

## LSD1阻害を引き金に抗がん剤を放出する化合物の開発

ライセンス契約を受けていただき 本発明の実用化を目指していただける企業様を求めます。

**本発明は、リシン特異的脱メチル化酵素1 (Lysine-specific demethylase 1, LSD1) を高発現するがん細胞を標的とした抗がん剤デリバリー分子に関する。**

## ◆背景

LSD1は乳がん、白血病細胞、神経芽細胞腫、グリオーマ等の様々ながんを高発現し、がんのバイオマーカーや分子標的として注目されている。LSD1はモノメチル化又はジメチル化されたヒストンのリシン残基を酸化的に脱メチル化することによって、主にがんの増殖に関与している。

LSD1の代表的な阻害薬である*trans*-phenylcyclopropylamine (PCPA) は、LSD1の補酵素であるFADと付加体を形成してLSD1を不可逆的に阻害することが報告されている。

そこで、本発明者らは、以上の知見を基に、LSD1を高発現するがん細胞を標的とした抗がん剤デリバリー小分子の開発を行った。

## ◆開発段階

化合物を合成し、*in vitro*にて、LSD1阻害活性、がん細胞増殖阻害活性、選択性について、実証済み。

## ◆発明者

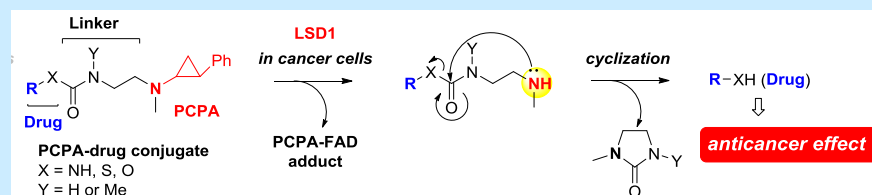
京都府立医科大学  
医薬品化学  
鈴木 孝禎 教授 ほか

※本発明は京都府公立大学法人から特許出願中です。

## ◆発明概要と利点

本発明者らは、PCPAの窒素原子上に適切なリンカーを介して抗がん剤を結合させる新規な化合物を開発し、その化合物ががん細胞に高発現しているLSD1を不可逆的に阻害して、遊離のアミン化合物を酵素活性中心の外に放出させるとともに、遊離したアミン化合物が分子内環化を引き起こして抗がん剤を放出することを見出した。

本化合物はPCPAよりも70倍以上強いLSD1阻害活性( $IC_{50}$  が0.4 $\mu$ M以下)と選択性 (LSD1と同じFADを補酵素とするMAOに対してはほとんど効果を示さない) が認められている。また、LSD1を高発現するがん細胞に対し高い増殖阻害活性を示し、LSD1をほとんど発現しない正常細胞には毒性を示さないことを明らかにしている。



## ➤ 利点その1

本化合物は、がん細胞においては抗がん剤を放出するが、LSD1をほとんど発現しない正常細胞においては抗がん剤を放出しないため、がん細胞選択的に抗がん剤が作用し、副作用の軽減が期待できる。

## ➤ 利点その2

本化合物は、簡便かつ低コストで合成することができ、かつ低分子化合物であるため、ADC (Antibody-drug conjugate)等と比較して、経口吸収性や組織透過性に対する改善も期待できる。

## ◆お問い合わせ先

京都府立医科大学 産学連携担当  
関西TLO株式会社  
ライセンシング・アソシエイト  
担当：星安 紗希

TEL：(075)761-7680

E-mail：hoshiyasu@kansai-tlo.co.jp