

令和 4年7月20日	発表者 長谷部友花
<p>【Journal】 <i>ChemBioChem</i> 2021, 22, 516 –522.</p>	
<p>【Title】 Characterization of Apo-Form Selective Inhibition of Indoleamine 2,3-Dioxygenase</p>	
<p>【Affiliation & Authors】 Drug Design and Selection, GlaxoSmithKline Rodrigo F. Ortiz-Meoz,*Liping Wang,Rosalie Matico, Sabrina Bedard, Robert Midgett, Cunyu Zhang, Makda Mebrahtu, Jeffrey Guss, Rachel Totoritis, Thomas Consler, Nino Campobasso, David Taylor, Tia Lewis, Kurt Weaver, John Seal, Lisa Shewchuk, Alan Rendina, and Guofeng Zhang</p>	
<p>【Abstract】 Indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1) は kynurenine (KYN) 産生の律速酵素であり、免疫寛容に関与していることから、抗がん剤などの標的として着目されている。他グループの先行研究において、ヘムと競合する apo-IDO1 結合型阻害剤 GSK5628 が見出された。本研究では、GSK5628 の阻害機構を明らかにした。</p> <p>はじめに、本化合物の IDO1 阻害活性を評価した。その結果、37 °C, 120 min の条件で阻害活性を示した。これは一定の温度以上でヘムと holo-IDO1 の結合が弱くなることが原因であり、apo-IDO1 に移行後に本化合物がヘムと競合阻害すると示唆された。また、ヘムに由来する 405 nm (ソーレー帯) の吸収をマイクロプレートリーダーで測定した。本化合物で処理した IDO1 ではソーレー帯の吸収は減少しており、ヘムの遊離が示された。次に細胞内での本化合物の可逆性を評価するため、Hela 細胞を GSK5628 または epacadstat で処理し、洗浄後 KYN 産生量を測定した。洗浄前は両阻害剤で強い阻害活性が見られたが、洗浄後は epacadostat では阻害活性が見られなくなった。一方、GSK5628 では阻害活性が保持された。同様の結果は他の研究でも示されており、GSK5628 が IDO1 の遺伝子に影響を与え、IDO1 ヘム複合形成が抑制されていると示唆された。本化合物でも抑制されているのか IDO1 のフォームを確認するために、GSK5628 もしくは epacadostat 処理後に洗浄を経た細胞に、蛍光プローブを処理した際の蛍光強度を評価した。その結果、epacadstat を処理した細胞では高い蛍光強度が示されたが、GSK5628 を処理した細胞では蛍光強度の減少が観察された。以上の結果より、GSK5628 は apo-IDO1 阻害後、ヘムの再結合を制限し、活性型 holo-IDO1 への移行を抑制することで KYN 産生を阻害すると示唆された。</p> <p>GSK5628 は他の apo-IDO1 阻害剤とは異なる長期的な阻害が見られることから、より効果的ながん治療薬としての応用が期待されている。</p>	