

令和4年11月19日	発表者 塩原 彩音
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2022 , <i>65</i> , 12140-12162.	
【Title】 First-in-class hydrazide-based HDAC6 selective inhibitor with potent oral anti-inflammatory activity by attenuating NLRP3 inflammasome activation	
【Affiliation & Authors】 Key Laboratory of Marine Drugs, Chinese Ministry of Education, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China Yue, K.; Sun, S.; Jia, G. <i>et al.</i>	
【Abstract】 <p>ヒストン脱アセチル化酵素 6 (HDAC6) はアセチル化リジン残基を脱アセチル化することでエピジェネティックに遺伝子発現を制御する。この発現変異は、がんや炎症など様々な疾患で確認されている。また、HDAC6 は NLRP3 インフラマソームの活性化に関与していることが知られている。NLRP3 インフラマソームの活性化は、IL-1β を分泌し、炎症を誘発する。このことから HDAC6 は、NLRP3 関連疾患の治療標的として注目されている。既知 HDAC6 阻害剤には hydroxamic acid 構造が多いが、薬物動態の低さが問題となっている。そこで、筆者らは先行研究より、hydroxamic acid 構造を hydrazide 構造に変換することで、経口バイオアベイラビリティが向上することを見出している。本論文では、さらなる経口バイオアベイラビリティおよび HDAC6 選択性の向上を検討した。</p> <p>はじめに、HDAC6 選択性向上のため、HDAC1 と触媒部位構造を比較したところ、HDAC6 の活性ポケットは HDAC1 と比較して浅いことが示唆された。そこで、hydrazide tail を短縮したところ HDAC6 阻害活性が向上した。さらにタンパク質表面に位置するキャップ部分の構造最適化により、dibenzazepine 骨格を持つ 35m が選択的かつ強力な HDAC6 阻害活性を示した。35m の docking study により、dibenzazepine キャップはポケット表面を覆うことでより強固に結合していることが示唆された。また、Bn 基は Phe620、Phe680 と n-n 相互作用を形成していた。さらに、hydrazide のカルボニル基と NH が Zn²⁺ と二座配位としてキレートを形成していることが示唆された。マウスにおける薬物動態試験では、経口バイオアベイラビリティは 93.4% を示し、既知 HDAC6 阻害剤より優れた PK プロファイルであった。また、安全性試験では、細胞毒性試験、急性毒性試験ともに、毒性が無いことが確認された。続く、抗炎症活性試験では、LPS 誘発炎症病態モデルマウスに 20 mg/kg の 35m を経口および腹腔内投与した。その結果、ともに IL-1β の生成を用量依存的に阻害した。</p> <p>以上の結果より、35m は初の hydrazide 基を有する HDAC6 阻害剤として優れた薬物動態を示すことが明らかとなった。今後、35m は NLRP3 関連疾患の治療薬として期待される。</p>	