

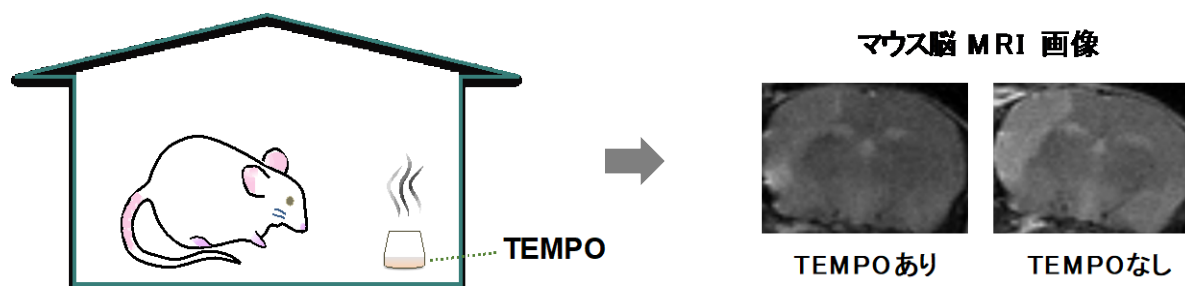
2022年8月9日

報道関係者 各位

## 鉄依存性細胞死（フェロトーシス）や虚血性神経細胞死を 止める揮発性物質の発見

— 新たな脳保護療法の可能性を見出す —

群馬大学食健康科学教育研究センター、同大学院保健学研究科検査技術科学、同大学院医学系研究科脳神経外科学（群馬県前橋市）を中心とするグループは、有機化合物でニトロキシラジカルの1種である**TEMPO**（2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl）が容易に揮発し、速やかに脳内の神経細胞を細胞死から保護することを発見しました。脳梗塞による脳組織の障害には酸化ストレスが関与すると考えられており、フリーラジカル除去作用がある化合物のエダラボンは、日本で開発され承認された唯一の脳保護薬となっています。本研究で行われたモデルマウス実験において、TEMPOの自然吸入環境下にあるマウスは有意に脳障害が抑えられていたことから、揮発物質の吸入投与が脳へのアプローチとして有効であることが示されました。今後、新しい脳保護療法として発展することが期待されます。



図：揮発したTEMPOを吸入すると脳梗塞による損傷から守られる

## 1. 本件のポイント

- 安定なラジカル化合物として知られるTEMPOが容易に揮発することを発見。
- TEMPOは気化することによって離れた場所にある細胞に作用し、フェロトーシスおよび酸化ストレス性神経細胞死を止めることを証明。
- 気化したTEMPOを自然吸入したマウスは、脳の虚血で誘導される神経細胞死が顕著に抑制されることを発見。

## 2. 本件の概要

群馬大学食健康科学教育研究センターの鳥居征司教授、大学院医学系研究科の水野寛之院生らの研究グループは、有機化合物の **2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO; 図1)** が鉄依存性細胞死および神経損傷に対して揮発性の阻害薬として作用することを明らかにしました。

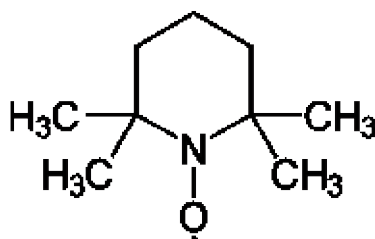


図1 TEMPOの構造

鉄依存性の細胞死「フェロトーシス」は2012年に発見された新しい細胞死の機構で、いわゆる酸化ストレスが関与し、細胞膜で脂質過酸化が拡大することで実行されます。フェロトーシスは腎虚血等のさまざまな虚血性疾患への関与が分かってきており、私たちもフェロトーシスと神経細胞死に同じ阻害薬が効果を示すことを報告しています。

一方、虚血性脳卒中において再開通治療が近年飛躍的に進歩しましたが、虚血および再灌流による相応の脳組織障害は避けられません。活性酸素種による酸化ストレスを低減化する脳保護薬は2001年に承認されたエダラボンのみで、より有用な脳保護薬の登場が長年に渡り期待されていました。

本研究ではまず、細胞のフェロトーシス誘導実験で阻害効果を発揮する薬剤を探索し、いくつかのラジカル捕捉剤がフェロトーシスによる細胞死を阻害することを見つめました。既にTEMPOにフェロトーシス阻害活性があるという報告はなされていましたが、我々は思いがけず、TEMPOが離れた場所から細胞に作用することを発見しました。その作用機序を詳しく調べたところ、溶液からTEMPO自体が揮発し、また別の水溶液に溶解することが分かりました。これまで調べた限り、他の類似化合物やフェロトーシス阻害剤には揮発して細胞に作用するものではありません（表1）。

表1 種々の阻害剤によるフェロトーシス阻害効果

	化合物名	培地添加における阻害効果	揮発作用による阻害効果
1	TEMPO	+	+
2	Hydroxy-TEMPO	+	-
3	Amino-TEMPO	+	-
4	Edaravon	+	-
5	Trolox	+	-
6	Ferrostatin-1	+	-

次に、TEMPOが神経細胞においても同様に作用するかを検証しました。まず培養細胞を使った虚血性神経細胞死の解析を行った結果、やはり揮発したTEMPOが細胞死を阻害することを確認しました。さらにマウスを用いて中大脳動脈を閉塞する実験（脳梗塞モデル作成）を行いました。比較対象であるエダラボンは静脈投与し、TEMPOは水溶液をマウスのケージ内に静置することで吸入させました。その結果、揮発TEMPOの吸入環境にあったマウスは、脳虚血で誘導される酸化ストレスが軽減し、神経細胞死が抑制されることが明らかとなりました（図2）。

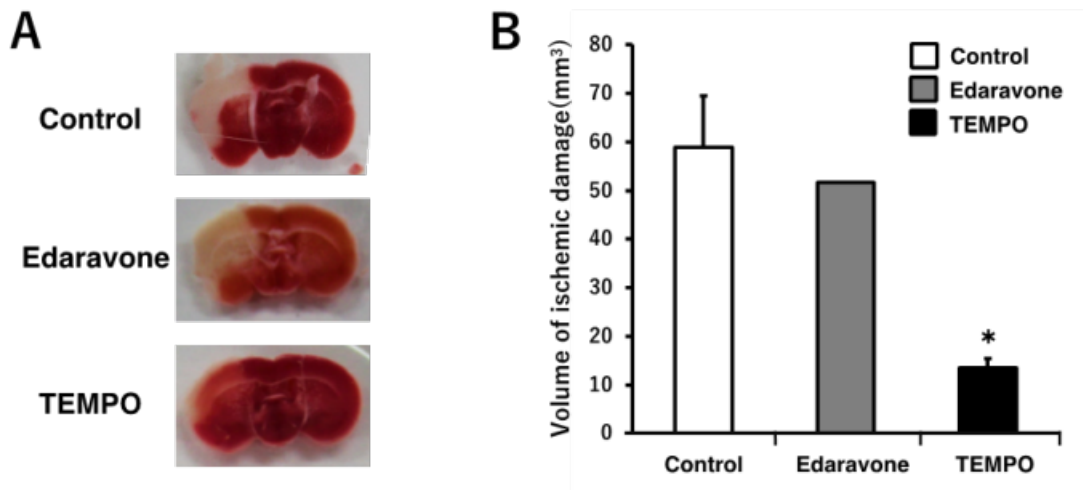


図2 マウス脳切片の染色による梗塞巣の検出

マウスの脳梗塞モデル実験では自然揮発したTEMPOが極めて短時間で脳保護効果を発揮し、また承認薬であるエダラボンと比べてより高い保護効果を示しました。これらの結果から、脳梗塞などの虚血疾患の急性期治療において、TEMPOの吸入投与は新しい組織保護療法となる可能性が示されました。

本研究の成果は 2022年 8月の The Journal of Biochemistry 誌（日本生化学会英文誌）に速報として掲載されました。

**タイトル：**

2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl acts as a volatile inhibitor of ferroptosis and neurological injury

**著者：**

Hiroyuki Mizuno, Chisato Kubota, Yuta Takigawa, Ryosuke Shintoku, Naokatsu Kannari, Takako Muraoka, Hideru Obinata, Yuhei Yoshimoto, Masato Kanazawa, Ichiro Koshiishi, and Seiji Torii\* (\* 責任著者)

**掲載サイト：**

<https://doi.org/10.1093/jb/mvac044>

本研究は、群馬大学生体調節研究所、同大学院医学系研究科、同大学院保健学研究科、同理工学府、高崎健康福祉大学健康栄養学科、および新潟大学脳研究所神経内科との共同研究により実施されました。

また日本学術振興会科学研究費助成事業、住友財団基礎科学研究助成、日本動脈硬化予防研究基金、新潟大学脳研究所共同利用共同研究の支援を受けて行われました。

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学食健康科学教育研究センター 教授 鳥居 征司（とりい せいじ）

【取材に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課法規・広報係

TEL : 027-220-7895 FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp