

# 大神経突起伸長活性に対する HDAC 阻害剤と KDM5 阻害剤のシナジー効果 —大阪大学産業科学研究所創薬研究体験報告—

報告者 5年B組 徳田 悠人

指導教員 松浦 紀之

(参加者：5年 茨木潤，奥田恭佳，徳田悠人，西村朋夏，日高冴音，森陽彩)

## 1. 要約

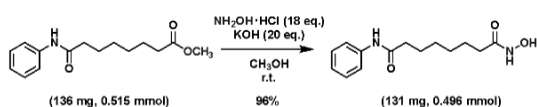
2022年8月2~4日に大阪大学産業科学研究所複合分子化学研究分野(鈴木孝禎教授研究室)を訪問し、医薬品ポリノスタットの合成実験と細胞処理実験を行った。実験の成果は、11月24日に開催された日本薬学会第39回メディシナルケミストリーシンポジウム(MCS2022)において「神経突起伸長活性に対する HDAC 阻害剤と KDM5 阻害剤のシナジー効果」という題目でポスター発表した。

## 2. エピジェネティクス

エピジェネティクスとは、DNA塩基配列の変化を伴わず DNA のメチル化やヒストンの化学修飾による遺伝子発現制御機構である。エピジェネティクスの異常は、ガンや神経精神疾患などの多くの難治性疾患に関与することが知られている。

## 3. 医薬品ポリノスタットの合成実験

エピジェネティクス制御酵素の一つヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬のポリノスタットを合成した。原料の化合物1は鈴木研究室が準備したものをを用いた。



### (1) 合成手順

フラスコに水酸化カリウム 563 mg (10 mmol) とメタノール 5 mL を加えて 40°C に温めて完全に溶解させたのち 0°C に冷却した。これにヒドロキシルアミン塩酸塩 623 mg (8.97 mmol) を加えて溶かし、ろ過した。

ろ液に化合物1の136 mg (0.515 mmol) を加え、室温で3時間攪拌させて、その後0°Cに冷却した。酢酸で中和処理を行い生成した沈殿物をろ取後、ヘキサンと少量のメタノールで洗浄し生成物をデシケーターで乾燥させた(図1)。

### (2) 結果

ポリノスタットを131 mg (0.496 mmol, 収率96%)を得た。生成物は核磁気共鳴スペクトル(<sup>1</sup>H MNR)測定を行い、構造中の水素原子を同定した。

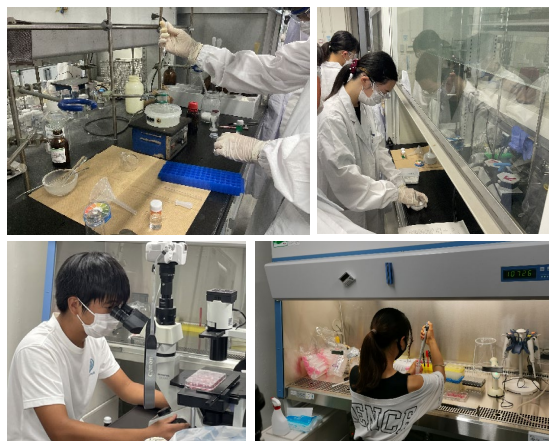


図1. 大阪大学鈴木研究室での実験の様子

## 4. 細胞実験

### (1) 実験

N2a cell マウス神経芽細胞腫に、合成したヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬ボリノスタットとヒストン脱メチル化酵素 (KDM5) 阻害薬 NPC-4034 を単独または併用処理をした。そして 24 時間経過後の神経突起伸長観察を行った。また、48 時間経過後は 3 日間の期間を超えたため鈴木研究室の方に観察をお願いし、結果を共有した。

### (2) 結果

ボリノスタットと NPC-4034 をそれぞれ単独処理した場合に比べ、併用処理をした場合の方が N2a cell の神経突起伸長が見られた (図 2)。

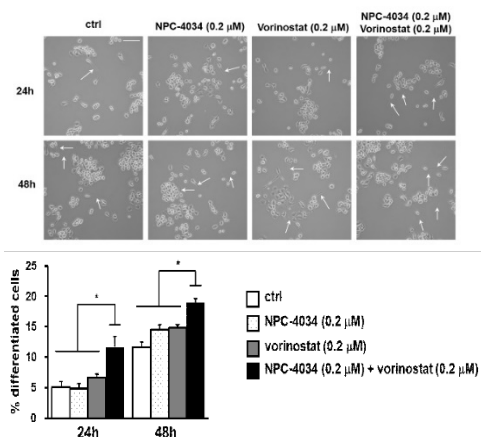


図 2. 実験結果の解析 (発表に用いたポスター掲載データの一部)

## 5. メディシナルケミストリーシンポジウムでの発表

上記の成果および本報告未記載の成果も併せて 11 月 24 日に開催された第 39 回メディシナルケミストリーシンポジウムにおいてポスター発表 (オンライン) を行なった。事前に、大阪大学の鈴木孝禎先生や鈴木研究室の方に練習の機会を設定して頂き、想定される質問事項などの相談を行った (図

3)。発表当日は、企業や大学の研究者の方など、多くのシンポジウム参加者に発表を聴いて頂くことができた (図 4)。



図 3. 事前の発表練習 (オンラインで鈴木先生よりアドバイスを頂いた)



図 4. オンライン発表当日の様子

## 6. 感想

有機合成から細胞実験、学会発表と普通の高校では学ぶことができない要素を多く含んだとても貴重な体験をすることができた。実際の創薬研究について知り、そして実際に実験して望む結果を得ることは難しかったが、一方で研究が面白いということが分かった。今回実験体験で得られた経験や知識、考え方を今後の自分の研究や進路選択の手がかりとしていきたい。

## 謝辞

本活動は、大阪大学産業科学研究所教授の鈴木孝禎先生にお世話になりました。実験や解析、発表準備では、鈴木孝禎先生、伊藤幸裕先生、鈴木研究室の皆様にご指導頂きました。ありがとうございました。