

インドメタシン誘導体のIDO阻害活性

白谷沙羅¹、小幡 徹¹、郡司(水上) 茜¹、有澤光弘²、周東 智³、田中基裕¹

¹愛知学院大学 薬学部 生体有機化学講座、²大阪大学 大学院 薬学研究科、
³北海道大学大学院 薬学研究科

【概要】

2018年3月、石川県金沢市、もてなしドーム地下イベント広場、石川県立音楽堂他9会場で開催された「日本薬学会 第138年会(金沢)」に参加し、以下の研究内容をポスター発表した。

【背景】

インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)はヒトの肺や小腸、胎盤など多くの組織に分布し、インターフェロン- γ などの炎症性サイトカインによって誘導され、トリプトファン(Trp)代謝の大部分を占めるキヌレニン経路の初期段階を触媒するTrp分解酵素である。IDOによるTrpの枯渇やTrp代謝物が生成されると、制御性T細胞が誘導されて免疫抑制作用の成立に関与する。その結果、腫瘍形成や神経障害が引き起こされるため、がんやアルツハイマー病、敗血症、老人性白内障などの様々な疾患に関与する。近年、IDO阻害はがん免疫療法の一つとして注目されており、インドール骨格を有するものがIDO阻害剤として存在する。そこで、インドール骨格を有するインドメタシンおよびインドメタシン誘導体のIDO阻害活性についてスクリーニングし、新たなIDO阻害剤となりうるか検討した。

【方法】

0.2 μg の rhIDO によって 0.1 μmol の L-Trp から生成される L-キヌレニンを定量的にジメチルアミノベンズアルデヒドと反応させて誘導化を行い、生成した黄色の誘導体を 450 nm で測定した。IDO 阻害剤または種々のインドール化合物をこの反応系に添加し、阻害率を求めた。

【結果】

インドメタシンおよび既存のIDO阻害剤の0.5

mM における IDO 阻害率についてはセレコキシブを除く IDO 阻害剤の IDO 阻害率が 30 %程度だったのに対して、インドメタシンは 79.0 %であった。インドメタシンの構造の中に IDO を阻害する部分があるのではないかと考え、インドメタシンの基本構造であるインドールやインドール骨格にアルキルカルボン酸やアルコールを有する化合物、1位の窒素に置換基のついた化合物、置換基が複数ついた化合物など様々な化合物の IDO 阻害率について調べた。その結果、アセメタシンが 82.1 %、オンクラシン 1 が 72.2 %であった。一方で、インドールやインドール骨格 3位にアルキルカルボン酸を有する化合物、アルコールを有する化合物には特に IDO 活性阻害は見られなかった。インドメタシンを含む 27 種のインドメタシン誘導体の IDO に対する IC₅₀ 値について調べた。インドメタシンの IDO に対する IC₅₀ 値は 0.198 mM であった。インドメタシンを除く 26 種類のうち 18 種類のインドメタシン誘導体でインドメタシンよりも強い IDO 活性阻害を示した。IC₅₀ 値が 0.1 mM 以下のより強い IDO 活性阻害を示したインドメタシン誘導体は 11 種類あった。インドメタシン誘導体の 3位にアルキルカルボン酸を持つ化合物に IDO 活性阻害が見られ、その炭素数が多いほど IDO 活性阻害が強い傾向にあった。一方で、インドメタシン誘導体の 3位にアルキルカルボン酸以外の置換基がついている化合物では弱い IDO 活性阻害を示した。このような傾向は先に述べたインドール骨格を持つ誘導体でも同じ傾向が認められた。

【考察】

インドメタシンは、現在注目されているニメスリドなどの IDO 阻害剤に比べて強い IDO 阻害活性を示した。インドールにアルキルカルボン酸や、

アルコールを有する化合物などでは特に強いIDO阻害活性は見られなかった。単純なインドール骨格のみではIDOを阻害できないことが示された。インドメタシン誘導体の3位にアルキルカルボン酸を有することがIDO活性阻害を持つ条件の一つとして考えられた。これらの知見を基により高いIDO活性阻害を持つインドール化合物およびインドメタシン誘導体の創薬につなげていきたい。

【感想】

学会に参加させていただき、様々な分野の研究に触れることができ、大変勉強になりました。また、自分の研究についてプレゼンテーションをし、質問や助言などを頂き、貴重な経験ができました。最後になりますが、援助していただいた愛知学院大学薬学会に御礼申し上げます。