

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構造最適化と生物活性評価
  - ・速度論的 HDAC2 選択的阻害薬の創製と生物活性評価
  - ・KDM5C 選択的阻害薬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 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
  - ・HDAC2 阻害薬の記憶形成に対する効果の解析
  - ・KDM5C 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

- ・抗がん剤デリバリー小分子の抗腫瘍効果の評価
- ・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)、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 29 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 の阻害機構を基にしたドラッグデリバリーシステム小分子の構造最適化を行うことにより、正常細胞に影響を与えず、がん細胞にだけ効果を示す化合物を見出した。Structure-Based Drug Design と触媒メカニズムを基に見出した SIRT2 選択的不活性化薬の構造最適化を行うことにより、drug-like な構造の 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の抗がんメカニズム解析を行った。

### 岡本グループ

HDAC3 を選択的に阻害する、鈴木グループが発見した 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、なぜ、HDAC3 のみを阻害するのかの分子論的考察を更に深めた。そして、活性部位近傍の疎水性の強いアミノ酸残基からなる構造が HDAC2 系では壊れていることが以前の計算で示唆されていたが、HDAC3 と HDAC2 において疎水性アミノ酸の構造が壊れていない状態から分子動力学シミュレーションを始めると、HDAC3 ではその構造が壊れないのに対し、HDAC2 では途中で壊れてしまうことを確認した。更に、HDAC2 の 209 番目のチロシンをフェニルアラニンに置換した系では、この疎水構造が HDAC3 と同じように壊れないことを見出、アミノ酸配列の微妙な違いが HDAC 選択性を左右していることを示した。これらの一連の結果は、学術雑誌 *Journal of Chemical Physics* に論文として発表された。また、今年度も、引き続き、HDAC2 阻害剤の速度論的選択性を議論するためのドッキングシミュレーションを行っている。更に、HDAC の本来の基質であるアセチル化リジンに示す基質選択性の仕組みを解明するためのドッキングシミュレーションを開始した。

### 内田グループ

HDAC2 阻害薬の記憶亢進作用と神経細胞樹状突起スパイン密度増加作用を見出した。KDM5C 阻害薬の抗ストレス作用とこれに関連した分子メカニズム解析において、新規の KDM5C 標的遺伝子を見出した。

### 酒井グループ

新規合成プロドラッグ PCPA-MS275 のヒトがん細胞増殖抑制能を *in vitro* で評価した。その結果、コントロールの常時活性化体 HDAC 阻害剤 MS275 と比較して、阻害効果は弱いながらも用量依存的な増殖抑制能が認められた。新規合成プロドラッグ 3 化合物のヒトがん細胞増殖抑制能を *in vitro* で評価した。その結果、コントロールの常時活性化体 HDAC 阻害剤 SAHA と比較して、弱いながらも SAHA とほぼ同じ濃度域で用量依存的な増殖抑制能が認められた。新規合成プロドラッグの *in vivo* 抗腫瘍効果を評価するため、まず比較対照とする SAHA について、*xenograft* モデルで有効性濃度、毒性など副作用を認める濃度について予備検討を行ったが、今回評価した濃度では有効性及び副作用は共に認められなかった。今後、*xenograft* モデルの評価条件を再検討した上で、新規合成プロドラッグの有効性評価を行う予定である。

### 新井グループ

KDM5C 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、HDAC1/2 選択的阻害薬のグラムスケールの合成を行った。

### 【代表的な原著論文】

- 1) Mellini, P.; Itoh, Y.; Tsumoto, H.; Li, Y.; Suzuki, M.; Tokuda, N.; Kakizawa, T.; Miura, Y.; Takeuchi, J.; Lahtela-Kakkonene, M.; Suzuki, T.; *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6400–6408.
- 2) Tsukamoto, S.; Sakae, Y.; Itoh, Y.; Suzuki, T.; Okamoto, Y.; *J. Chem. Phys.* **2018**, *148*, 125102.