

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
 - ・新規ヒストン脱メチル化酵素選択的阻害薬のドラッグデザイン、合成と酵素阻害活性評価
 - ・ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 を標的とする小分子型ドラッグデリバリーシステムの開発
 - ・HDAC1/2 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
 - ・小分子人工ユビキチン化合物の創製

(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
 - ・拡張アンサンブル法を用いた HDAC3 阻害薬 T247 と HDAC3 及び HDAC2 とのドッキングシミュレーション
 - ・拡張アンサンブル法を用いた KDM6B 阻害薬候補化合物と KDM6B とのドッキングシミュレーション
 - ・リガンド-タンパク質複合体における C-H...O 水素結合の QM/MM 計算

(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
 - ・HDAC 阻害剤の神経突起伸展に対する影響の検討
 - ・HDAC 阻害剤の神経新生への影響の解析。

・HDAC3 阻害薬 T247 の記憶形成に対する効果の解析。

(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

・LSD1 阻害薬によるがん細胞増殖抑制効果の分子メカニズムの解析

・動物モデルによる、LSD1 阻害薬の抗腫瘍効果の評価

(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

エピジェネティクス(DNA の塩基配列に依らない遺伝子発現制御機構)の異常は、がんや神経精神疾患を引き起こす。異常なエピジェネティクス状態を正常状態に戻すことが出来れば、がんや神経精神疾患の根本治療が実現できると考えられる。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 27 年度は、前年度に引き続き、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に対する新規阻害薬を見出した。ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 阻害剤の阻害機構を基に、小分子型ドラッグデリバリーシステムを開発した。今後、本ドラッグデリバリーシステムの一般性の検討を行う。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、HDAC1/2 阻害薬を見出し、その時間依存的な阻害活性を確認した。また、ユビキチン様小分子化合物の創製にも成功した。

内田グループ

ヒストン脱アセチル化酵素 HDAC1/2 阻害剤の神経突起伸長作用(Neuro2a 細胞)と神経細胞棘突起(スパイン)密度増強作用(マウス海馬)を見出した。また、HDAC8 阻害剤の神経突起伸長作用(Neuro2a 細胞)を確認した。今後、これら化合物の生物活性を行動レベル(うつ行動・記憶能力)で評価する。うつモデル側坐核において JARID1C の発現亢進を確認したことから、今後 JARID1C 阻害剤の抗うつ様効果の評価する。さらに、HDAC3 阻害剤による記憶力増強作用という結果から、HDAC3 の標的因子の同定と記憶形成に対する分子メカニズムを解明する。

酒井グループ

抗がん効果の評価として、まず *in vitro* で、新規 LSD1 阻害剤が肺がん細胞株の増殖を抑制することを認めた。さらに、動物レベルでの評価である *xenograft model* においても、その LSD1 阻害薬が腫瘍増殖を抑制する傾向を認めた。

新井グループ

In vivo 実験用化合物として、LSD1 阻害薬、HDAC1/2 阻害薬、HDAC3 阻害薬のグラムスケールの合成を行った。また、ヒストン脱メチル化酵素のアイソザイムに対する分子設計、合成を行った。

【原著論文】

- 1) Itoh, Y.; Sawada, H.; Suzuki, M.; Tojo, T.; Sasaki, R.; Hasegawa, M.; Mizukami, T.; Suzuki, T. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 665–670.