

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	フェロトーシス阻害剤を用いた神経細胞保護の新規アプローチ		
研究テーマ (英文)	New approach for neuronal cell protection by ferroptosis inhibitor		
研究期間	2019年～2020年	研究機関名 群馬大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	久保田 知里
		(カタカナ)	クボタ チサト
		(英文)	Chisato Kubota
	所属機関・職名	群馬大学 食健康科学教育研究センター・日本学術振興会 特別研究員-RPD	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	鳥居征司
		(カタカナ)	トリイ セイジ
		(英文)	Seiji Torii
	所属機関・職名	群馬大学 食健康科学教育研究センター・教授	

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

脳虚血時の神経組織では、ネクローシス様の細胞死形態が観察されるが、近年の動物モデルを用いた解析でフェロトーシスの特徴を示すことが報告された。フェロトーシスは細胞内の遊離鉄に依存した細胞死で、グルタチオンの減少などをきっかけに脂質膜の過酸化が拡大することで実行される。我々ははじめ、ある阻害剤(仮名:Inhibitor-A)が気体としてフェロトーシスを阻害することを見つけた。Inhibitor-Aは強力な作用を発揮し、96ウェルプレートの隅に入れたわずかの水溶液が、最も対局側にある細胞に作用することができた。我々はまた、マウス海馬由来の培養神経細胞株HT22を用いてグルタミン酸負荷による細胞死誘導実験を行い、Aが同様の効果で神経細胞保護を果たすことを見出している。

本研究ではまずInhibitor-Aの気体成分を特定するため、温めたAをガスバックに集めて成分分析を行った。ガス検知管やガス・クロマトグラフィー(GC)で測定を行ったところ、特定の気体成分の検出を認めなかった。次にGC質量分析を行ったところ、Aがそのまま揮発している可能性が高いことが分かった。

マウスにおいて中大脳動脈永久閉塞モデルを作成し、Inhibitor-Aによる脳保護効果を検証したところ、自然吸入のみでも十分な効果を示すことが分かった。現在、麻酔用気化器などの吸入方法や梗塞巣の評価法の検討、臨床実績のある薬剤MCI-186(エダラボン)との比較検討などを進めている。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）					
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年		巻号
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年		総ページ

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Oxidative stress-associated cell death has implicated in cerebral ischemia-associated neural damage. Recently, a cell death pathway that involved reactive oxygen species production was described in tumor cells and named ferroptosis due to an iron-dependence. We found that the compound-A (provisional name) effectively blocks both ferroptosis and glutamate-induced oxidative toxicity in mouse neuronal cell line. Furthermore, the compound-A clearly reduced neural cell death in an MCA occlusion model in mouse. We suggest potential physiological relevance of ferroptosis and neural cell injury during periods of ischemia.

共同研究者	氏名	(漢字)	藍原 正憲	
		(カタカナ)	アイハラ マサノリ	
		(英文)	Masanori Aihara	
	所属機関・職名		群馬大学医学部附属病院 脳神経外科・講師	
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
(英文)				
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				