

○ Pattaporn JAIKHAN¹, 伊藤 幸裕¹, 鈴木 孝禎¹

¹京都府医大

アセチル化やメチル化などのヒストンの翻訳後修飾は、エピジェネティックな遺伝子発現を制御しており、その異常は、様々な疾患に関与する。したがって、ヒストンのメチル化やアセチル化を制御する化合物は、治療薬として期待できる。本シンポジウムでは、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬およびヒストン脱メチル化酵素 (KDM) 阻害薬の創製研究を紹介する。

HDAC3 は、 Zn^{2+} 依存的 HDAC のアイソフォームの一つであるが、神経疾患に関与するため、HDAC3 選択的阻害薬は、神経疾患治療薬として期待されている。我々は、クリックケミストリーを用いて構築されたフォーカスライブラリーのスクリーニングにより、 Zn^{2+} 結合基として α -アミノアニリド構造を有する HDAC3 選択的阻害薬 **T247** を見出した。**T247** は、マウスにおいて記憶力改善効果を示したことから、認知症の治療薬として期待できる。つぎに、我々は、 Fe^{2+} 依存的 KDM のアイソフォームの一つであり、がんの薬剤耐性に関わる KDM5A に対する阻害薬の創製を試みた。**T247** の Zn^{2+} 結合基である α -アミノアニリド構造を基に、 Fe^{2+} にキレートすることを期待した o -置換アニリドライブラリーを構築し、スクリーニングを行った。その結果、 o -ヒドロキシアニリド **1c** が KDM5A を阻害し、細胞アッセイにおいて、KDM5A の基質であるヒストン H3 の 4 番目のリシン残基のトリメチル化を亢進した。以上、我々は、 o -置換アニリド構造を有する HDAC3 選択的阻害薬および KDM5A 阻害薬を見出した。