

# 26G-pm06

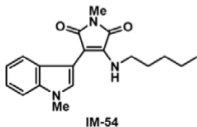
新規細胞死抑制剤 IM-54 の作用機序解明

○ 膝 玉鷗<sup>1</sup>, どど 孝介<sup>1,2</sup>, 清水 忠<sup>1</sup>, 森 靖典<sup>1</sup>, 袖岡 幹子<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>理研, <sup>2</sup>ERATO)

【目的】 細胞死は個体発生や恒常性維持に欠かせず、その異常が多くの疾患に関わっている。その中で、アポトーシスは生理的な細胞死として盛んに研究され、その分子機構や主なシグナル伝達経路は明らかになってきた。一方で、神経変性疾患、虚血性疾患(脳梗塞・心筋梗塞)などにおいて、非生理的な細胞死と考えられてきたネクローシスが観察されているものの、その詳細や生理的意義についてほとんど分かっていない。

このような背景で当研究室では、ヒト白血病細胞 HL-60 において、アポトーシスには影響せず、酸化ストレスにより誘導されるネクローシスを選択的に抑制する化合物として IM-54 などの Indolylmaleimide (IM) 誘導体の開発に成功している。そこで、私はこの新規細胞死抑制剤 IM-54 を用いて、ネクローシスの分子機構解明を目的とした。

【方法・結果】 IM 誘導体の作用部位を明らかにするために、その蛍光プローブを用いて、細胞内局在を検討し、IM-54 がミトコンドリアに局在することを明らかにした。また、酸化ストレスによりネクローシスを誘導した場合のミトコンドリア機能を調べたところ、IM-54 がミトコンドリア膜電位の低下を抑制し、細胞内 ATP 量を維持することが分かった。以上の結果より、IM 誘導体はミトコンドリアに直接作用して、その機能を維持することでネクローシスを阻害することが明らかとなった。今後はミトコンドリアに局在するターゲット分子の同定と機能解析を行う予定である。



- (1) K. Dodo, M. Katoh, T. Shimizu, M. Takahashi, and M. Sodeoka.  
*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**,15,3114.