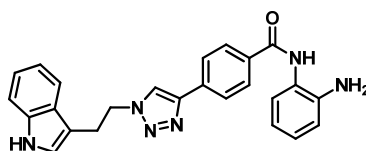


【目的】 阻害薬-酵素複合体の解離反応には、熱力学的側面と速度論的側面がある。創薬化学研究では、通常、熱力学的指標となる阻害定数もしくは50%阻害濃度 (IC_{50}) といった熱力学的パラメータによって阻害薬の評価を行う。しかし、これらの値は評価系の影響を受けやすく、様々な因子が存在する細胞系ならびに *in vivo* 系では、*in vitro* 評価によって算出された熱力学的パラメータ値を反映する薬理作用を示さないことが多々見受けられる。その一方で、熱力学的指標だけでなく、酵素阻害速度論に基づいた指標 (速度論的パラメータ) を用いることが重要性であるとの報告もある。特に、阻害薬-酵素複合体における解離速度定数は、系の影響を受けにくく、細胞系や *in vivo* 系においても阻害薬-酵素相互作用の強さを反映する値として阻害薬評価に利用すべきであると提唱されている。以上の背景から、我々は、熱力学的指標のみならず、速度論的指標にも着目し、酵素阻害薬の創製研究を行うことが重要だと考えた。そこで、本研究では、酵素阻害速度論に基づいて、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬の創製研究を行った。

【方法および結果】 速度論的パラメータが優れた値を示す HDAC 選択阻害薬を見出すために、クリックケミストリーを利用した HDAC 阻害薬用フォーカストライブラリーを構築した。その後、蛍光基質による HDAC1 阻害活性評価系にてスクリーニングを行い、ヒット化合物 **1** を得た。化合物 **1** を別途合成・単離精製し、詳細な酵素阻害速度解析を行ったところ、化合物 **1** の解離速度定数 (k_{off}) は非常に小さく、また、レジデンスタイム τ が非常に大きかった。これらの速度論的パラメータは、既知の HDAC 阻害薬である vorinostat や entinostat に比べて優れていた。以上のように、我々は、優れた速度論的パラメータをもつ HDAC 阻害薬を見出すことに成功した。

見出した速度論的 HDAC 阻害薬とその阻害定数 (K_i)、
解離速度定数 (k_{off}) およびレジデンスタイム (τ)



1

1	
K_i (nM)	0.453
k_{off} (min^{-1})	0.0011
τ (min)	909