

「新機能創出を目指した分子技術の構築」  
平成 26 年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

鈴木 孝禎

京都府立医科大学 大学院医学研究科  
教授

創薬を目指したエピジェネティクス制御の分子技術

## §1. 研究実施体制

### (1)「鈴木」グループ

- ① 研究代表者:鈴木 孝禎 (京都府立医科大学 大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目
  - ・標的誘導型合成による LSD1 阻害薬の同定
  - ・HDAC9 阻害薬用フォーカスライブラリーの構築とスクリーニング
  - ・C-H…O 水素結合を考慮した JARID1A 阻害薬のドラッグデザイン、合成と生物活性評価

### (2)「岡本」グループ

- ① 主たる共同研究者:岡本 祐幸 (名古屋大学 大学院理学研究科、教授)
- ② 研究項目
  - ・HDAC 阻害剤候補分子のドッキングシミュレーション

### (3)「内田」グループ

- ① 主たる共同研究者:内田 周作 (山口大学 医学部附属病院、講師)
- ② 研究項目
  - ・エピジェネティクス制御化合物の神経細胞形態変化の解析
  - ・HDAC の記憶形成に対する役割の基礎的研究

### (4)「酒井」グループ

- ① 主たる共同研究者:酒井 敏行 (京都府立医科大学 大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目
  - ・新規ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 阻害剤 NCD38 の *in vitro* における細胞増殖への影響

- ・新規ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 阻害剤 NCD38 の *in vitro* における細胞周期及びアポトーシス誘導への影響

(5)「新井」グループ

- ① 主たる共同研究者:新井 義信 (日本理化学工業株式会社、顧問)
- ② 研究項目
  - ・エピジェネティクス制御化合物の分子設計、合成に関する実験

## §2. 研究実施の概要

DNA の塩基配列に依らない遺伝子発現制御機構であるエピジェネティクスの異常は、がんや神経精神疾患の原因となる。エピジェネティクスの制御により、がんや神経精神疾患の根本治療が実現できる可能性がある。本課題では、エピジェネティクス制御の分子技術の確立と創薬への応用を目指している。平成 26 年度は、小分子エピジェネティクス制御化合物の同定(鈴木、岡本、新井グループ)と治療薬としての有効性評価(内田、酒井グループ)を行った。

### 鈴木グループ

ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 により酸化反応を受けることで、LSD1 を阻害する(標的誘導型合成)化合物を設計・合成したが期待される LSD1 阻害活性は得られなかった。つぎに、同じく LSD1 により酸化反応を受けるとともに、LSD1 以外のがん分子標的とも結合する分子を設計、合成した。今後、生物活性評価を行う。ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC 阻害薬については、HDAC 阻害薬用のフォーカスライブラリーを構築し、そのスクリーニングにより、HDAC9 阻害薬を見出した。また、時間依存的な阻害活性を示す HDAC 阻害剤を見出した。C-H $\cdots$ O 水素結合を考慮した分子設計により、ヒストン脱メチル化酵素 JARID1A 阻害薬を見出した。

### 岡本グループ

鈴木等が発見した HDAC3 を選択的に阻害する化合物 T247 の選択性を分子動力学シミュレーションにより調べた。具体的には T247 と HDAC3 及び T247 と HDAC2 からなる二つの系において、レプリカ交換傘サンプルシミュレーションを実行して、T247 のドッキングに関する自由エネルギー計算を行った。その結果、T247 は HDAC3 には強く結合するが、HDAC2 には結合しないことを示した。

### 内田グループ

エピジェネティクス制御化合物の神経細胞の形態制御に対する影響を解析した結果、マウス神経芽細胞腫 Neuro2a 細胞を用いた検討において、HDAC1/2 阻害剤と HDAC8 阻害剤の添加によって細胞の突起伸長が促進されるというプレリミナリーな結果を得た。また、記憶形成におけるエピジェネティックな遺伝子発現制御機構の役割を解析していく過程で、学習後のマウス脳内において HDAC3 を介した遺伝子発現制御が記憶形成に関与することを示唆する結果を得た。

### 酒井グループ

ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 阻害剤 NCD38 のヒト肺癌細胞株 A549 及びヒト乳癌細胞株 MDA-MB-231 に対する細胞増殖と細胞周期、及びアポトーシスへの影響を検討した。その結果、NCD38 は A549 及び MDA-MB-231 細胞に対して強い増殖抑制効果を示し、また G1 期停止とアポトーシス誘導が確認された。

### 新井グループ

これまでの構造活性相関の知見およびドッキングスタディの結果に基づき、新規 HDAC3 選択的阻害薬の設計と合成を行い、数  $\mu\text{M}$  程度の阻害活性、10 倍程度の選択性を発現する化合物を見出した。

### 【原著論文】

Kakizawa, T.; Ota, Y.; Itoh, Y.; Tsumoto, H.; Suzuki, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, in press (DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.03.030).