

非アポトーシス型細胞死 Methuosis 誘導活性物質 インドール型カルコン誘導体の合成

大倉 彰太

細胞には様々な細胞死があり、アポトーシス、マイトーシスやネクローシスなどの作用機序解明に向けた研究が盛んに行われている。筆者等は、空砲を伴う面白い細胞死 Methuosis の作用機序解明を目指している。Methuosis とは 2008 年に William A. Maltese 等の論文によって提唱された細胞死であり、この細胞死はオートファゴソームの細胞死とは類似していません、空砲を伴う細胞死との報告がなされている。本研究において、筆者等は Methuosis 誘導活性物質の活性に必要な構造の解析を行い、インドール型カルコン誘導体の活性に必要な部位を解明した。次に、筆者らは Methuosis 誘導活性物質にアジド基を導入することに成功し、これをもとにした結合タンパク質の解明を目指している。今後、筆者らの空砲系を伴う面白い細胞死 Methuosis 作用機序解明の更なる進展を期待していきたい。

紹介論文

Synthesis and Evaluation of Indole-Based Chalcones as Inducers of Methuosis, a Novel Type of Nonapoptotic Cell Death

Michael W. Robinson, Jean H. Overmeyer, Ashley M. Young, Paul W. Erhardt, and William A. Maltese
J. Med. Chem., **2012**, *55*, 1940–1956.

要旨

Methuosis はカスパーゼ非依存的な細胞死であり、macropinosomes から誘導される空砲が細胞内に大量に蓄積し、剥がれ、崩壊する細胞死である。近年、彼らはカルコンに類似した化合物 3-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-1-(4-pyridinyl)-2-propen-1-one (i.e., MIPP) が glioblastoma や他のタイプのがん細胞に対して Methuosis 誘導することを報告している。本論文では、構造活性相関研究によって、二つの芳香環が活性に寄与しているという知見を得た。そして、 μM の濃度で Methuosis 誘導活性を有する 3-(5-methoxy, 2-methyl-1H-indol-3-yl)-1-(4-pyridinyl)-2-propen-1-one (i.e., MOMIPP) を見出した。MOMIPP と結合するタンパク質を解明するために、MOMIPP アジド誘導体の合成を行った。MOMIPP は Temozolomide-resistant glioblastoma や doxorubicin-resistant breast cancer cells の生育や生存率を効果的に減少させることがわかった。このことから、アポトーシスなどの細胞死に耐性を有するがん細胞に対しての新しい治療薬として期待できる。

参考文献

Active ras triggers death in glioblastoma cells through hyperstimulation of macropinocytosis.

Overmeyer, J. H.; Kaul, A.; Johnson, E. E.; Maltese, W. A.

Mol. Cancer Res., **2008**, *6*, 965–977.