

令和3年10月18日	発表者 大山 透
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2021 , <i>64</i> , 14192–14216.	
【Title】 Structure-guided design of a small-molecule activator of sirtuin-3 that modulates autophagy in triple negative breast cancer	
【Affiliation & Authors】 Southwest Jiaotong University Chengdu Jin Zhang, Ling Zou, Danfeng Shi, Jie Liu, Jifa Zhang, Rongyan Zhao, Guan Wang, Lan Zhang, Liang Ouyang and Bo Liu.	
【Abstract】 <p>NAD⁺依存性タンパク質脱アセチル化酵素である sirtin-3 (SIRT3) は、ミトコンドリアで様々なタンパク質の脱アセチル化を介して、エネルギー代謝や糖代謝などの機構を調節する因子として知られている。また、SIRT3 は乳がんにおけるがん抑制遺伝子として知られており、がんの移動や転移を制御することが報告されている。さらに近年、SIRT3 の活性化がオートファジーを誘導することが報告され、がん治療の新たな標的分子として注目されている。これらの背景から、SIRT3 活性化剤はトリプルネガティブ乳がん (TNBC) を始めとする種々のがんの新規治療薬として期待される。</p> <p>筆者らは、SIRT アイソフォームの比較から、SIRT3 に特異的な2つのポケットを新たに発見した。はじめに、低分子化合物約 140 万個からこれらのポケットに結合する化合物をスクリーニングし、ZINC03830212 をリード化合物として見出した。ZINC03830212 と SIRT3 との共結晶 X 線構造解析から、Phe157 の立体構造の変化が SIRT3 の活性化に重要であると推測し、各種誘導体を設計・合成した。その結果、ZINC03830212 のジエチルアミノ基をテトラヒドロピロールに変換し、リンカーを伸長した 33c に、最も強力な SIRT3 の活性化 (EC₅₀ = 0.21 μM) を見出した。また、脱アセチル化活性評価および熱安定性評価において、33c は SIRT3 選択的に結合して脱アセチル化を促進することが示された。さらに、TNBC 細胞株 (MDA-MB-231) においても、SIRT3 の基質である AcK68-MnSOD, AcK122-MnSOD 等の脱アセチル化を 33c の濃度依存的に促進し、細胞増殖抑制活性 (IC₅₀ = 2.19 μM) を示した。本活性の詳細を細胞遊走の指標である E-cadherin, MMP-2 およびオートファジーの指標である LC3, p62 を定量して評価した結果、33c による細胞遊走の抑制およびオートファジーの誘導が確認された。さらに、SIRT3 ノックダウン群においては、細胞遊走抑制やオートファジーの誘導を示さないため、これらの作用は SIRT3 を介していることが確認された。最後に、MDA-MB-231 マウスゼノグラフトモデルにおいて、33c の静脈内投与による抗腫瘍活性を評価したところ、25 mg/kg 以上の容量で有意な細胞増殖阻害活性を示した。また、LC-3 および細胞抽出物のアセチル化レベルの定量により、細胞増殖阻害活性は、SIRT3 の活性化を介したオートファジーの誘導に起因すると示された。</p> <p>本研究により見出された first-in-class の選択的 SIRT3 活性化剤 33c は、SIRT の活性化を介してオートファジーを誘導する新たながんの治療戦略を提供した。</p>	