

新適塾「未来創薬への誘い」

第53回会合

# エピジェネティクス制御に基づいた 創薬化学研究

講師:

鈴木 孝禎 先生

大阪大学産業科学研究所  
複合分子化学研究分野 教授

日時: 2021年4月20日(火) 18:00~19:15

場所: Web 開催

参加費: 無料

コーディネーター: 小比賀 聡 (大阪大学大学院薬学研究科 教授)

水口 裕之 (大阪大学大学院薬学研究科 教授)

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: [sng-2021@senri-life.or.jp](mailto:sng-2021@senri-life.or.jp) Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

## 【講演要旨】

DNA の塩基配列に依らない遺伝子発現制御機構は、「エピジェネティクス」と呼ばれている。これまでに、DNA のメチル化、ヒストンのリシン残基のアセチル化や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部であることが分かっている。また、エピジェネティクスの異常は、疾患の原因となることもよく知られている。例えば、正常細胞では、メチル化されているべきヒストンリシン残基が何らかの理由により脱メチル化状態になってしまうと、その細胞は、細胞機能発揮に必要な遺伝子を発現することが出来ず、病気の細胞になってしまう。がんや神経変性疾患などの難治性疾患がエピジェネティクスの異常により引き起こされると考えられている。したがって、エピジェネティックな制御を行う化合物は、生命現象を理解するための重要なツール分子として利用でき、また、治療薬として応用できる可能性がある。

我々の研究グループは、「エピジェネティクスの異常状態を正常状態に戻すことにより、病気の細胞は健康な正常細胞に変わり、疾患が治癒される」という仮説を基に、標的誘導型合成など独自の有機化学的な創薬手法を基にエピジェネティクス制御化合物の創製研究を行ってきた。具体的には、我々は、アイソザイム選択的ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬やヒストン脱メチル化酵素(KDM)阻害薬をエピジェネティクス制御化合物として見出してきた。本講演では、標的誘導型合成を用いた、抗がん剤候補化合物としてのリシン特異的脱メチル化酵素 1(LSD1)阻害剤<sup>1-6</sup>およびうつ病治療薬候補化合物としてのリシン脱メチル化酵素 5C(KDM5C)阻害剤<sup>7</sup>の創製研究を紹介する。

### <文献>

1. Ueda, R.; Suzuki, T.; Mino, K.; Tsumoto, H.; Nakagawa, H.; Hasegawa, M.; Sasaki, R.; Mizukami, T.; Miyata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17536–17537.
2. Ogasawara, D.; Itoh, Y.; Tsumoto, H.; Kakizawa, T.; Mino, K.; Fukuhara, K.; Nakagawa, H.; Hasegawa, M.; Sasaki, R.; Mizukami, T.; Miyata, N.; Suzuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8620–8624.
3. 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.
4. Sugino, N.; Kawahara, M.; Tatsumi, G.; Kanai, A.; Matsui, H.; Yamamoto, R.; Nagai, Y.; Fujii, S.; Shimazu, Y.; Hishizawa, M.; Inaba, T.; Andoh, A.; Suzuki, T.; Takaori-Kondo, A. *Leukemia* **2017**, *31*, 2303–2314.
5. Sareddy, G. R.; Viswanadhapalli, S.; Surapaneni, P.; Suzuki, T.; Brenner, A.; Vadlamudi, R. *Oncogene* **2017**, *36*, 2423–2434.
6. Tatsumi, G.; Kawahara, M.; Yamamoto, R.; Hishizawa, M.; Kito, K.; Suzuki, T.; Takaori-Kondo, A.; Andoh, A. *Leukemia* **2020**, *34*, 746–758.
7. Miyake, Y.; Itoh, Y.; Suzuma, Y.; Kodama, H.; Kurohara, T.; Yamashita, Y.; Narozny, R.; Hanatani, Y.; Uchida, S.; Suzuki, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5383–5392.

## 【講師略歴】

### 学歴・職歴

1995年3月 東京大学薬学部薬学科卒業  
1997年3月 東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻修士課程修了  
1997年4月 (株)日本たばこ産業 入社  
2003年1月 名古屋市立大学大学院薬学系研究科 助手  
2005年7月 博士(薬学)取得(東京大学大学院薬学系研究科)  
2007年4月 名古屋市立大学大学院薬学研究科 助教  
2007年4月 米国スクリップス研究所 客員研究員  
2009年4月 名古屋市立大学大学院薬学研究科 講師  
2009年10月 科学技術振興機構さきがけ 研究者(兼任)(2013年3月まで)  
2011年9月 京都府立医科大学大学院医学研究科 教授  
2019年6月 大阪大学産業科学研究所 教授

### 受賞歴

- ・平成17年度日本薬学会薬学研究ビジョン部会賞
- ・Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Most Cited Paper 2005-2008 Award
- ・平成21年度日本薬学会奨励賞
- ・Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Most Cited Paper 2006-2009 Award
- ・平成21年度日本薬学会メディシナルケミストリーシンポジウム優秀賞
- ・2009年度有機合成化学協会大正製薬研究企画賞
- ・平成23年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞
- ・平成24年度長瀬研究振興賞
- ・平成27年度日本薬学会メディシナルケミストリーシンポジウム優秀賞

### 外部組織の委員

2008年 次世代を担う有機化学シンポジウム世話人(~2013年)(日本薬学会化学系薬学部会)  
2014年 次世代を担う有機化学シンポジウムアドバイザー(日本薬学会化学系薬学部会)  
2011年 ファルマシアトピックス専門小委員(~2014年)(日本薬学会)  
2016年 日本ケミカルバイオロジー学会世話人  
2016年 京都生体質量分析研究会世話人  
2017年 Editorial Advisory Board, Journal of Medicinal Chemistry (American Chemical Society)  
2018年 創薬ニューフロンティア検討会メンバー(日本薬学会医薬化学部会)  
2019年 Editor, Chemical and Pharmaceutical Bulletin (The Pharmaceutical Society of Japan)  
2021年 Associate Editor, Journal of Medicinal Chemistry (American Chemical Society)  
2021年 日本薬学会医薬化学部会常任世話人