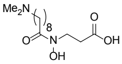
29amS-034

ヒストン脱メチル化酵素 PHF8 阻害薬の創製とそのがん細胞増殖抑制効果

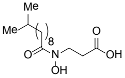
○鈴木　孝禎[1,2], 小笹　弘貴[3], 伊藤　幸裕[1], 三野　光識[4], 中川　秀彦[3], 水上　民夫[4], 宮田　直樹[3]（[1]京都府医大院医, [2]科学技術振興機構さきがけ, [3]名市大院薬, [4]長浜バイオ大バイオサイエンス）

【背景】Jumonji C ドメインを含むヒストン脱メチル化酵素（JHDM）は、メチル化されたヒストンリシン残基の脱メチル化反応を触媒することにより、エピジェネティックな遺伝子発現を制御する酵素である。JHDM の 1 つである PHF8 は、前立腺がんや食道がんの増殖に関与することが報告されていることから、新たな作用機序の抗癌剤として期待できる。そこで我々は、PHF8 阻害薬の創製を目指し、本研究に着手した。

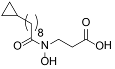
【方法と結果】我々はこれまでに、別の JHDM アイソザイムである JMJD2 阻害薬 NCDM-32 を見出しているが、今回、NCDM-32 の創製過程で合成された化合物群の PHF8 阻害活性を調べた。その結果、化合物 **1** は既知の JHDM 阻害薬に比べ選択的に PHF8 を阻害することが分かった。Glide 3.5 を用いて化合物 **1** と PHF8 の結合様式解析をおこなったところ、化合物 **1** のアルキル鎖は PHF8 に特有な疎水性ポケットに納まることが示唆された。そこで、化合物 **1** をリード構造として、アルキル鎖の変換を行ったところ、PHF8 に対する選択性を有したまま阻害活性が 20 倍向上した **2** を見出した。さらに、化合物 **2** は、ヒストンをメチル化し、細胞周期調節因子 E2F1 の発現を抑えることで、がん細胞増殖阻害活性を示すことも分かった[1]。詳細は本発表にて報告する。



NCDM-32



1



2

[1]Suzuki, T. *et al. J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7222.