

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 創薬を目指したエピジェネティクス制御の分子技術
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

鈴木 孝禎（大阪大学産業科学研究所 教授）

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）

内田 周作（京都大学大学院医学研究科 特定准教授）

酒井 敏行（京都府立医科大学大学院医学研究科 教授）

新井 義信（日本理化学工業（株） 顧問）

3. 事後評価結果

○評点：

A 優れている

○総合評価コメント：

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。本研究では、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た。

エピジェネティクスを制御するヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）のアイソザイムである HDAC2、SIRT2 やヒストン脱メチル化酵素（KDM）アイソザイムである LSD1、KDM5C を標的とした小分子阻害剤の研究を進めた。速度論的に高選択的な HDAC2 阻害薬を見出し、従来の HDAC 阻害薬に見られた副作用を示すことなく、神経精神疾患治療薬としての可能性を示した。また、*in situ click chemistry* の改良型を用いて、高い活性を有する KDM5C 阻害薬を見出した。このプロドラッグ体は、モデルマウスに対して抗うつ作用を示したことから、KDM5C 選択的阻害薬の抗うつ薬としての可能性が示された。ヒストン脱メチル化酵素 LSD1 に対する特異的阻害剤についても、米国、豪州における急性骨髄性白血病治療薬等としての臨床試験が開始、LSD1 阻害剤の構造を基に、抗がん剤デリバリー小分子を見出すなど、目標を達成した。

今後、新規抗がん剤や抗神経精神疾患薬への展開が期待できる成果が得られた。本研究のような今後の創薬の核となる化合物を見出す研究は大変重要である。さらに戦略的研究予算を申請されて、今後一層研究が拡大することを期待する。