塞を再現するモデル。
- *⁸**液体クロマトグラフィー質量分析(LC/MS)**: 混合物を分離し、各成分の質量を測定する分析手法。複雑な生体試料の分析に適している。
- *⁹**エダラボン**: フリーラジカルを除去する作用を持つ薬剤。脳梗塞急性期の治療薬として使用される。

【掲載論文】

雑誌名: *Free Radical Biology and Medicine*

論文名: Detection of lipid radicals generated via cerebral ischemia/reperfusion injury using a radiolabeled nitroxide probe

著者: Risa Azuma, Toshihide Yamasaki, Kohei Sano and Takahiro Mukai.

URL: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.025>