

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
 - ・LSD1 阻害薬の構造に基づいた抗がん剤デリバリー小分子の構造最適化と一般性確認
 - ・Structure-Based Drug Design による SIRT2 選択的不活性化薬の創製と生物活性評価
 - ・HDAC アイソザイム選択的の創製と生物活性評価
 - ・KDM アイソザイム選択的の創製と生物活性評価

(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
 - ・拡張アンサンブル法を用いた HDAC3 阻害薬と 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 HDAC2 阻害薬と HDAC2 及び HDAC1 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 KDM5C 阻害薬と KDM5C と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
 - ・HDAC3 阻害薬 T247 の記憶形成に対する効果の解析。
 - ・HDAC8 阻害剤の抗うつ作用の解析。

・うつ病発症新規因子の解析と阻害剤の抗うつ作用の検討。

(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

- ・動物モデルによる抗がん剤デリバリー小分子の抗腫瘍効果の評価
- ・動物モデルによる HDAC1/2 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 28 年度は、前年度までの成果を基に、エピジェネティクス制御小分子の設計、合成(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 阻害剤 PCPA 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、一般性の検討を行った。Structure-Based Drug Design を用いて、触媒メカニズムに基づいた SIRT2 選択的不活性化薬を見出した。また、速度論的 HDAC アイソザイム選択的阻害薬および KDM アイソザイム選択的阻害薬を見出し、それらの薬効を確認した。

岡本グループ

HDAC3 を選択的に阻害する T247 の HDAC3 及び HDAC2 への結合の分子動力学シミュレーションを昨年に続き実行し、データを増やして、計算結果の精度を上げた。また、本年度、新たに、HDAC2 阻害薬の結合の速度論を議論するために、ドッキングシミュレーションを開始した。更に、KDM5C 阻害薬の KDM5C へのドッキングシミュレーションも開始した。

内田グループ

HDAC3 阻害剤による記憶亢進作用とその分子メカニズムを解明した。HDAC8 阻害剤による抗うつ作用と記憶亢進作用を確認した。新規うつ病関連因子を見出し、その阻害剤による抗うつ作用を確認した。

酒井グループ

PCPA-タモキシフェン複合体の *in vivo* 抗がん効果を xenograft モデルを用いて評価した結果、control 群と比較して、腫瘍増殖の抑制が認められた。新規 HDAC1/2 阻害剤 KPZ560 の *in vivo* 抗がん効果を xenograft モデルを用いて評価したが、腫瘍増殖の抑制は認められなかった。

新井グループ

KDM アイソザイム選択的阻害薬の設計、合成を行った。また、*in vivo* 実験用化合物として、エピジェネティクス制御化合物のグラムスケールの合成を行った。

【原著論文】

- 1) Ota, Y.; Itoh, Y.; Kaise, A.; Ohta, K.; Endo, Y.; Masuda, M.; Sowa, Y.; Sakai, T.; Suzuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16115–16118.
- 2) Uchida, S.; Teubner, B. J. W.; Hevi, C.; Hara, K.; Kobayashi, A.; Dave, R. M.; Shintaku, T.; Jaikhan, P.; Yamagata, H.; Suzuki, T.; Watanabe, Y.; Zakharenko, S. S.; Shumyatsky, G. P.; *Cell Rep.* **2017**, *18*, 352–366.