

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¹, 鈴木 孝禎¹, 中川 秀彦¹, 宮田 直樹¹ (¹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⁺ 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⁺ 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。

