

自己評価報告書

平成23年4月25日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390034

研究課題名(和文) エピジェネティックに遺伝子発現を制御する医薬品候補化合物の創製

研究課題名(英文) Development of drug candidates that epigenetically regulate gene expression

研究代表者

宮田 直樹 (MIYATA NAOKI)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：50114674

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：エピジェネティクス、遺伝子発現制御、創薬分子設計、ヒストン脱メチル化酵素阻害剤

1. 研究計画の概要

遺伝子発現の制御にかかわる酵素(ヒストン脱メチル化酵素(HDME)、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)など)をターゲットとし、酵素の構造と作用機序に基づいてアイソザイム選択的阻害化合物を分子設計・合成し、非細胞系および細胞系での活性評価試験を行い、遺伝子発現を制御する医薬品候補化合物を見出す。

2. 研究の進捗状況

(1) HDMEをターゲットとする医薬品候補化合物の創製：

HDMEのアイソザイムであるJMJD2に対する選択的阻害化合物として、N-オキザリルグリシン構造を有する化合物を、ついで、ヒドロキサム酸構造を有する化合物を見いだした(論文①、特願2010-009834)。また、LSD1に対する選択的阻害化合物としてNCL-1を見出し、優れたがん細胞の増殖抑制効果を持つことを明らかにした(論文③、特願2009-140553)。また、NCL-1は、HIV複製阻害作用をも有することを明らかにした(特願2010-477176)。

(2) HDACをターゲットとする医薬品候補化合物の創製：

活性部位に亜鉛イオンを有するHDACに対する阻害化合物として、ボロン酸構造を有する新規阻害化合物(論文⑤)、および、ヒドロキサム酸構造を有するHDAC8選択的阻害化合物を見出した(特願2010-011431)。また、NAD依存性のHDACに対する阻害化合物として酵素反応メカニズムに基づく新規阻害化合物を見出した(論文④)。また、HDACのアイソザイ

ム選択的な阻害化合物の創製を目的として、in situ click chemistryの方法の活用を検討し、HDACをテンプレートとする興味深い反応を見いだした(論文①)。また、HDAC6選択的阻害化合物が抗うつ作用を有することを見いだした。

3. 現在までの達成度

① 当初の計画以上に進展している。

(理由)

HDMEをターゲットとする医薬品候補化合物の創製では、世界に最初に細胞系でも高い活性を有するLSD1選択的阻害化合物の創製に成功した。HDACをターゲットとする医薬品候補化合物の創製では、選択的阻害化合物の創製にclick chemistryの手法が簡便かつ有用であることをHDAC8選択的阻害化合物の創製を実例として実証することができた。

4. 今後の研究の推進方策

HDMEおよびHDACをターゲットとする遺伝子発現制御化合物ががんやHIVウイルスの増殖抑制に有効であり、引き続き、Hアイソザイムに対する選択的な阻害化合物の創製研究を行う。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計15件)

① Shohei Hamada, Takayoshi Suzuki, Koshiki Mino, Koichi Koseki, Felix Oehme, Ingo Flamme, Hiroki Ozasa, Yukihiro Itoh, Daisuke Ogasawara, Haruka Komaarashi,

Aiko Katoh, Hiroki Tsumoto, Hidehiko Nakagawa, Makoto Hasegawa, Ryuzo Sasaki, Tamio Mizukami, Naoki Miyata, Design, Synthesis, Enzyme-inhibitory Activity, and Effect on Human Cancer Cells of a Novel Series of Jumonji Domain-Containing Protein 2 Histone Demethylase Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **53**, 5629-5638 (2010), 査読有.

② Takayoshi Suzuki, Yosuke Ota, Yuki Kasuya, Motoh Mutsuga, Yoko Kawamura, Hiroki Tsumoto, Hidehiko Nakagawa, M. G. Finn, Naoki Miyata, An Unexpected Example of Copper-Mediated In Situ Click Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **49**, 6817-6820 (2010), 査読有.

③ Rie Ueda, Takayoshi Suzuki, Koshiki Mino, Hiroki Tsumoto, Hidehiko Nakagawa, Makoto Hasegawa, Ryuzo Sasaki, Tamio Mizukami, Naoki Miyata, Identification of Cell-Active Lysine Specific Demethylase 1-Selective Inhibitors, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 17536-17537, (2009), 査読有.

④ Tomomi Asaba, Takayoshi Suzuki, Rie Ueda, Hiroki Tsumoto, Hidehiko Nakagawa, Naoki Miyata, Inhibition of Human Sirtuins by In Situ Generation of an Acetylated Lysine-ADP-ribose Conjugate, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 6989-6996 (2009), 査読有.

⑤ Nobuaki Suzuki, Takayoshi Suzuki, Yosuke Ota, Tatsuya Nakano, Masaaki Kurihara, Haruhiro Okuda, Takao Yamori, Hiroki Tsumoto, Hidehiko Nakagawa, Naoki Miyata, Design, Synthesis, and Biological Activity of Boronic acid-Based Histone Deacetylase Inhibitors, *J. Med. Chem.*, **52**, 2909-2922 (2009), 査読有.

[学会発表] (計 32 件)

① T. Suzuki, N. Miyata, et. al., Discovery of selective inhibitors of lysine specific demethylase-1, Pacificchem2010, 2010 年 12 月 15-20 日, Honolulu, USA.

② Y. Kasuya, N. Miyata, et. al., Identification of isozyme-selective histone deacetylase inhibitors by click chemistry, Pacificchem2010, 2010 年 12 月 15-20 日, Honolulu, USA.

③ 宮田直樹、エピジェネティックに遺伝子発現を制御する低分子化合物の設計と合成、第 38 回構造活性相関シンポジウム (招待講演)、2010 年 10 月 31 日、徳島大学 (徳島)。

④ 宮田直樹、エピジェネティックに遺伝子発現を制御する化合物：新たな制がん剤の開発をめざして、第 2 回 Cancer Research Seminar、2009 年 11 月 18 日、名古屋市立大学 (愛知)。

⑤ 宮田直樹、他、HDAC6 非感受性阻害薬の創製とその多発性骨髄腫細胞増殖抑制機構の解明、日本ケミカルバイオロジー学会 第 4 回年会、2009 年 5 月 19 日、神戸 (兵庫)。

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 5 件)

名称：抗うつ薬及びその用途

発明者：宮田直樹、他

権利者：名古屋市立大学、他

種類：特許

番号：2010-196993

出願年月日：平成 22 年 9 月 2 日

国内外の別：国内

名称：HIV 複製阻害剤

発明者：宮田直樹、他

権利者：名古屋市立大学、他

種類：特許

番号：2010-477176

出願年月日：平成 22 年 8 月 6 日

国内外の別：国内

名称：ヒドロキサム酸誘導体及びそれを用いた HDAC8 阻害剤

発明者：宮田直樹、他

権利者：名古屋市立大学、他

種類：特許

番号：2010-011431

出願年月日：平成 22 年 1 月 21 日

国内外の別：国内、国外

名称：ヒドロキサム酸誘導体及び JHDM 阻害剤

発明者：宮田直樹、他

権利者：名古屋市立大学、他

種類：特許

番号：2010-009834

出願年月日：平成 22 年 1 月 20 日

国内外の別：国内

名称：LSD 阻害剤

発明者：宮田直樹、他

権利者：名古屋市立大学、他

種類：特許

番号：2009-140553

出願年月日：平成 21 年 6 月 11 日

国内外の別：国内、国外

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし