

28S-am11S

ジケトピペラジン構造を有するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 K-856 の探索研究

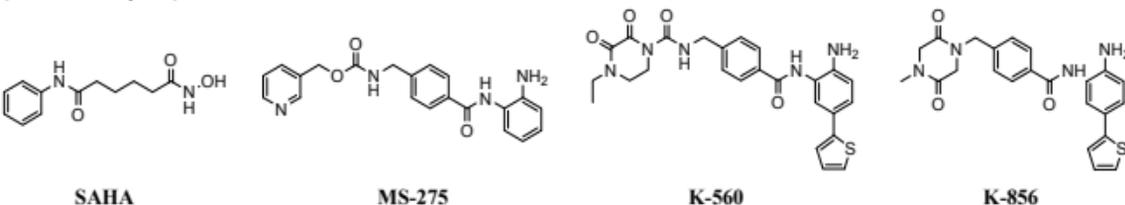
○布袋 彩菜¹, 平田 佳之¹, 上里 新一¹, 長岡 康夫¹, 住吉 孝明¹ (¹関西大化学生命工)

【目的】

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)はクロマチン構造の特定アセチル化リジン残基を脱アセチル化する酵素であり、様々な遺伝子の転写活性等に関与している。これまでに HDAC 阻害剤としてヒドロキサム酸型の SAHA や 2-アミノベンズアミド型の MS-275 が報告されている。当研究室では 2-アミノベンズアミド型 HDAC 阻害剤に着目し、合成展開を行った結果、ジケトピペラジン基を導入した K-560 が、高い水溶性をもつ HDAC1, 2 選択的阻害剤であり、ヒト大腸がん細胞株 HCT116 に対し高い抗がん活性を示すことを見出した¹⁾。本研究では、水溶性向上の鍵であるジケトピペラジン構造をさらに合成展開を行った。

【方法・結果】

Glycylsarcosine を出発原料とし、カルボニルの位置が K-560 と異なる K-856 を合成した。また HDAC1 に対する阻害活性(IC₅₀:0.361 μM)は、HDAC3 の阻害活性(IC₅₀:>25 μM)よりも強いことを見出した。



1) Hirata, Y. et al. *Bioorg Med Chem Lett.*, 2012, 01, 053