

28T-am07

JARID1A 阻害薬の創製とがん細胞に対する効果

○伊藤 幸裕¹, 澤田 英之¹, 鈴木 美紀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, ³JST-CREST)

【目的】 Jumonji C ドメインを有するヒストン脱メチル化酵素 (JHDM) は、ヒストンのリシン残基の脱メチル化反応を触媒する酵素であり、21 種類のアイソザイムが知られている。JHDM アイソザイムの一つである JARID1A は、がん細胞の転移や浸潤、増殖、薬剤耐性化などに関与することが報告されており、JARID1A 選択的阻害薬は新規抗がん剤として期待されている。これまでに種々の JHDM 阻害薬が報告されているが、JARID1A を選択的に阻害する化合物はほとんど知られていない。そこで、我々は JARID1A 選択的阻害薬の創製を目指し、研究に着手した。

【方法・結果】 これまでに我々は JHDM アイソザイムの JMJD2C や PHF8 を阻害するヒドロキサム酸誘導体を見出している (Fig 1.)^{1,2}。そこで、当研究室が保有する一連のヒドロキサム酸ライブラリーのスクリーニングを行ったところ、JARID1A を強力かつ選択的に阻害するリード化合物を見出した。続いて、JARID1A の 3 次元構造を基にドラッグデザインを行い、構造最適化を行った。その結果、リード化合物よりも強力に JARID1A を阻害し、JMJD2C や PHF8 に対して高い選択性を有する化合物を見出した。さらに、見出した化合物のがん細胞に対する効果を検証した結果、臨床薬として使われているヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 vorinostat の抗がん作用を高めることがわかった。

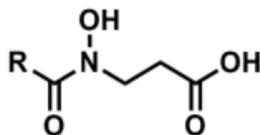


Figure 1. ヒドロキサム酸誘導体の構造

1) Hamada, S., et al. *J. Med. Chem.* **2010**, *50*, 5629.

2) Suzuki, T., et al. *J. Med. Chem.* **2013**, *53*, 5425.