

令和3年10月18日	発表者 村上 亜美
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2021 , <i>64</i> , 11302-11329.	
【Title】 Discovery of IACS-9779 and IACS70465 as potent inhibitors targeting indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) apoenzyme	
【Affiliation & Authors】 University of Texas, MD Anderson Cancer Center Matthew M. Hamilton, Faika Mseeh, Timothy J. McAfoos, Paul G. Leonard, Naphtali J. Reyna, Angela L. Harris, Alan Xu, Michelle Han, Michael J. Soth, Barbara Czako, Jay P. Theroff, Pijus K. Mandal, Jason P. Burke <i>et.al.</i>	
【Abstract】 近年、キヌレニン ¹ は腫瘍細胞においてがん免疫寛容を働く分子であると注目されている。キヌレニン経路において IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase-1) 阻害剤は免疫寛容を解除することから新規免疫療法剤として期待される。IDO1 阻害剤は酵素本体となるタンパク質分子 Heme に、非タンパク質分子が結合した holo 酵素と、holo 酵素のタンパク質部分のみの apo 酵素があり、本論文では既知の apo-IDO1 阻害剤 linrodostat の類縁体である apo-IDO1 阻害剤の探索を行なった。筆者らは先行研究により、ヒト IDO1 阻害剤として強活性および高い代謝安定性を示す <i>cis</i> -[3.1.0]bicycle scaffold を有する apo-IDO1 阻害剤の化合物 22 を見出した。そこで化合物 22 をリード化合物として apo-IDO1 阻害剤 IACS-9779 を開発した。 リード化合物 22 の構造最適化では、メチレンリンカーへのエチル基導入により立体障害を追加し、代謝によるアミド結合の切断を最小限に抑えることが期待された。これにより構造最適化において、ベンズイミダゾールが代謝安定性、および hERG と Hela 細胞での高い安全域を示し、5,6-ジフルオロベンズイミダゾール体 62 (IACS-9779) 、逆アミド体 70 (IACS-70099) 、メチル基を導入した化合物 71 (IACS-70465) を見出した。3つの化合物は IDO1 阻害剤として強活性、および弱い毒性を示した。さらに静脈内投与での PK 試験では linrodostat に対し、3つの化合物は最も優れた値を示した。また経口投与においても、IACS-9779、IACS-70099 および IACS-70465 は linrodostat の 1.2~2 倍のバイオアベイラビリティ <i>F</i> を示した。しかし IACS-70099 はラットにおいて強い毒性を示し、臨床試験へ進むことはできなかった。また IACS-70465 は Hela 細胞での IDO1 阻害活性は $IC_{50} = 0.60 \pm 0.16$ nM を示し、全血中での阻害活性は $IC_{50} = 14$ nM と強活性を示した。 <i>in vivo</i> 試験においても IACS-9779 より優れた値を示した。しかし臨床試験開始時に間に合わなかった。IACS-9779 は、経口投与によりマウス、ラット、イヌ全てで、経口投与により高いバイオアベイラビリティが得られた。ラットにおいては、1日1回1 mg/kg 投与することで十分な安全域を示し、マウスにおいては QD 投与の用量を 1 mg/kg にすると apo-IDO1 阻害剤としての有効性が示唆された。またヒトにおいても、1日1回投与で 1 mg/kg 以下の用量で有効性を示した。以上の結果より筆者らにより開発された IACS-9779 は、新規 apo-IDO1 阻害剤の創製においてさらなる応用が期待される。	