

令和4年7月27日	発表者 小泉 有裕美
<p>【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2021, <i>40</i>, 127910</p>	
<p>【Title】 IDO1 and TDO inhibitory evaluation of analogues of the marine pyrroloiminoquinone alkaloids: Wakayin and Tsitsikammamines. pyrroloiminoquinone</p>	
<p>【Affiliation & Authors】 Université Paul Sabatier, Ludwig Cancer Research Ltd (Brussels Branch) & de Duve Institute (Tumor Immunology & Antigen Processing Group) Thomas Levy, Laura Marchand, Vincent Stroobant, Luc Pilotte, Benoît Van den Eynde, Frédéric Rodriguez, Evelyne Delfourne</p>	
<p>【Abstract】 近年、がんの治療法として免疫療法が注目されており、kynurenine による免疫寛容が問題として挙げられる。がん細胞は、tryptophan から <i>N</i>-formylkynurenine を産生するヘム含有酵素 indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO1) と tryptophane 2,3-dioxygenase (TDO) が存在するため、これらの酵素の阻害剤はがん免疫療法剤として期待される。先行研究において、exiguanine A 骨格を持つ化合物が IDO1 阻害活性を有すると判明した。そのため本研究では、その類似構造である pyrroloiminoquinone 骨格を持つ海洋性アルカロイド wakayin と tsitsikammamine をリード化合物とした誘導体の合成を検討した。誘導体 20 種を合成し、MTS アッセイで生細胞数を評価し、HPLC により tryptophan と kynurenine を分取した後、各重量を測定し、IDO1 および TDO 阻害率を求め活性を評価した。その結果、6 種に IDO1 阻害活性が見られた。中でも、pyrrol を持つ誘導体 5 と phenol を持つ誘導体 6 は低濃度域においても IDO1 阻害活性を示した。また、IDO1 阻害活性が見られた 6 種のうち 3 種で TDO 阻害活性が見られ、その中には誘導体 5 も含まれていた。誘導体 5, 6 を molegro virtual docker program でドッキングシミュレーションにより解析した。誘導体 5 は Ts 基が IDO1 の SER167 と TYR126 に水素結合し、2 つの carbonyl 基のうち一つは BBJ と HQS の hydroxylamine と並列していることが示唆された。誘導体 6 は、Ts 基が IDO1 の SER167 に水素結合し、五員環の一つは Fe の前に窒素原子がなくても、ヘムの中心上に配置されると示唆された。本研究で、wakayin と tsitsikammamine の誘導体 5, 6 が IDO1 阻害活性を有することが明らかとなった。本化合物の更なる構造最適化により、強力な IDO1 阻害剤の開発に貢献すると期待される。</p>	