

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. 研究成果の概要

本研究プロジェクトでは、エピジェネティクス制御の分子技術の構築を目指している。エピジェネティクスとは、DNA の塩基配列の変化に依らない遺伝子発現制御機構のことで、具体的には、ヒストンのリシン残基のメチル化などの化学修飾がエピジェネティクス機構の一つであることが分かっている。「生体は、どのように小さなメチル基を認識するのだろうか？」という観点から、メチル基を認識するタンパク質とメチル化されたヒストンの複合体の X 線結晶構造を精査したところ、C-H \cdots O 水素結合によるメチル基の認識が示唆された。しかしながら、C-H \cdots O 水素結合は、その結合の弱さから、ほとんど無視されてきた相互作用である。しかし、我々は、メチル化リシンのような、アンモニウムカチオンに隣接する C-H 基(N⁺-C-H 基)と O 原子との間の水素結合(N⁺-C-H \cdots O 水素結合)であれば、ある程度強い結合になり得るのではないかと考えた。また、医薬品によく見られる構造の脂肪族アミン(p*K*_{aH} \approx 10)も、生理条件下(pH = 7-8)では完全にプロトン化されるため、低分子リガンド-タンパク質間結合における N⁺-C-H \cdots O 水素結合は、リガンドの結合活性を左右する重要な相互作用となる可能性があると考えた。そこで、本年度は、N⁺-C-H \cdots O 水素結合の重要性について、計算化学的解析、プロテインデータバンクの調査、実験的検証の 3 つの側面から検証した。その結果、リガンド-タンパク質間結合における N⁺-C-H \cdots O 水素結合は、タンパク質のリガンド認識において、重要な相互作用であることが示された(図 1)¹⁾。

つぎに、N⁺-C-H \cdots O 水素結合をドラッグデザインに用いたヒストン脱メチル化酵素 KDM5 阻害剤の創製を行った。KDM5 の Tyr 残基との N⁺-C-H \cdots O 水素結合を期待して、既知の KDM5 阻害剤である CPI-455 に脂肪族アミノ基を導入したところ、高い KDM5 阻害活性およびがん細胞増殖阻害活性が得られた(図 2)²⁾。

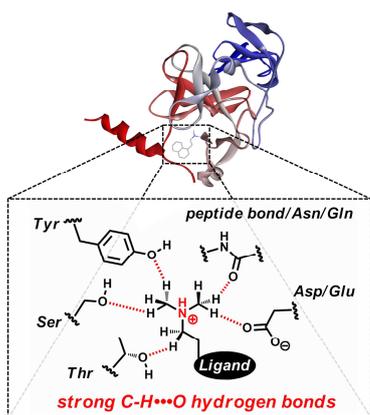


図 1. リガンド-タンパク質間結合する $N^+-C-H\cdots O$ 水素結合

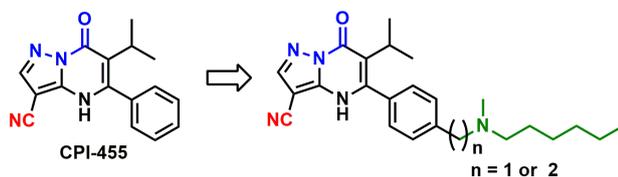


図 2. $N^+-C-H\cdots O$ 水素結合を考慮した KDM5 阻害における剤の設計

【代表的な原著論文】

1. Yukihiro Itoh, Yusuke Nakashima, Shuichiro Tsukamoto, Takashi Kurohara, Miki Suzuki, Yoshitake Sakae, Masayuki Oda, Yuko Okamoto, and Takayoshi Suzuki, “ $N^+-C-H\cdots O$ Hydrogen bonds in protein-ligand complexes” Scientific Reports, vol. 9, pp.767, 2019
2. Yuka Miyake, Yukihiro Itoh, Atsushi Hatanaka, Yoshinori Suzuma, Miki Suzuki, Hidehiko Kodama, Yoshinobu Arai and Takayoshi Suzuki. “Identification of novel lysine demethylase 5-selective inhibitors by inhibitor-based fragment merging strategy” Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 27, in press, 2019

§ 2. 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一般性確認
 - ・C-H…O 水素結合を考慮した阻害薬の Structure-based drug design
 - ・slow on/slow off HDAC2 阻害薬、HDAC1 阻害薬の速度論解析と構造最適化研究

(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
 - ・レプリカ交換傘サンプル法という拡張アンサンブル法を用いた slow on/slow off HDAC2 阻害薬のドッキングシミュレーション
 - ・アミノ酸のアセチル化やメチル化によるタンパク質のリガンド結合への影響を調べる拡張アンサンブルシミュレーション

(3)「内田」グループ

- ① 主たる共同研究者:内田 周作 (京都大学大学院医学研究科、特定准教授)
- ② 研究項目
 - ・KDM5C 阻害薬の抗うつ作用の検討と抗うつ作用メカニズム解析
 - ・HDAC2 阻害薬の記憶改善作用の検討
 - ・PCPA-drug conjugate 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
 - ・抗がん剤デリバリー小分子の薬効メカニズムの解析

(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
 - ・動物実験用化合物の大量合成
 - ・KDM5C 阻害薬の設計と合成