

25Q-pm09

HDAC6 選択的阻害活性を有するベンズアミド誘導体の探索研究

○平中 誠弥¹, 上里 新一¹, 伊藤 昭博², 吉田 稔², 長岡 康夫¹, 住吉 孝明¹ (¹関西大学化学生命工, ²理研)

【目的】

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) はヒストンのアセチル化リジン残基を脱アセチル化することにより、遺伝子の発現を抑制する。HDAC は 1-11 までアイソザイムが存在し、中でも HDAC6 は近年、がんや自己免疫疾患との関連があることが報告されている。副作用低減を目的として、HDAC6 選択的阻害剤の探索研究が行われてきたが、その多くは CAP 部位の構造活性相関に関するものであり、亜鉛結合部位に関する報告は少ない。そこで本研究では亜鉛結合部位を種々変換し、HDAC6 選択的阻害剤を見出すことを目的としている。

【方法・結果】

本研究室の化合物ライブラリーをスクリーニングした結果、p53-Mdmx 阻害剤 **1** が HDAC6 選択的な阻害活性を示した。化合物 **1** の HDAC6 選択的阻害活性に着目し、**1** のチオール基を Zn^{2+} に配位する可能性がある種々の置換基に変換した結果、化合物 **1** のチオール基をアミノ基に変換した化合物 **2** では HDAC6 阻害活性が消失した。一方、ヒドロキサム酸構造を有する化合物が **1** よりも強い HDAC6 阻害活性を示した。また、化合物 **3** は HCT116 に対する抗腫瘍活性を示した。低分子量で HDAC6 選択的な阻害活性を有する化合物を見出した。

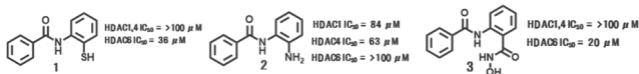


図 1 リード化合物 **1** 及び化合物 **2**、**3** の HDAC 阻害活性