

令和元年 6 月 11 日	発表者 澤田 航太
【Journal】 <i>Chem. Pharm. Bull.</i> , 2017 , 65, 714-717.	
【Title】 A Novel High Throughout Virtual Screening Protocol to Discover New Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) Inhibitors	
【Affiliation & Authors】 Jilin University, Second Miliyary Medical University Haojie Xu, Qing Yang, Yunlong Song	
【Abstract】 Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (IDO1)はキヌレニン経路の律速酵素であり、がん免疫寛容機構において重要な役割を担う。IDO1 阻害剤は多く報告されているが、High throughput virtual screening(HTVS)による IDO1 阻害剤の探索事例は少ない。そこで筆者らは HTVS を用いた新規 IDO1 阻害剤の探索を目的に、先行研究で見出されたファーマコフォアモデリングと分子ドッキングの両方を組み合わせた独自の HTVS カスケードプロトコルを設計した。筆者らは、構築した HTVS プロトコルを用いて 20 万個の化合物の中から、ADMET やリピンスキーの法則などの 4 工程の評価を経て、ヘム鉄と直接配位できる化合物の発見を試みた。その結果、23 個の化合物が見出された。次に、見出された化合物を用いて、IDO1 の酵素活性への影響を評価した。その結果、ニトロベンゼンスルホンアミド骨格を持つ化合物 8 ($IC_{50} = 23.8 \mu M$)と、ナフチル及びヒドラジニルを有するテトラゾール体の化合物 9 ($IC_{50} = 8.8 \mu M$)に IDO1 阻害活性を見出した。ドッキングシミュレーションにより 8 及び 9 は、IDO1 の活性部位中の Phe163 側鎖と π - π スタッキング相互作用を形成し、IDO1 に含まれるヘム鉄に配位していることが示唆された。以上の結果より、筆者らは独自の HTVS 法を用いた IDO1 阻害剤探索法を確立し、新規 IDO1 阻害剤を見出した。研究で得られた知見は、他の阻害剤の探索研究にも活用できることが期待される。	