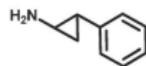


28L-am03S

標的酵素へのドラッグデリバリーを目指した LSD1 不活性化薬の創製

○小笠原 大介^{1,2}, 伊藤 幸裕¹, 三野 光識³, 中川 秀彦², 水上 民夫³, 宮田 直樹², 鈴木 孝禎^{1,4} (京都府医大院医,² 名市大院薬,³ 長浜バイオ大バイオサイエンス,⁴ 科学技術振興機構さきがけ)

【背景】Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) はフラビン依存的な酸化反応により、メチル化されたリシン残基を脱メチル化する酵素で、がんの新たな分子標的として知られている。モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤の PCPA (右図) 及びその誘導体が LSD1 阻害薬としてこれまでに報告されているが、弱い活性、低い選択性が問題とされている。



PCPA

IC₅₀ (LSD1) = 41 μM

IC₅₀ (MAO A) = 1.5 μM

【方法】我々は、阻害剤を標的酵素に効率的に送り届ける「究極のドラッグデリバリー型分子」という新概念を提唱し、それに基づいた LSD1 不活性化薬 **1** を設計した。設計した **1** は LSD1 阻害活性を有する PCPA 部分と LSD1 の基質構造であるリシン部分から成る化合物である。リシン部分は LSD1 の基質様構造であることから、LSD1 によって選択的に認識され、PCPA 部分を活性中心に送り届けることが期待される。PCPA 部分は活性中心で、下図のように FAD により酸化反応を受け、付加体を形成する。その過程でリシン部分 (**2**) は切り離され、デリバリーの役割を終える。このように、**1** は高選択的かつ強力なドラッグデリバリー型 LSD1 不活性化薬となると考えた。

【結果】**1** 及びその誘導体は LSD1 を高選択的かつ強力に阻害した。また酵素速度論解析で時間依存的な LSD1 阻害作用を示し、MALDI-TOF MS 解析で PCPA-FAD 付加体及び、リシン部分の分子量が検出されたことから、化合物 **1** 及びその誘導体は期待した LSD1 へのドラッグデリバリー型の機構で LSD1 を阻害していることが示された。

