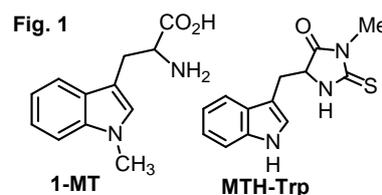


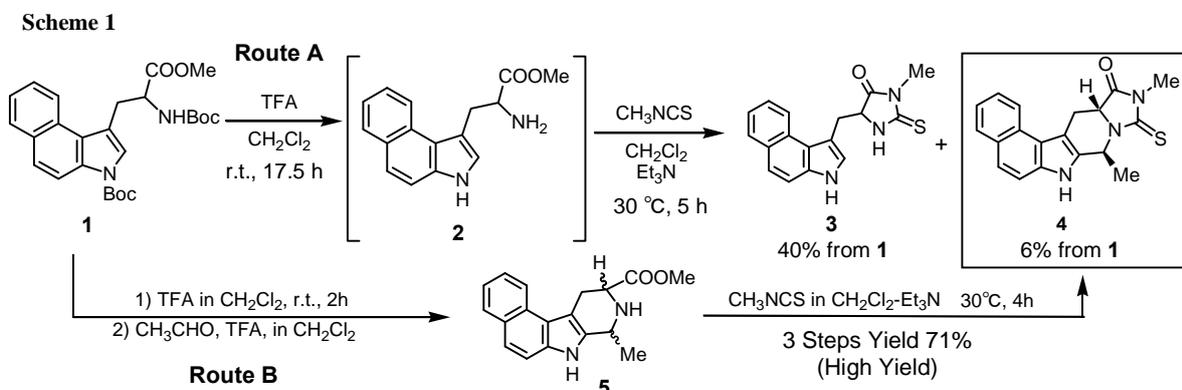
Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO)阻害剤の開発 Part 2¹⁾

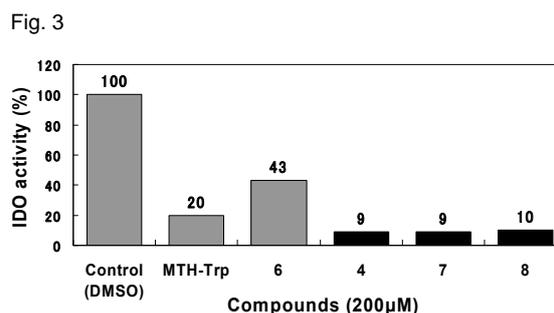
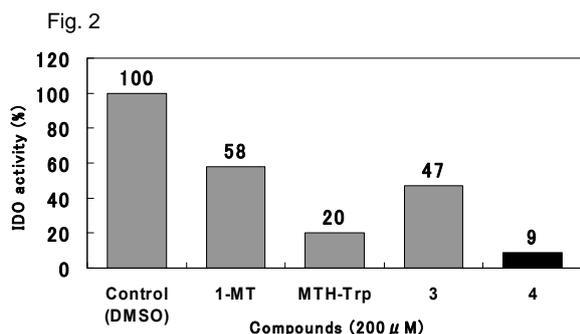
(東邦大学・薬学部) ○横山祐作、堤勝彦、鈴木貴文、奥野洋明
(国立長寿医療センター) 滝川 修、秋元秀俊²⁾

【背景】 Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) は Tryptophan を N-Formylkynurenine へ代謝する酸素添加酵素である。IDO は制御性 T 細胞の誘導など免疫抑制作用(免疫寛容)の成立において重要な役割を果たしており、その作用機序は局所的 Tryptophan 枯渇とその代謝産物(キヌレニンなど)による。最近多様な予後不良性癌に IDO の高発現が認められ、癌はその免疫抑制作用を巧みに利用して宿主の免疫監視機構を回避しつつ増殖していることが示された。また、アルツハイマー病脳において IDO 誘導と神経毒キノリン酸の異常産生が見出され、神経細胞死への関与が疑われている。加えて、IDO が産生するキヌレニン代謝産物は水晶体蛋白を加齢に伴い不可逆的に修飾することが明らかにされ、老人性白内障への関与が示唆されている。以上から、IDO 阻害剤は、これらの疾患に対す新規の治療薬となることが期待される。これまでに、IDO 阻害薬としては、1-Methyltryptophan (1-MT)が知られていたが、最近、最も強い阻害活性を有するものとして、Methylthiohydantointryptophan (MTH-Trp)が報告された³⁾ (Fig.1)。我々は、Benztryptophan 骨格を有する新たな IDO 阻害活性を有する物質の探索研究を行ってきたが、¹⁾ 今回、MTH-Trp よりも強い阻害活性を有する化合物を見出したので報告したい。

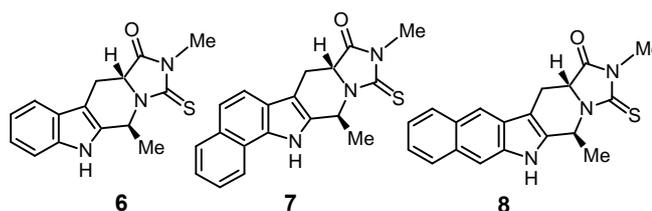


【結果と考察】 MTH-Trp より強い活性を有することを期待して、MTH-Benz[e]tryptophan (**3**) の合成を **1** より 2 行程で行った(Scheme 1, Route A)。残念ながら、この化合物は MTH-Trp より強い活性を示さなかった(Fig. 2)。しかし、驚くべきことに、この合成の過程で少量 (6%) 得られた副生成物 (**4**)は、MTH-Trp よりも強い阻害活性を示し、これまで知られている最も強い IDO 阻害剤であることが判明した。構造は、各種スペクトルより 5 環性のβ-Carboline 誘導体 (**4**) であると推定し、別途合成法によってその構造を確立した。すなわち、同じ出発物質(**1**)から 3 行程、総収率 71% で **4** を得ることに成功した(Scheme 1, Route B)。





この様にして得られた **4** は、各種スペクトル、阻害活性ともに副生成物として得られた **4** と全く同一であった。さらに、この合成ルートにより類似体 **6**, **7**, **8** の合成も行ない、その阻害活性を測定した。



その結果、Tryptophan 誘導体 **6** には、それ程強い活性はなかったが、Benz[*f*]-, Benz[*g*]tryptophan 誘導体 **7**, **8** には、**4** と同様に強い活性が見られた (Fig.3)。Benztryptophan 誘導体 (**4**, **7**, **8**) の方が Tryptophan 誘導体 (**6**) よりも強い活性が見られたことは、構造活性相関の観点から興味を持たれる。発表では、Route A による副生成物(**4**)の生成機構にも言及する予定である。

【References and Notes】 1) 横山等、第 25 回メディシナルケミストリーシンポジウム要旨集 p. 108-109, 2006 (名古屋). 2) 現在の所属 北大・院・医. 3) A. J. Mullar, *et. al.*, *Nature Medicine* **2005**, *11*, 312-319.

Development of Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) Inhibitor Part 2

○Yuusaku Ykoyama,¹ Katsuhiko Tsutsumi¹, Takafumi Suzuki, Hidetoshi Akimoto^{2*},
Osamu Takikawa², Hiroaki Okuno¹

1. School of Pharmaceutical Sciences of Toho University

2. National Institute for Longevity Sciences

Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) catalyzes the degradation of tryptophan along the kynurenine pathway. IDO is strongly induced in Alzheimer's disease brain and by many human tumors in order to escape immune detection. Therefore, a development of potent IDO inhibitors as lead compounds should be anticipated in medicinal chemistry. We found a potent IDO inhibitor (**4**) that was obtained as a by-product during the synthesis of N-methylthiohydantoinbenz[*e*]tryptophan (**3**). The structure was confirmed by alternative synthesis from **1**. Other benzo-derivatives (**7**, **8**) that were synthesized by alternative routes, also showed potent IDO inhibitory activity.

* Present affiliation; Graduate School of Medicine, Hokkaido University