

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

水野 寛之 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl acts as a volatile inhibitor of ferroptosis and neurological injury  
(2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルのフェロトーシスおよび神経損傷に対する揮発性阻害剤としての作用)

*Journal of Biochemistry* 172(2):71-78, 2022 Jul 25

Hiroyuki Mizuno, Chisato Kubota, Yuta Takigawa, Ryosuke Shintoku, Naokatsu Kannari,  
Takako Muraoka, Hideru Obinata, Yuhei Yoshimoto, Masato Kanazawa, Ichiro Koshiishi, Seiji Torii

論文の要旨及び判定理由

フェロトーシスはアポトーシスなど従来の細胞死機構とは異なる酸化ストレス性細胞死で、鉄依存的に膜リン脂質の過酸化が拡がることで実行される。最近の研究では、ヒトの脳梗塞においてもフェロトーシスが関与する可能性が考えられている。著者らは癌細胞を用いたフェロトーシス誘導モデルで、2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl (以下TEMPOと略す)が離れた場所から細胞死抑制効果を果たすことを見つけた。本研究ではTEMPOによるフェロトーシス抑制効果の実体を解明するとともに、TEMPOの揮発投与がin vivoでも同様に作用し、マウス脳虚血モデルにおいて脳保護効果を発揮するかを検証した。

TEMPO水溶液は遠隔に濃度依存的にフェロトーシス抑制作用を示した。またこれはTEMPOが分解することなく揮発し、再び水系に容易に溶解する、極めて稀有な性質による事が明らかとなった。TEMPOはまた、フェロトーシスと同様に神経細胞死モデルにおいても遠隔による阻害効果を発揮した。マウス中大脳動脈閉塞モデルを作成しTEMPOの効果を確認したところ、自然揮発したTEMPOを吸入したマウスではエダラボンなどに比べ、酸化ストレスが低減され、神経細胞障害が劇的に減少した。

本研究成果は、脳梗塞をはじめとする虚血疾患の急性期治療に、TEMPOの吸入投与というユニークな投与方法で組織保護を図ることができる可能性を示している。

上記内容を認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した

（審査令和4年8月2日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 生化学分野担任	南嶋 洋司	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 薬理学分野担任	川辺 浩志	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 救急医学分野担任	大嶋 清宏	印