

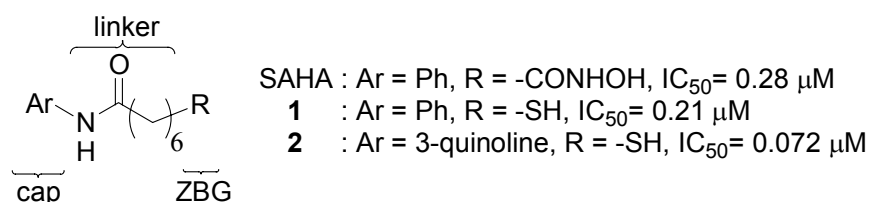
31-1056 W19-10

チオール系ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬の構造活性相関研究

○ 瀬 章泰¹, 鈴木 孝禎¹, 中川 秀彦¹, 宮田 直樹¹ (¹ 名市大院薬)

【目的】 SAHA のようなヒドロキサム酸系化合物は、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) を阻害することにより抗癌作用を示す。HDAC 阻害薬は、SAHA の例のように酵素の活性中心に存在する亜鉛に配位する部位 (ZBG 部位)、活性ポケットの入り口付近で疎水性相互作用をされると考えられている cap 部位、その 2 つの部位をつなぐ linker 部位からなっている。ZBG 部位にはヒドロキサム酸がよく用いられるが、ヒドロキサム酸系化合物は一般にバイオアベイラビリティが低く、毒性の懸念も多い。ヒドロキサム酸を持たない HDAC 阻害薬が望まれている。そこで我々は、亜鉛が高い硫黄親和性を示すことに着目し、SAHA のヒドロキサム酸をチオールに変換した化合物 **1** とその誘導体を合成し、チオール系 HDAC 阻害薬の構造活性相関について検討した。

【方法と結果】 SAHA のヒドロキサム酸をチオールに変換した化合物 **1** を合成し酵素阻害活性を測定した結果、**1** は SAHA と同等以上の HDAC 阻害活性を示した。続いて、**1** の linker 部位、cap 部位の構造活性相関を調べ、構造最適化した結果、SAHA より約 4 倍強い活性を示す化合物 **2** を見出すことに成功した。¹⁾



1) Suzuki, T.; Kouketsu, A.; *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3313-3317