

26H-pm06

化合物ライブラリーによる PHGPx 欠損 MEF 細胞死のメカニズムの解明

○松岡 正城¹, 松川 ふみ¹, 原田 晋作¹, 新井 洋由², 今井 浩孝¹ (¹北里大薬, ²東大院薬)

我々はこれまでに、生体膜にあるリン脂質が酸化されることで生じたリン脂質ヒドロペルオキシドをグルタチオン依存的に還元するリン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ (PHGPx) を欠損すると様々な組織、細胞で細胞死が起こることを見出している。タモキシフェン誘導型 PHGPx 欠損 MEF 細胞を用いた解析により PHGPx 欠損による細胞死が脂質酸化依存的な新規細胞死 (カスパーゼ非依存性細胞死) を誘導することを報告してきた。本細胞死は、ビタミンEの添加により致死が完全に抑制されるが、これまでのところ脂質酸化依存的な新規細胞死のメカニズムについては全く明らかとなっていない。そこで、本研究では、既知シグナル伝達経路に対する約300種類の化合物ライブラリーをスクリーニングすることにより、既知のどのシグナル経路がこの細胞死の誘導に関与するのかについて検討した。その結果、8つの化合物がこの細胞死を抑制した。このうち、2種類の化合物は *In vitro* 脂質酸化抑制系において脂質酸化抑制能を示したことから、ビタミンEと同様に脂質酸化を抑制して細胞死を抑制していることが考えられた。残りの6種類の化合物は4つのキナーゼに対する阻害剤であり、そのうち2つのキナーゼは、2種類ずつの阻害剤の共通のターゲット分子であった。実際、このキナーゼをノックダウンしたところ、新規細胞死に対する強い抑制効果が観察された。このキナーゼは、従来の酸化ストレス性細胞死に関与する p38 や JNK とは異なっていた。また p38 や JNK の阻害剤では致死は抑制できなかった。以上の結果から、脂質酸化依存的な新規細胞死は、キナーゼ依存的な制御された細胞死経路であることが明らかとなった。