

26G-pm08

ネクロシスの分子機構解明を目指した新規細胞死誘導剤の創製

○佐藤 伸一^{1,2}, どんど 孝介^{1,2,3}, 藤 玉鷗², 橋本 祐一¹, 袖岡 幹子^{2,3} (1東大分生研, 2理研, 3ERATO)

【目的】アポトーシスは細胞が自ら死へと至る能動的なプログラム細胞死の代表として注目を浴び、その実行因子であるカスパーゼの発見とその阻害剤の開発をきっかけとして、その分子機構が詳細に解明されてきた。しかしながら近年、生体にはアポトーシスとは異なる細胞死が存在することが明らかとなっているものの、未だその実行因子については不明な点が多い。中でもネクロシスは非生理的な細胞死として研究対象とされてこなかったが、近年様々な疾患（脳梗塞、心筋梗塞など）との関与が明らかとなっている。そこで、我々はネクロシスの実行因子の同定、分子機構解明を目標とし、ネクロシス誘導剤の創製研究に着手した。

【方法・結果】我々はアポトーシスには影響を及ぼさず、酸化ストレスで誘導されるネクロシスを選択的に抑制するという新規な活性を示す Indolylmaleimide (IM) 誘導体を開発している。これを用いた評価系により CATI-1 が IM 誘導体により抑制されるネクロシスを誘導することを見出した。また、CATI-1 は本来リソソームの酵素である cathepsin の阻害剤として知られているが、本細胞死誘導活性との関連性は見られなかった。そこで、本細胞死誘導活性と cathepsin の阻害活性の分離を視野に入れて構造展開を行った。その結果、ネクロシス誘導活性を 20 倍向上させつつ、cathepsin 阻害活性との分離に成功した。現在、さらなる構造展開とプローブ化、ネクロシスの実行分子の同定ならびにその分子作用機構の解明を目標とした研究を遂行している。

