

PCPA—リシン誘導体ハイブリット型 LSD1 不活性化薬の立体化学—活性相関研究
 ○伊藤 幸裕¹, 小笠原 大介¹, 太田 庸介¹, 水上 民夫², 鈴木 孝禎^{1,3} (1)京都府
 医大院医, ²長浜バイオ大バイオサイエンス, ³科学技術振興機構さきがけ)

【背景】Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) はフラビン依存的ヒストンリシン脱メチル化酵素であり、抗がん剤の創薬標的として興味深い。代表的な LSD1 阻害薬として *trans*-PCPA (PCPA、右図) が知られているが、低活性・低 LSD1 選択性の問題があり、これらを改善した LSD1 阻害薬の創製が求められている。近年、我々は PCPA とリシン構造をハイブリットさせることで、LSD1 へ PCPA を効率的かつ選択的に運ぶ LSD1 不活性化薬 (NCD 化合物、右図) を見出した¹。しかし、NCD 化合物は *trans*-(±)-PCPA を基に合成され、PCPA 部分の立体化学と LSD1 阻害活性の相関は不明であった。そこで、我々は光学活性な NCD 化合物の合成と活性評価を行い、その立体化学と LSD1 阻害活性の相関を検証した。

【方法と結果】ジアステレオマー塩法にて *trans*-(±)-PCPA を光学分割し、分割した PCPA を用いて光学活性な NCD 化合物を合成した。続いて、それらの LSD1 阻害活性を評価した結果、光学活性体間で阻害活性に差が見られた。さらに、詳細な検証を行うため、各光学活性体と LSD1 とのドッキングスタディを行った。その結果、NCD 化合物の芳香環部位と PCPA 部分のアミノ基が LSD1 との相互作用に重要であることが示唆され、PCPA の立体化学に応じ、LSD1 活性部位における芳香環の位置取りやアミノ基を介した水素結合形成に違いが生じることがわかった。

¹ Ogasawara, D.; Itoh, Y.; *et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 8620.

