

# 29U-am01

2-アニリノベンズアミドを基本骨格とする新規SIRT阻害薬の創製

○今井 景子<sup>1</sup>, 鈴木 孝禎<sup>1</sup>, 中川 秀彦<sup>1</sup>, 宮田 直樹<sup>1</sup> (<sup>1</sup>名市大院薬)

【目的】 ヒストン脱アセチル化酵素ファミリーに属する酵素である SIRT は、テロメア領域のヒストンを NAD<sup>+</sup> に依存して脱アセチル化することにより遺伝子発現を制御し、老化に関与することが示唆されている。また最近、SIRT が p53 や BCL-6 のような発がんに関与するたんぱくを脱アセチル化することや、SIRT 阻害によりがんが抑制されることが報告されている。したがって SIRT 阻害薬は、SIRT の詳しい機能を解明するための生物試験用試薬としてだけではなく、新たな作用機序の抗がん剤としても期待されている。そこで我々は、高活性な SIRT 阻害薬の開発を目指し、本研究に着手した。

【方法・結果】 補酵素である NAD<sup>+</sup> に拮抗する化合物が SIRT を阻害すると考え、ベンズアミド及びニコチンアミドフォーカストライブラリーのスクリーニングを行った結果、新規 SIRT 阻害薬 **1** を見出した。化合物 **1** の酵素速度論解析により、化合物 **1** の SIRT 阻害機構は、基質に対して競合阻害であることを明らかにした。さらに高活性な SIRT 阻害薬の開発を目指し、化合物 **1** をリード化合物とし酵素阻害評価を行った結果、化合物 **1** を上回る SIRT 阻害薬を見出した。

