

令和3年9月20日	発表者 里中 慧伊太
【Journal】 <i>Chem. Commun.</i> 2021 , 57, 395-398	
【Title】 Inhibition of immunosuppressive indoleamine 2,3-dioxygenase by targeting the heme and apo-form	
【Affiliation & Authors】 Indian Institute of Technology Guwahati, Indian Institute of Technology Guwahati, Universidad Catolica de Murcia Nirmalya Pradhan, Nasim Akhtar, Barnali Nath, Jorge Peña-García, Anjali Gupta, Horacio Pérez-Sánchez, Sachin Kumar and Debasis Manna	
【Abstract】 免疫調整酵素インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ 1 (IDO1) 活性の上昇は、免疫抑制に関連する様々な疾患に関与している。近年、細胞内の約 85%の IDO1 はヘムが遊離した状態 (apo-IDO1) であり、遊離ヘムの過剰な増加や apo-IDO1 との再結合はがん細胞の増殖を促進すると明らかになった。本研究では、apo-IDO1 と遊離ヘムの両方を標的とした IDO1 阻害剤を合成し、そのメカニズムを調査した。 Quinine がキノリン部位を介して遊離ヘムと結合したことに着目し、apo-IDO1 に結合する quinine 誘導体を合成した。HPLC を用いた IDO1 阻害アッセイで IDO1 により産生される kynurenine の産生量を評価した結果、スルホニルウレア基を持つ quinine 誘導体 (Q4g)、スルホンアミド基を持つ quinine 誘導体 (Q5a , Q5b) が強い IDO1 阻害活性を示した。一方、3 化合物はハムスター腎由来 BHK-21 細胞とヒト子宮頸癌由来 HeLa 細胞に対し弱い毒性を示した。IDO1 に各化合物を添加し、ヘム補因子とヘム前駆体プロトポルフィリン IX (PpIX) の相互作用による PpIX の蛍光の消失を評価した。その結果、それぞれの条件で PpIX の消失が見られ、各化合物を介して IDO1 からヘム補因子が放出されたことが示唆された。表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いた結合解析により、3 化合物は apo-IDO1 に強く結合することが示された。さらに、GROMACS 2016 を用いた分子動力学シミュレーションにより、疎水性相互作用および水素結合が apo-IDO1 タンパク質と quinine 誘導体に存在することが推測された。DFT 計算により、3 化合物はキノリン部位を介してヘムと相互作用すると推測された。計算結果を踏まえ、各化合物添加時のヘミンのヘム鉄による PpIX の蛍光の消失を評価した結果、各化合物とヘム鉄の相互作用が示唆され、過剰に生産された遊離ヘムに各化合物が結合すると示唆された。 本実験では、apo-IDO1 と遊離ヘムを標的にした IDO1 阻害の研究のため、quinine 誘導体を合成した。中でも Q4g , Q5a , Q5b の 3 種が強い IDO1 阻害活性を示した。これらの化合物は apo-IDO1 とヘム補酵素の両方に結合し、IDO1 を阻害することが示唆された。この新しいメカニズムは既知の IDO1 阻害剤にはない apo-IDO1 と遊離ヘムに対するアプローチであり、より優れた IDO1 阻害活性を示す阻害剤の設計に寄与すると期待される。	