

## GS04-2 リシン特異的脱メチル化酵素 LSD1 を標的とした創薬研究

○太田 庸介<sup>1</sup>, 伊藤 幸裕<sup>1</sup>, 鈴木 孝禎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京府医大院医

リシン特異的脱メチル化酵素 1 (LSD1) はモノ・ジメチル化されたヒストンリシン残基を FAD 依存的に脱メチル化することで、エピジェネティックな遺伝子発現を制御している。LSD1 は白血病、グリオーマ、乳がん等多くのがん細胞で高発現し、がんの増殖に関与していることから、がんのバイオマーカーとしてだけでなく、抗がん剤の分子標的として注目されている。そこで、我々は代表的な LSD1 阻害薬 *trans*-2-phenylcyclopropylamine (PCPA) の特徴的な酵素阻害メカニズムに基づく 2 種類のドラッグデリバリー分子の創製研究を行なった。我々は PCPA を効率的かつ選択的に LSD1 活性中心に送り届ける分子として、PCPA にリシン構造を導入した一連のドラッグデリバリー型 LSD1 不活化薬を設計・合成し、その活性評価を行った結果、高い LSD1 阻害活性・選択性および抗がん作用を示す NCD38 を見出した。また我々は LSD1 高発現がん細胞で LSD1 阻害を引き金に薬物を放出する機能を持つドラッグデリバリー分子 PCPA-drug conjugate (PDC) の開発研究を行った。PDC の一例として設計・合成した PCPA-tamoxifen conjugate は LSD1 阻害に伴い活性代謝物 4-hydroxytamoxifen を放出し、LSD1 およびエストロゲン受容体の機能を同時に阻害するため、乳がん細胞に対して強い増殖抑制活性を示した。これらの詳細は本シンポジウムで発表する。