

杏林医学会 第28回例会 開催報告

「Small Molecule Modulators of Histone Acetyltransferases: Implications in Disease Biology」

(演者：Tapas K. Kundu 教授)

細胞生理学教室

中山 高 宏

平成29年5月22日に医学部基礎棟3階会議室において第28回杏林医学会例会が開催された。細胞生理学教室では脳神経細胞における伝達物質の放出に重要な役割を果たしている syntaxin 1A 遺伝子の発現低下により発達障害様の精神症状が引き起こされることをこれまでに示してきたが、その疾患治療を主な目的とした共同研究を現在行っている。本例会では、仙台における国際シンポジウムで講演を行うために来日されたインド Jawaharlal Nehru Centre for Advanced Scientific Research (JNCASR) の Tapas K. Kundu 教授 (分子遺伝生物学) を講師として招聘し、「Small Molecule Modulators of Histone Acetyltransferases: Implications in Disease Biology」というタイトルのもと、エピゲノム生物学の概要とヒストンアセチルトランスフェラーゼに対する低分子化合物を用いた最新の医学応用事例について講演をして頂き、聴衆からの活発な議論を生む場となった。その講演内容は以下の通りである。

真核生物のゲノムは、クロマチンと呼ばれる高度に動的な核タンパク質構造によって構成されている。このクロマチンの基本単位はヌクレオソームであり、約200塩基対のDNAと4種の異なるコアヒストンを含んでいる。DNAおよびコアヒストンのエピジェネティックな変化は、ゲノム機能を微調整し、生理学および病態生理学的条件におい

て、細胞ホメオスタシスの基本的な調節因子として働いている。ヒストンおよび非ヒストンタンパク質の可逆的アセチル化は、疾患に関して最もよく研究されているエピジェネティックな修飾の1つである。これに対するいくつかの低分子化合物が既に知られていることから、このプロセスに関与する酵素を標的にすることは有望な治療アプローチの1つであることが既に知られている。

このような背景のもと、Kundu教授らは、ヒストンアセチルトランスフェラーゼに対する阻害活性を持ついくつかの低分子化合物を発見し、実験系において、癌およびAIDSの治療における可能性を確立してきた。またKundu教授の研究室では、世界に先駆けてアセチルトランスフェラーゼKAT3ファミリー (p300/CBP) に特異的な低分子アクチベーターとして知られるCTPBおよびTTK21の開発合成に成功してきた。興味深いことに、このKAT3特異的な低分子アクチベーターの投与によりマウスの脳における神経発生を誘導し、それにより長期記憶の形成を増強し得ることを示してきた。加えてKundu教授らは、このクラスの低分子アクチベーターがアルツハイマー病マウスモデルにおける記憶を効果的に回復させることも明らかにしてきており、今後の治療応用への発展が期待されている。

