

# 26G-pm05

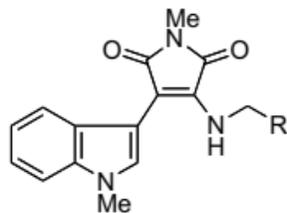
新規細胞死抑制剤 Indolylmaleimide (IM) 誘導体の開発

○どど 孝介<sup>1,2</sup>, 清水 忠<sup>1</sup>, 笹森 潤<sup>3</sup>, 相原 和行<sup>3</sup>, 袖岡 幹子<sup>1,2</sup> (理研,  
<sup>2</sup>ERATO, <sup>3</sup>トーアエイヨー)

【目的】アポトーシスは生体内で不必要になった細胞が自ら死に至る能動的な細胞死として注目され、その実行因子カスパーゼの同定とその阻害剤の開発を契機にその詳細が明らかとなってきた。一方、最近の研究で、生体内ではアポトーシスと異なる細胞死システムの存在が明らかとなっており、その解明は細胞死研究において新たな命題となっている。

このような背景で、我々はヒト白血病細胞 HL-60 において過酸化水素により誘導されるネクローシスを抑制する化合物 Indolylmaleimide (IM) 誘導体の開発に成功している。ネクローシスは外的傷害により誘導される受動的な細胞死として、ほとんど研究の対象とされてこなかった。しかしながら、ある種のネクローシスでは虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞）や神経変性疾患（アルツハイマー病など）との関与が明らかになっており、未解明ではあるものの何らかの誘導機構が推定されている。そこで我々は IM 誘導体を鍵としてその分子機構解明を目指している。

【方法・結果】IM 誘導体の細胞死抑制剤としての特性を明らかにすべく、様々な細胞死での抑制活性を調べた。その結果 IM 誘導体は Fas リガンドなどの生理的な細胞死誘導因子や抗ガン剤により誘導されるアポトーシスには全く影響を及ぼさず、ネクローシスを選択的に抑制することがわかった。さらに、ラットの心筋梗塞モデルにおいて保護作用を示すことも明らかとなった。以上の結果から、IM 誘導体は虚血性疾患に関係するネクローシスを選択的に抑制すると考えられ、その作用機序解明が新たな細胞死メカニズムの解明につながる事が期待される。



IM誘導体