

28N-pm07

新規 HDAC8 選択的阻害薬の開発と生物活性評価

○太田 庸介¹, 伊藤 幸裕¹, 武藤 伸輔², 中川 秀彦², 宮田 直樹², 鈴木 孝禎^{1,3}
(¹京府医大院医, ²名市大院薬, ³科学技術振興機構さきがけ)

【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リシン残基を脱アセチル化する反応を触媒し、多くの遺伝子発現を制御している。最近、HDAC の一つである HDAC8 が血液腫瘍細胞の増殖に関与することが明らかにされた。そのため、HDAC8 選択的阻害薬は抗がん剤としての応用が期待できる。そこで、我々は HDAC8 選択的阻害薬の創製研究に着手した。

【方法・結果】我々は HDAC8 の結晶構造解析をもとに酵素活性中心の亜鉛に配位する官能基を持つアルキン 8 個と HDAC8 のサブポケットに収まることを期待したアジド 15 個を設計した。マイクロプレート上でアルキンとアジドをクリックケミストリーにより連結させ、120 個のトリアゾールを含むライブラリーを作成後、直接 HDAC 蛍光アッセイによるスクリーニングを行った。その結果、高い HDAC8 阻害活性を示す NCC32 を同定した。次に同様の手法により、NCC32 をリード化合物として新たに 31 個のトリアゾールを設計し、より高い HDAC8 阻害活性を示す NCC149 を見出した。さらに、我々は NCC149 のトリアゾール環を他のヘテロ環に変換した誘導体を複数合成し、生物活性評価を行った。その結果、アイソフォーム選択性が改善された NCC170 を見出した。また NCC149 及びその誘導体は血液腫瘍細胞に対して高い増殖抑制活性を示したことから、HDAC8 選択的阻害薬は新たな抗がん剤として期待される。

