

## 細胞死制御鍵化合物

(理研開拓研究本部<sup>1</sup>・理研環境資源化学センター<sup>2</sup>) 袖岡 幹子<sup>1,2</sup>

Key compounds for cell death regulation (<sup>1</sup>*RIKEN Cluster for Pioneering Research*, <sup>2</sup>*RIKEN Center for Sustainable Resource Science*) Mikiko Sodeoka,<sup>1,2</sup>

We developed IM-54 (currently commercially available as a reagent for biochemical experiments) as a compound that selectively inhibits necrosis-like cell death induced by oxidative stress such as peroxides, but not apoptosis, and reported it in 2005.<sup>1-3</sup> At that time, necrosis was still considered to be a passive cell death with no control mechanism that occurs when cells are severely injured. Recently, however, the existence of various types of "controlled necrosis" such as necroptosis, pyroptosis, NETosis, and ferroptosis has been revealed. We also developed NT compounds that selectively induce lipid peroxidation-associated necrosis at low concentrations, which can be inhibited by IM compounds. In addition, water-soluble derivatives of IM showed remarkable effects in a rat cardiac ischemia-reperfusion injury model, indicating that IM-sensitive necrosis is closely related to ischemia-reperfusion injury.<sup>4</sup> On the other hand, cell death induced by erastin, a compound found by Stockwell *et al.* as an anticancer compound, was named ferroptosis in 2012 because iron plays critical role. Ferroptosis has many similarities with necrosis induced by peroxides or NT compound, which we have been focusing on, and IM-54 also inhibited erastin-induced ferroptosis. Furthermore, IM-54 was found to inhibit NETosis of neutrophils, but not necroptosis or pyroptosis.<sup>5</sup> Recently, it has been reported that lipid peroxidation plays an important role also in NETosis, and IM was found to be highly selective for lipid peroxidation-mediated necrosis.<sup>6</sup> We are currently investigating the regulatory mechanisms of lipid peroxidation-mediated necrosis by elucidating mechanisms of action of IM and NT compounds. In this talk, I would like to introduce some aspects of our research.

**Keywords :** *Cell Death; Ferroptosis; NETosis; Lipid Peroxidation; Indolylmaleimide*

我々は、アポトーシスは抑制せず、過酸化物質などの酸化ストレスによって誘導されるネクローシス様の細胞死を選択的に抑制する化合物として IM-54 を開発し(現在生化学実験用試薬として市販)、2005 年に報告した<sup>1-3</sup>)。当時はまだネクローシスは細胞が強い傷害を受けたときに起こる制御機構をもたない受動的な細胞死であると考えられていたが、現在ではネクロトーシス、パイロトーシス、ネトトーシス、フェロトーシスなど様々なタイプの“制御されたネクローシス”の存在が明らかになっている。また我々は、IM 化合物で抑制しうるネクローシスを選択的に誘導する化合物の探索と最適化も行い、脂質過酸化を伴うネクローシスを低濃度で誘導する NT 化合物の開発にも成功した。また、IM の水溶性誘導体がラット心虚血再灌流障害モデルにも顕著な効果を示したことから、IM 化合物が抑制しうるネクローシスは、虚血再灌流障害に深く関わっていることが示された<sup>4</sup>)。一方、Stockwell らによって抗癌化合物として見出された化合物エラスチンによって誘導される細胞死は、鉄が関与することから、2012 年にフェロトーシスと名付けられた。フェロトーシスは、我々が着目してきた

過酸化物質や NT 化合物によって誘導されるネクロトーシスと共通点が多く、IM-54 はエラスチンによって誘導されるフェロトーシスも抑制した。さらに IM-54 は、好中球のネトーシスも抑制することが明らかになる一方、ネクロトーシス、パイロトーシスは抑制しなかった<sup>5)</sup>。最近ネトーシスにも脂質過酸化が重要な働きをしていることが報告され<sup>6)</sup>、IM は脂質過酸化が関与するネクロトーシスに高い選択性を示すことがわかった。現在 IM 化合物や NT 化合物の作用機序解明を通じて、これら脂質過酸化が関与するネクロトーシスの制御機構の解明することをめざす研究を行っている。本講演では、その研究の一端についてご紹介したい。

- 1) M. Katoh, K. Dodo, M. Fujita, M. Sodeoka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3109.
- 2) K. Dodo, M. Katoh, T. Shimizu, M. Takahashi, M. Sodeoka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3114.
- 3) M. Sodeoka, K. Dodo, *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 308.
- 4) K. Dodo, T. Shimizu, J. Sasamori, K. Aihara, N. Terayama, S. Nakao, K. Iuchi, M. Takahashi, M. Sodeoka, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 182.
- 5) K. Dodo, E. Kuboki, T. Shimizu, R. Imamura, M. Magarisawa, M. Takahashi, T. Tokuhiro, S. Yotsumoto, K. Asano, T. Suda, M. Tanaka, M. Sodeoka, *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1272.
- 6) S. Yotsumoto, Y. Muroi, T. Chiba, R. Ohmura, M. Yoneyama, M. Magarisawa, K. Dodo, N. Terayama, M. Sodeoka, R. Aoyagi, M. Arita, S. Arakawa, S. Shimizu, M. Tanaka, *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 16026.