

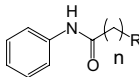
29【P2】 I -393

新規ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の合成と作用機序の解析

○松浦 梓¹, 長野 友紀¹, 鈴木 孝禎¹, 小原 有弘², 二宮 真一², 幸田 光復¹, 宮田 直樹¹ (¹名市大院薬,²第一化学薬品)

【目的】 Histone deacetylase (HDAC) は、ヒストンの N 末端領域のアセチル化された Lys 残基の脱アセチル化反応に関与し、遺伝子の転写活性を制御していることから、HDAC 阻害剤は、新しい作用機序の抗癌剤として注目されている。Trichostatin A や Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) など既知の阻害剤の多くは、亜鉛に対してキレート力の強いヒドロキサム酸構造をもつ。ヒドロキサム酸構造に起因する経口吸収性、代謝抵抗性の悪さや毒性を改善するため、SAHA をリード化合物とし、新規非ヒドロキサム酸系 HDAC 阻害剤の探索が行なわれている。我々は、既に化合物 1,2 が HDAC 阻害活性を示すことを明らかにしている¹⁾。今回、化合物 1,2 の関連化合物の合成、HDAC 阻害活性評価及び化学計算による結合様式の解析を行なったので報告する。

【方法と結果】化合物 1,2 について炭素鎖の長さを変化させ、至適な長さが存在することを確認した。次に、HDAC ホモログ (HDLP; HDAC-like protein) と SAHA との結晶構造解析のデータをもとに、化合物 1,2 が活性部位において取りうる安定構造を MacroModel 8.0 を用いて計算した。その結果、化合物 1 では SAHA と同様に二座配位で亜鉛に配位することにより、また化合物 2 では、bromoacetamide 基が His132 の imidazole 基と共有結合を形成することにより、HDAC を阻害している可能性が明らかになった。



SAHA R=CONHOH n=6
1 R=NHCONHNNH₂ n=5
2 R=NHCOCH₂Br n=5

1) 日本薬学会第 123 年会講演要旨 2.P.182 (2003)