

アイソザイム選択的な JHDM 阻害薬の創製

○澤田 英之¹, 伊藤 幸裕¹, 照屋 健太¹, 水上 民夫², 鈴木 孝禎¹ (¹京府医大院
医, ²長浜バイオ大バイオサイエンス)

【目的】Jumonji C ドメインを含むヒストン脱メチル化酵素 (JHDM) は、Fe (II) および α -ケトグルタル酸依存的にヒストンのリシン残基を脱メチル化する。これまでに、幾つかの JHDM のアイソザイムががんの進行に関与することが報告されている。従って、アイソザイム選択的な JHDM 阻害薬は、その詳しい機能を解明するためのバイオプローブとしてだけでなく、新たな作用機序の抗がん剤として期待されている。

【方法・結果】我々は、当研究室所有のヒドロキサム酸誘導体 (Figure 1) の JHDM 阻害活性評価を行うことで、JHDM のアイソザイムの 1 つである JARID1A に対して中程度の阻害活性・選択性を有するリード化合物を見出した。そこで我々は、さらに強力かつ選択的に JARID1A を阻害する化合物を見出すため、そのリード化合物と JARID1A の結合様式を計算し、その構造を基にドラッグデザインを行った。それらの設計化合物を合成し、JHDM 阻害活性評価を行った結果、リード化合物よりも強力に JARID1A を阻害し、JARID1A のアイソザイムである JMJD2C および PHF8 に対し 10 倍以上の選択性を有する化合物を見出した。Western-blot 解析により、それらの化合物のプロドラッグ体であるメチルエステル体は、A549 細胞において JARID1A の基質である H3K4 のトリメチル化を亢進した。この結果から、これらの化合物は細胞系においても JARID1A 阻害活性を有することが示唆された。詳細は、本発表にて報告する。

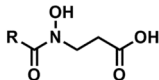


Figure 1. ヒドロキサム酸誘導体の構造