

令和3年12月13日	発表者 守安 さくら
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett</i> , 2016 , 26, 4330-4333.	
【Title】 1,2,3-Triazoles as inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase 2 (IDO2)	
【Affiliation & Authors】 Molecular modeling group, SIB Swiss institute for bioinformatics. Ute F. Röhrig, Somi R. Majjigapu, Daniela Caldelari, Nahzli Dilek, Patrick Reichenbach, Kelly Ascencao, Melita Irving, George Coukos, Pierre Vogel, Vincent Zoete, Olivier Michielin.	
【Abstract】 Indoleamine 2,3-dioxygenase 1/2(IDO1/2)は、体内で L-tryptophan (L-Trp)から kynurenine (KYN)を産生し、免疫寛容の原因となる酵素であるため、がん治療のターゲットとして注目されている。IDO1 の阻害剤は多く報告されている一方で、そのパラログである IDO2 の阻害剤はわずかである。また、生体内における IDO2 の役割は不明であることから、IDO2 の生物学的機能の解明のため、IDO2 選択的阻害剤の開発が求められている。そこで本研究では、先行研究で見出された IDO1 選択的阻害剤のうち、IDO2 にも阻害活性を示した化合物に着目し、IDO2 の選択的阻害剤の開発を目指した。 先行研究において見出されたフェニルトリアゾール体 1 ~ 6 の IDO2 阻害活性を評価したところ、化合物 6 は、IDO1 の 1500 分の 1 程度の活性ではあるが、IDO2 にも阻害活性を示した。この評価結果をもとに、IDO1/フェニルイミダゾールの結晶構造 (PDB ID: 2D0T)および IDO2 のホモロジーモデルとの docking study を行った。IDO2 は、活性部位の 2 つのポケットが IDO1 よりも大きいことから、この 2 つのポケットを占有する化合物 6 が、IDO2 阻害活性を示したと示唆された。この docking 結果から、IDO2 のポケットの占有を指向して、フェニル基 2 位にベンジル基や飽和環などの置換基を導入した新規フェニルトリアゾール体を設計した。各誘導体は、原料となるヨウ化スチレン体から菌頭カップリングによるアルキン付加の後、Huisgen 環化付加反応により合成した。化合物の IDO1・IDO2 の阻害活性評価では、フェニル基 2 位にベンジル基が付加された化合物 9 およびフェネチル基が付加された化合物 13a が強活性を示し、IDO1 と比較して IDO2 に 2 倍程度強力な阻害活性を示した。このように、本研究では IDO1 よりも IDO2 に強い阻害活性を示す化合物 9 、 13a が見出された。これらの化合物は新規 IDO2 選択的阻害剤の創製に有用である。また、IDO2 選択的阻害剤が開発されることで、今後、IDO2 の生物学的役割の解明が期待される。	