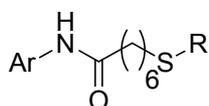


【目的】ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は、ヒストンのアセチル化されたりシン残基からアセチル基を除去する反応を触媒し、遺伝子発現を調節する重要な役割を担っている。HDAC 阻害薬は、癌抑制に関わる遺伝子である p21 を発現させることにより、癌細胞の細胞周期を停止するという新たな作用機序の抗癌剤として期待されている。新規 HDAC 阻害薬の探索研究において、我々は、既にチオール **1** が強い HDAC 阻害活性を示すことを明らかにしている。今回、チオール系 HDAC 阻害薬のバイオプローブ及び抗癌剤としての有効性を確かめることを目的に、チオール **1** 及びその誘導体の癌細胞増殖抑制活性を調べたので報告する。

【方法と結果】チオール **1** の癌細胞増殖抑制試験を行ったところ、チオール **1** は、肺癌細胞 NCI-H460 に対し、ほとんど作用を示さなかった。そこで、チオール **1** のプロドラッグ化を検討した結果、*S*-イソブチリル化体 **2** が  $EC_{50} = 20 \mu\text{M}$  と最も高い癌細胞増殖抑制活性を示した。さらに **2** のフェニル基を 4-フェニル-2-チアゾールに変換することにより、 $EC_{50} = 2.1 \mu\text{M}$  と強い癌細胞増殖抑制活性を持つ化合物 **3** を見出すことに成功した。ウェスタンブロット解析の結果、化合物 **3** により細胞内ヒストンの高アセチル化、p21 の誘導が確認され、**3** による癌細胞増殖抑制作用は細胞内 HDAC を阻害した結果であると考えられた。<sup>1)</sup>



**1:** Ar = -Ph, R = -H ( $EC_{50} > 50 \mu\text{M}$ )

**2:** Ar = -Ph, R = -CO*i*-Pr ( $EC_{50} = 20 \mu\text{M}$ )

**3:** Ar = 4-phenyl-2-thiazole, R = -CO*i*-Pr ( $EC_{50} = 2.1 \mu\text{M}$ )

1) Suzuki, T *et al.* *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, in press.