

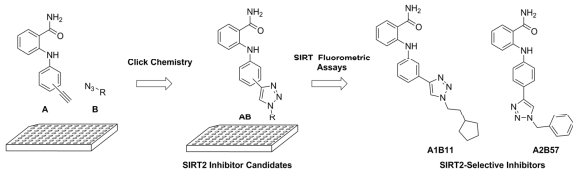
28T-am01S

Click Chemistry を利用した SIRT2 選択的阻害薬の探索研究

○太田 庸介¹, 伊藤 幸裕¹, Prima R. TATUM², 澤田 英之¹, 中川 秀彦², 宮田 直樹², 鈴木 孝禎¹ (¹京府医大院医, ²名古屋市大院薬)

【目的】SIRT2 は NAD^+ を補酵素とするリシン脱アセチル化酵素であり、神経変性疾患の病態に関与している。そのため、SIRT2 選択的阻害薬は神経変性疾患の治療薬としての応用が期待される。最近、当研究室では 2-anilinobenzamide 構造有する一連の SIRT2 選択的阻害薬を見出した¹⁾。今回、我々は SIRT2 阻害活性及び選択性の向上を目指し、click chemistry を利用した SIRT2 選択的阻害薬の探索研究を行った。

【方法・結果】2-anilinobenzamide 構造を持つ alkyne-unit (A) 2 個と SIRT2 の疎水性ポケットと相互作用することを期待した azide-unit (B) 57 個を設計、合成した。A と B をマイクロプレート上で銅 (I) 触媒存在下連結させ、114 個の SIRT2 阻害薬候補化合物 AB を得た。次いで、単離・精製することなしに、直接 SIRT 蛍光アッセイを行なった。その結果、高い SIRT2 阻害活性を示す新規 SIRT2 阻害薬 A1B11, A2B57 を同定した。そして、別途合成、精製した A1B11, A2B57 は SIRT2 を強く阻害し、SIRT2 に対する選択性が確認された²⁾。



1) *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5760–5773; 2) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1871–1874.