

フェロトーシス阻害効果を示す新規化学構造の開発

(岐阜薬科大学¹) ○河合 寛太¹・平山 祐¹・辻 美恵子¹・永澤 秀子¹

Development of a new chemical structure inhibiting ferroptosis (¹Gifu Pharmaceutical University) ○Kanta Kawai,¹ Tasuku Hirayama,¹ Mieke Tshuji,¹ Hideko Nagasawa¹

In 2012, Stockwell *et al.* reported Ferroptosis, an iron-dependent programmed cell death through accumulation of damaged lipids resulting from radical chain reactions between ferrous ions and lipid peroxide. It is known that Ferroptosis is associated with several diseases. Therefore, inhibiting ferroptosis is expected to be a new therapeutic target for treating these diseases. In this work, we report on a new class of inhibitors of Ferroptosis.

Our group has reported a series of ferrous ion-selective fluorescent probes containing tertiary amine *N*-oxide moiety. We focused on the mechanism of the *N*-oxide chemistry, where ferrous ions are oxidized to ferric ions, and presumed and evaluated if *N*-oxide chemistry would be a new therapeutic strategy based on the oxidation of ferrous ions which is a key factor for Ferroptosis. We found that SiRhoNox-1, a deep-red *N*-oxide-based fluorescent probe, rescued erastin-treated cells from ferroptosis. We also analyzed the inhibitory effect of other *N*-oxide-based probes having other subcellular distribution profiles and found that the *N*-oxide probes accumulating in the endoplasmic reticulum and lysosome effectively inhibited Ferroptosis.

Keywords: Ferroptosis; *N*-oxide; Drug Discovery; Inhibitor

2012 年、Stockwell らにより鉄依存的プログラム細胞（フェロトーシス）が報告された(*Cell*, 2012, 149, 1060)。フェロトーシスの直接的な誘引機序は二価鉄と過酸化脂質とのラジカル連鎖反応であり、酸化損傷を受けた脂質が蓄積することで細胞死が引き起こされる。フェロトーシスは神経変性疾患や急性腎不全などの多様な疾患への関与が報告されていることから、フェロトーシス阻害剤の開発はこれら疾患に対する新規創薬戦略に成りうる。本発表では新たな機序に基づくフェロトーシス阻害剤について報告する。

当研究室ではこれまでに、第 3 級アミン *N*-オキシド(*N*-オキシド)構造を有する化合物が、二価鉄選択的に反応し、蛍光を示す蛍光プローブになることを報告してきた(*Free Rad. Biol. Med.*, 2019, 133, 38)。*N*-オキシドと二価鉄の反応時、二価鉄は三価鉄へと酸化されることに着目し、二価鉄を減少させることで、フェロトーシスの阻害が可能になると考えた。いくつ

かの *N*-オキシド型蛍光プローブのフェロトーシス阻害効果を検証したところ、SiRhoNox-1 がフェロトーシス阻害活性を示し、既存のフェロトーシス阻害剤であるデフェロキサミンと比較しても高い阻害活性を示した。続いて、細胞内局在が異なる *N*-オキシド型蛍光プローブを用いて評価を行ったところ、小胞体とリソソーム局在性を示す *N*-オキシド型蛍光プローブにおいてのみ阻害活性が認められた。

