

# 22PO-am107

## SIRT2 脱アシル化活性阻害剤の開発

○川口 充康<sup>1</sup>, 家田 直弥<sup>1</sup>, 中川 秀彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>名市大院薬)

**【背景・目的】** sirtuin (SIRT1-7) は NAD<sup>+</sup> 依存的なヒストン脱アセチル化酵素であり、細胞のエピジェネティックな機能を制御している。最近の研究より、sirtuin は元来知られている脱アセチル化活性に加え、脱ミリス Toil 化活性、脱スクシニル化活性など幅広く脱アシル化活性を示すことが明らかにされた。SIRT2 の脱アセチル化活性がアクチンのアセチル化レベルを制御する一方で、脱ミリス Toil 化活性は K-Ras4a の局在を制御することにより細胞のがん化に関与することが知られている。この知見を鑑みると、SIRT2 による脱アセチル化活性、脱ミリス Toil 化活性はそれぞれ独立した細胞機能を持つ可能性が想定される。これまでに多くの SIRT2 阻害剤が開発されている一方で、脱ミリス Toil 化活性に着目した阻害剤開発は殆ど行われていなかった。先述の知見を考慮すると、SIRT2 の脱ミリス Toil 化活性阻害剤は新規作用機序を持つ抗がん剤となる可能性を秘めている。そこで本研究では、SIRT の脱アシル化活性阻害剤を開発することを目的とした。

**【方法・結果】** 当研究室で以前開発した sirtuin 活性検出蛍光プローブ SFP3 は sirtuin の脱アシル化活性を検出できるとの仮説のもと、SFP3 を用いて新たに合成したペプチドベースの sirtuin 阻害剤および既知の SIRT2 阻害剤の阻害活性評価を行った。その結果、合成した阻害剤は SFP3 によって検出される sirtuin 活性を強く阻害したのに対し、既知 SIRT2 阻害剤 AGK2、TM、SirReal2 は殆ど阻害活性を示さなかった。この結果は、ミリス Toil 化リジンを持つペプチド性基質を用いた場合でも良く再現されたため、合成した阻害剤は確かに SIRT2 の脱アシル化活性を阻害することが分かった。一方、既知 SIRT2 阻害剤は脱アシル化阻害活性を有さず、脱アセチル化活性のみを阻害することも明らかとなった。