

令和4年7月2日	発表者 町田 沙穂
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2021 , 52, 128373-128377.	
【Title】 Discovery of novel IDO1 inhibitors targeting the protein's apo form through scaffold hopping from holo-IDO1 inhibitor	
【Affiliation & Authors】 Jiangsu Key Laboratory of Drug Design and Optimization, Department of Medicinal Chemistry, China Pharmaceutical University. Yunze Wu, Qizhu Duan, Yi Zou, Qihua Zhu*, Yungen Xu*.	
【Abstract】 キヌレニン経路は免疫寛容に関与する経路であり、活性化されることで Trp の枯渇と kynurenine の蓄積を惹起し、免疫細胞によるがん細胞の排除を妨げる。Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) は Trp から <i>N</i> -formyl-kynurenine へ異化し、がん免疫寛容において重要な役割を担っていることから、がん免疫療法の有望な標的として認識されている。 筆者らは ligand-based design 法により、既知の holo-IDO1 阻害剤である epacadostat の直鎖アルキル鎖を尿素に置換した新規化合物 1 は IDO1 阻害活性 ($IC_{50} = 127 \mu M$) を示した。しかし、oxadiazole 環の存在により PSA 値が 124.67 と高くなった。そこで、PSA 値を改善するため scaffold hopping 法により oxadiazole 環を <i>N,N</i> -diisobutylaniline に置換した化合物 I-1 (PSA: 88.99) を設計した。しかしながら、化合物 I-1 は室温でインキュベートした IDO1 酵素アッセイでは不活性であった。一方、HeLa 細胞を用いたアッセイでは、kynurenine 産生抑制活性 ($IC_{50} = 2.61 \mu M$) を示した。これらと同様な結果が apo-IDO1 阻害剤でいくつか報告されていた。よって化合物 I-1 は apo-IDO1 阻害剤であると類推し、活性評価前に遺伝子組み換え IDO1 と I-1 を、37°C でプレインキュベートしたところ、IDO1 酵素アッセイにおいて活性 ($IC_{50} = 2.9 \mu M$) を示した。したがって、化合物 I-1 はヘムを置換して apo-IDO1 に結合する可能性が高まった。化合物 I-1 を構造最適化したところ尿素のアルキル鎖をクロロベンゼンに置換した化合物 I-4 が HeLa 細胞を用いた IDO1 阻害アッセイでは $IC_{50} = 0.44 \mu M$ の活性を示した。また、化合物 I-1 のオキシム部分を <i>p</i> -toluene、尿素部分を pyrimidine に置換した化合物 I-9 は HeLa 細胞を用いた IDO1 阻害アッセイで強い活性 ($IC_{50} = 0.44 \mu M$) を示した。そこで化合物 I-9 と apo-IDO1 との docking study したところ、 <i>N</i> -hydroxyamidine 基は Ser263 および His346 と水を介した水素結合、 <i>N,N</i> -diisobutylaniline 基は Phe-163 と π 相互作用を形成することが示唆された。また、 I-4 と IDO1 は、Soret 帯強度を時間依存的に減少させた。以上の結果から apo-IDO1 に結合することがさらに証明された（紫外線可視光 IDO1 結合試験）。 以上より、holo-IDO1 阻害剤を設計していたところ、予想に反して中程度の酵素活性および細胞活性を有する新規 apo-IDO1 阻害剤を見出した。この apo-IDO1 阻害剤は今後の設計・開発への参考となるものである。	