

# 31E09-pm03S

亜鉛結合部位にチエニル基をもつ新規経口性ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤K-560  
○平田 佳之<sup>1</sup>, 平田 雅彦<sup>2</sup>, 芝野 真喜雄<sup>2</sup>, 谷口 雅彦<sup>2</sup>, 安田 正秀<sup>2</sup>, 大桃 善朗<sup>2</sup>,  
瓦谷 泰之<sup>1</sup>, 長岡 康夫<sup>1</sup>, 馬場 きみ江<sup>2</sup>, 上里 新一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>関西大化学生命工,<sup>2</sup>大阪  
薬大)

## 【緒言】

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDACs) は、エピジェネティクス制御やがん増殖に密接に関わる生体分子として注目されている。HDACs は、殆どの場合、そのポケット状窪みの底部に 2 価の亜鉛を持つ。この窪みに結合し、亜鉛とキレートを形成して、HDAC 活性を阻害する化合物として、ヒドロキサム酸型と 2-アミノベンズアミド型がある。最近、後者の型の構造にフェニル基或いはチエニル基を導入することにより、HDAC1/2 選択的阻害効果が得られることが報告された。本研究では、2-アミノベンズアミドにチエニル基を導入した化合物 (以下チエニル基導入体) をデザインし、その抗がん候補化合物としての有用性を検証した。

## 【方法】

当研究室で開発された 2-アミノベンズアミド型 HDAC 阻害剤 K-197 の構造を基に、チエニル基導入体の合成を行った。合成した化合物群につき、*in vitro* 生物活性の評価を行った。その中で、強い HCT116 細胞増殖抑制活性と HDAC1/2 阻害活性を示した化合物 K-560 について、HCT116 細胞移植ヌードマウス経口投与試験を実施した。

## 【結果】

K-560 (45 mg/kg 及び 80 mg/kg) 及び陽性対照化合物 MS-275 (45 mg/kg) を 2 日おきに計 16 日間、マウスに経口投与した。その結果、K-560 は、コントロール群と比べ、腫瘍を 40% - 53% 縮小させた。この効果は MS-275 とほぼ同等であった。また、MS-275 は、マウスの体重減少を起こしたのに対し、K-560 は、いずれの投与量においても体重減少を全く起こさなかった。