

令和4年12月1日	発表者 小泉 有裕美
【Journal】 Cancer Lett. 2021 , 522, 32-43	
【Title】 IDO1/TDO dual inhibitor RY103 targets Kyn-AhR pathway and exhibits preclinical efficacy on pancreatic cancer	
【Affiliation & Authors】 State Key Laboratory of Genetic Engineering, School of Life Sciences, Fudan University Heng Liang , Tianqi Li , Xin Fang , Zikang Xing , Shengnan Zhang , Lei Shi , Weirui Li , Leilei Guo , Chunxiang Kuang , Hongrui Liu , Qing Yang	
【Abstract】 <p>膵臓がん（Pancreatic cancer : PC）の免疫抑制では、キヌレニン経路（Kynurenine pathway: KP）の indoleamine 2,3-dioxygenase（IDO1）と tryptophane 2,3-dioxygenase（TDO）が治療標的として注目されている。Tryptophan（Trp）から異化される kynurenine（Kyn）は、aryl hydrocarbon receptor（AhR）に結合し、シグナル伝達を活性化させると知られている。しかし、IDO1 阻害剤は PC において有意な臨床効果が示されていない。そのため、筆者らは IDO1 選択的阻害剤に比べ IDO1/TDO 二重阻害剤の方が、高い治療効果を与えられるのではないかと考えた。本研究では Kyn-AhR 経路を標的とした IDO1/TDO 二重阻害剤である RY103 の PC に対する非臨床試験での有効性を検討した。</p> <p>まず、KPIC 細胞、PANC1 細胞、Pan02 細胞における IDO1 および TDO の発現を Western blotting 法と免疫蛍光染色法で評価した。また、PC 患者の全生存期間（OS）および無再発生存期間（RFS）との関連性を解析した。その結果、PC 患者における IDO1/TDO の発現は、生存期間と負の相関であることが分かった。</p> <p>次に、IDO1 または TDO を標的とした siRNA をノックダウンさせ、AhR 経路および PC 細胞の移動と浸潤に及ぼす影響を評価した(wound scratch assay, invasion assay)。その結果、IDO1/TDO を標的とした siRNA のノックダウンにより AhR 経路および PC 細胞の移動能と浸潤能は低下した。そこで、IDO1 選択的阻害剤 1-L-MT と IDO1/TDO 二重阻害剤 RY103 を用いて PC 細胞における KP の阻害を調べた。両阻害剤は KP を阻害したが、RY103 の方が低濃度で阻害した。次に、KPIC 移植マウスに RY103 を投与したところ、RY103 は KP を阻害し、腫瘍の成長を遅らせ、マウスの生存期間を延長させた。また、腫瘍の転移抑制や腫瘍細胞のアポトーシスを促進することも示唆された。さらに、PC の微小環境における RY103 の免疫調節効果を調べた。RY103 は、CD4+および CD8+T 細胞を増加させ MDSCs を低下させたことから、免疫抑制を改善できると示唆された。最後に RY103 とゲムシタビンの併用療法の治療効果を、Pan02 移植マウスで検討したところ、KP を阻害し、マウスの体重が減少しなかったことから毒性を示すことなく腫瘍の成長を抑制した。これらのことから、IDO1 と TDO は PC の免疫療法の新しいターゲットとなり、IDO1/TDO 二重阻害剤である RY103 は PC 治療薬としての応用が期待される成果が得られた。</p>	