

令和 3 年 6 月 26 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02559

研究課題名(和文) ID0/TDO二重阻害に基づく新規がん免疫治療薬の開発に向けた創薬基盤研究

研究課題名(英文) Basic research for development of ID0/TDO dual inhibitors as new immuno-oncology drugs

研究代表者

浅井 章良 (Asai, Akira)

静岡県立大学・薬学研究院・教授

研究者番号：60381737

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：抗PD-1抗体など免疫チェックポイント阻害薬の腫瘍微小環境における作用を妨げる要因のひとつとして、トリプトファン代謝酵素IDOとTDOを中心とするキヌレニン経路による免疫寛容が注目されている。研究代表者らは、これまでに独自の細胞系アッセイ系によって複数の阻害化合物を発見してきた。本研究ではIDOとTDOを標的とした創薬基盤の構築を目的として、IDO1/TDO二重阻害作用を有するS-ベンジルチオウレア誘導体の活性向上を達成し、作用機序解析に基づくドッキングモデルを構築し化合物デザインに活用した。IDO1/TDO二重阻害化合物の機能と有用性を検証するためのアッセイ系など創薬基盤技術を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍の免疫寛容におけるIDO1やTDOの重要性は多く報告されているが、その制御や機序は十分に理解されていない。本研究ではS-ベンジルチオウレア誘導体をリード化合物として、活性向上だけでなくIDO1選択的、TDO選択的、IDO1/TDO二重阻害化合物をデザイン・合成し分けることに成功した。これらの化合物は医薬品開発のためのシーズとしてだけでなく、IDO1やTDOの機序解明のためのツールとして有用である。さらにドッキングモデルやMD計算を活用したアプローチや腫瘍微小環境を再構築した各種評価システムなどは、いずれもIDOやTDOを標的とした新たな免疫療法開発を目指した創薬基盤技術として意義がある。

研究成果の概要(英文)：Recently the remarkable clinical benefits of immune checkpoint inhibitors (ICI) have been demonstrated in subgroups of cancer patients. However, there are still many non-responders who are resistant to ICI therapy. The kynurenine pathway driven by tryptophan metabolizing enzymes such as IDO and TDO are thought to be important for one of the resistance mechanisms of ICIs. We have identified various small molecule inhibitors of those enzymes so far. In this study, we designed and synthesized novel S-benzyl thiourea derivatives as the IDO1/TDO dual inhibitors with corroborating support by the molecular docking models. Furthermore, we demonstrated superior effect of the dual inhibitors on kynurenine production using in vitro reconstitution assay system for the tumor microenvironment expressing both IDO1 and TDO. In the syngeneic mouse model, the dual inhibitors delayed tumor progression in a lymphocyte-dependent manner.

研究分野：創薬科学

キーワード：抗がん剤 トリプトファン キヌレニン IDO TDO 腫瘍微小環境 がん免疫療法

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、抗 PD-1 抗体 (Nivolumab、Pembrolizumab) や抗 CTLA-4 抗体 (Ipilimumab) など免疫チェックポイント阻害薬が臨床で目覚ましい成績を挙げており、がんの免疫逃避機構を標的とする治療戦略に大きな期待が集まっている。しかしながら、これら免疫チェックポイント阻害薬の優れた効果は一部の患者セグメントに限定されているため、ノンレスポnder者に対しても効果が期待できる併用薬の開発が切望されている。がんの免疫逃避機構の重要な責任分子のひとつとして、インドールアミン酸素添加酵素 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) が注目されている (1, 2)。1950 年代に早石修らによって発見されたこの酵素は、トリプトファンの酸化開裂を触媒するヘム含有二原子酸素添加酵素である。IDO1 はヒトの大腸、胎盤、肺などの組織で発現しており生体内におけるトリプトファン代謝の主要経路であるキヌレニン経路の初期反応を担う律速酵素である。多くのがん組織で高発現しており、IDO1 によるトリプトファンの低下とキヌレニンの増加が、腫瘍組織において T 細胞や NK 細胞の機能低下を惹起する。実際に B. Van den Eynde らは、トリプトファン誘導体で IDO1 の酵素活性を阻害することにより、腫瘍増殖を抑制できることをマウスモデルで検証した (3)。またその後、J. Allison らは、IDO1 ノックアウトマウスでは抗 CTLA4 抗体や抗 PD-1 抗体による抗腫瘍効果が、野生型マウスに比較して高いことを明らかとした (4)。このことは免疫チェックポイント阻害抗体と IDO1 阻害剤との併用効果の可能性を強く示唆するものである。これまでに多くの IDO1 阻害化合物が報告されてきたが、最初に臨床試験に進んだ Indoximod (1-methyl-D-tryptophan) は、IDO1 には直接作用しないため IDO パスウェイ阻害薬としての臨床試験が行われている。また IDO1 の酵素活性を直接阻害する化合物としては、Epacadstat や Navoximod などの臨床試験が進められている (1)。しかしその後、同様の酵素活性を有するトリプトファン酸素添加酵素 (tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO) も脳腫瘍や乳がんなどで恒常的に発現しており、IDO1 同様にキヌレニン産生を介した免疫逃避機構に関与していることが明らかとなってきた (5)。したがって、がん種によっては IDO1 を特異的に阻害しても、腫瘍組織内で TDO が発現している場合には十分な抗腫瘍効果が発揮されないことが容易に予想される (6)。また IDO1 特異的阻害剤長期使用による獲得耐性のメカニズムとしての TDO 発現も想定される。よって先行薬である IDO1 特異的阻害剤の抗腫瘍効果を凌駕する活性、および幅広いがん種に対する有効性を期待した場合、IDO1/TDO 二重阻害剤の開発とその作用の科学的な裏付けは極めて重要な課題である。

2. 研究の目的

研究代表者らは独自の細胞アッセイ系を用いることにより、これまでに複数の IDO1 阻害化合物を見出してきた (7-9)。さらに IDO1 選択的阻害活性を有する S-ベンジルチオウレア誘導体の中から IDO1 だけでなく TDO も阻害する二重阻害化合物を発見した。よって本研究課題では、これまでに前例のないチオウレア誘導体の IDO1/TDO 二重阻害を指標とした構造最適化を通して、両酵素に対する二重阻害の機構と新規がん免疫療法としての科学的根拠を明らかにすることによって、新しいがん免疫治療薬開発のための創薬基盤の構築を目的とした。

3. 研究の方法

本リード化合物の二重阻害活性には二つのチオウレアがオルト位に位置することが必須であるため、相対位置をオルトに固定し構造変換を行った (Figure 1)。のフェニル基の修飾では、フェニル基への各種ハロゲンやアルキル基の導入、またフェニル基を他の生物学的等価体へ変換した。チオウレア部変換では、窒素原子へのアルキル基の導入やトリアジン等への環化、さらにアミドやエステルへの変換も検討した。これらチオウレア誘導体の IDO1/TDO 阻害活性や細胞傷害作用等は、酵素アッセイ、細胞系アッセイにて評価し、重要化合物については ADME プロ

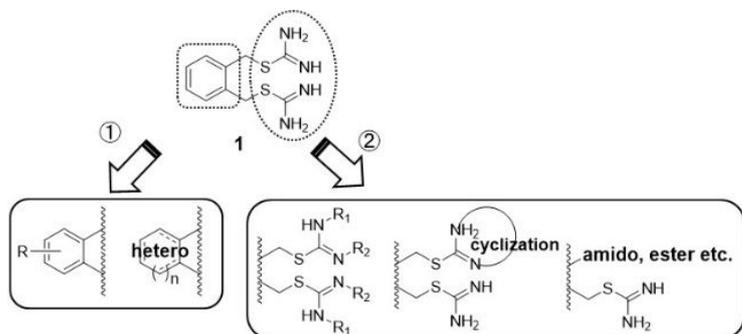


Figure 1. Strategy for structure optimization from lead compound 1.

ファイルを取得しながら、次の化合物デザインにフィードバックした。IDO1 については、複数の化合物との共結晶構造が明らかとなっている (10)。一方、TDO に関しては、基質/代謝産物との共結晶解析が報告されている (11)。これらの共結晶構造を活用し、統合計算化学システム MOE を用いたドッキングシミュレーションを実施し、誘導体の SAR 情報をインシリコ複合体モデリングの最適化に活用した。

組換え DNA 実験は、「カルタヘナ議定書」及び関連する国内法を遵守し、静岡県立大学組換え DNA 実験安全委員会の承認の下で実施した。動物実験はすべて、静岡県立大学および長崎大学での「動物実験に関する指針」に従い、運営委員会の承認を得て行った。酵素反応速度論的解析な

どセルフリー系アッセイでは、組換 IDO1 と組換 TDO を用いた。またヘミンとアポ体を用いた再構成系ではヘム合成阻害剤存在下での IFN- 刺激後の A431 細胞抽出液を用いた。TDO を恒常的に発現するヒト脳腫瘍細胞株 A172 細胞は、サイトカイン刺激によって IDO1 を誘導する。よって IDO1 と TDO の両酵素を発現する状態を培養細胞系で再構成し、キヌレニン産生阻害、NK 細胞活性化などの化合物評価に用いた。動物実験で、6~8 週齢の雌性 BALB/c マウスまたは BALB/cSlc-nu/nu は日本 SLC から購入し、静岡県立大学および長崎大学の SPF 動物飼育室にて飼育した。Day 0 において、雌 BALB/c マウス (1 群 6 匹) に マウス大腸がん細胞株 CT26 細胞などの懸濁液を両後背部に皮内投与した。移植後所定の日数を経て試験化合物を経口投与し腫瘍体積を継続的に測定した。

4. 研究成果

1) 複合体構造モデリングを活用した構造最適化研究

IDO1/TDO 二重阻害に係わる構造活性相関の把握と活性増強を目的として、リード化合物 1 にあるフェニル基への置換基導入、チオウレア部位へのアリール基導入またはトリアジン環化を検討した。さらにチオウレアをアミドやエステルに変換した誘導体も合成した。種々の誘導体を合成した結果、化合物 1 に比べ酵素阻害活性が IDO1/TDO 共に 10 倍以上向上し構造的に多様性のある 4 つのタイプの阻害化合物群 (チオウレアタイプ A、B、トリアジンタイプ C、アミドタイプ D) を見出し、さらに IDO1 選択的、TDO 選択的、IDO1/TDO 二重阻害化合物を各々合成することに成功した (12)。チオウレアタイプとトリアジンタイプについてはシトクロム 450 阻害、肝ミクロソーム代謝、PAMPA 等の *in vitro* ADME 解析を実施しそれぞれのタイプの特徴を把握した。さらに、これまでに合成した誘導体の構造活性相関情報と MOE を活用して、インシリコデザインによる構造最適化研究を行った。MOE によるドッキング解析では、化合物 1 のフェニル環は両タンパク質のヘムの疎水性空間に位置し、チオウレア基の NH は、ヘムのプロピオン酸と水素結合を形成する。IDO1 との相互作用において、2 つのチオウレア基の NH は、それぞれ Ser263 および Ser167 との水素結合に関与しており、TDO との相互作用では Ser155 および Glu80 と水素結合を形成することが示唆された (Figure 2)。これに対して IDO1 と Epcadstat の共結晶構造から、化合物のヒドロキシルアミノ部分の水酸基が IDO1 ヘム鉄とイオン結合し、このことが高活性に寄与していると考察した。そこで、我々のリード化合物にあるチオウレア基の片方の窒素原子に水酸基を導入した化合物を新たに合成した。また別のデザインとして、IDO1 疎水性空間に存在するシステイン残基の硫黄原子に着目し、不可逆的な結合による阻害活性向上を意図した誘導体フ

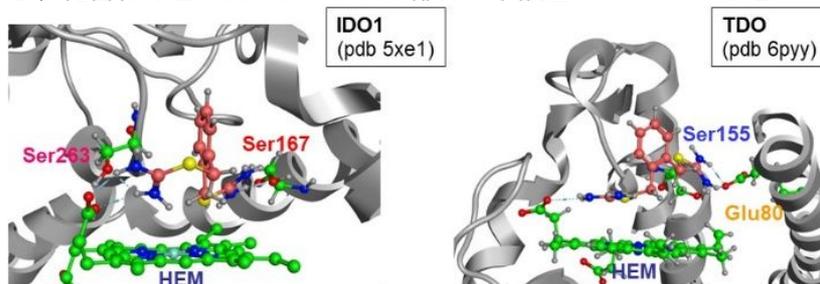


Figure 2. Molecular docking analysis of compound 1 with IDO1 and TDO.

エニル環へのアクリロイル基導入化合物を新たに合成したが、これらの化合物では IDO1/TDO 共に酵素阻害活性の向上には繋がらなかった。導入した官能基による立体障害、また MOE を用いたドッキング計算ではヘム鉄との相互作用解析が不十分と考察した。そこで化合物とヘム鉄の相互作用をより詳細に解析するため MCPB.py を用いて MD 解析を行った。具体的にはアミドタイプの誘導体について MD 計算を活用したドッキング解析を行った。アミド誘導体の中にはフェニル環への Br 基の置換位置が異なるだけで IDO1/TDO 二重阻害 (5 位置換体)、TDO 選択的阻害 (4 位置換体) と興味深い構造活性相関が確認できている。IDO1 酵素アッセイでは 5 位置換体の IC_{50} 値が $0.47 \mu\text{M}$ 、4 位置換体の IC_{50} 値が $>10 \mu\text{M}$ と明らかな活性の違いがあるが、MOE によるドッキングでは両化合物とも IDO1 に対する結合自由エネルギーに大きな違いは確認できなかった。MD 解析の結果、5 位置換体は、 -37 kcal/mol 、4 位置換体は -22 kcal/mol であり、酵素アッセイ結果を支持するドッキングポーズを得ることが出来た。そのドッキングポーズは、ヘム上の疎水性空間に誘導体のフェニル基がはまり込むのは MOE と同様であるものの置換基の空間配置が異なっており、特にチオウレア基についてはヘム側鎖プロピオン酸ではなく、IDO1 側鎖アミノ酸残基との水素結合が確認された。これらの結果は、MOE によるドッキング解析だけでなく MD 計算を活用することにより新たなデザインが可能であることを示している。また、これまで合成した誘導体の中で酵素・細胞系の評価で高活性を示した IDO1/TDO 二重阻害化合物について、さらなる薬効評価用サンプルとして、チオウレアタイプ、トリアジンタイプをグラム単位で中量合成し株式会社キャンパス (研究協力機関) において CT26 移植マウスを用いてプラチナ製剤 (L-OHP) 併用による薬効評価を行った。その結果、評価したほとんどの化合物が併用効果において化合物 1 と比較して強い抗腫瘍効果を示した (12)。

2) IDO1/TDO 二重阻害化合物の機能解析

IDO1/TDO 二重阻害作用を有するリード化合物 1 を用いてその阻害様式を把握する目的で組換ヒト IDO1 および組換ヒト TDO を用いて酵素反応速度論的解析を実施した。ラインウィーバー・

パークプロットによる詳細な解析の結果、本化合物は TD0 に対して基質競合的に阻害したが、IDO1 に対しては基質競合型とは異なり非競合様の阻害様式を示した。よって化合物 1 は両酵素に対して異なる阻害様式を示すことが明らかとなった。TD0 については基質競合型を示すことは、トリプトファンとの重ね合わせによるドッキングモデル解析から支持されたが、IDO1 については現状のドッキングモデルでの説明は困難であった。今後 MD 計算を含めたさらなる解析が必要と考えている。さらに IDO1 については、ヘムを除去したアポタンパクとそれにヘミンを添加したホロタンパクに対する化合物の阻害活性強度を比較検討した。ヘムと競合することが知られている BMS-986205 はアポ体への作用がより強く (13) またトリプトファンに対して競合的に作用する Epacadostat はアポ体とホロ体に対して同等の阻害活性を示した (Figure 3)。本条件にて化合物 1 及びその誘導体は、アポ体とホロ体に対して同等の阻害活性を示したことから、ヘムと競合するタイプではないことを明らかとした。

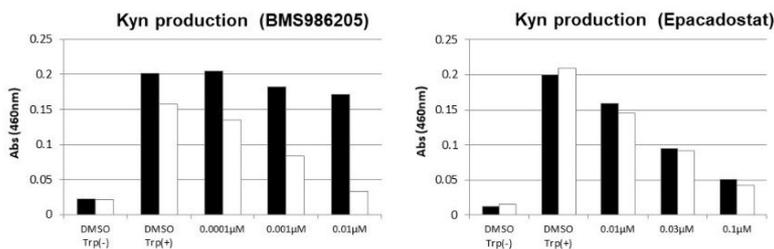


Figure 3. Effect of IDO1 inhibitors on the reconstituted enzymes. IDO1 protein was treated with inhibitors before (black bars) or after (white bar) reconstitution with apo-protein and hemin.

探索のための HTS 系を構築してきた。本研究では、TD0 の恒常的発現は MEK/ERK パスウェイに依存すること、さらに A172 が IFN- 刺激によって、TD0 の発現に影響することなく IDO1 の発現を誘導することなどを明らかとしてきた。本株を IDO1/TD0 二重阻害化合物の評価に用いた結果、IDO1 特異的阻害剤である Epacadostat や TD0 特異的阻害剤 680C91 ではいずれも十分なキヌレン産生阻害を示さなかったが、化合物 1 では顕著なキヌレン産生阻害を示した。またこのときに IDO1 や TD0 の発現レベルには変化を与えなかったことから、酵素アッセイ系だけでなく細胞

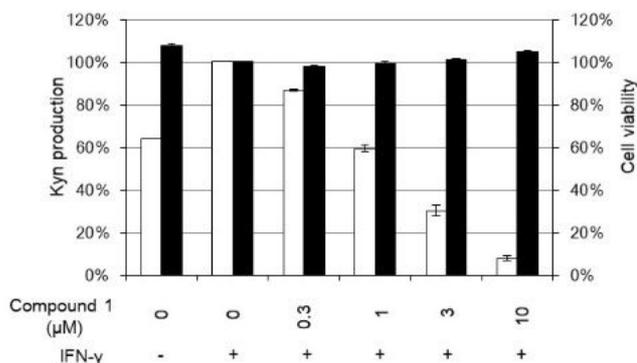


Figure 4. Effect of compound 1 on Kyn production in A172 cells expressing both IDO1 and TD0 [Kyn production % (white bars) and Cell viability % (black bars)].

系においても二重阻害作用を示すことを明らかとした (Figure 4)。さらにこれら実験における条件培地を用いて NK-92MI 細胞に対する作用を検討した。NK-92MI 細胞にキヌレンを添加した場合、細胞増殖およびパーフォリンとグランザイム B の産生低下に伴う細胞障害活性の低下が確認された。化合物 1 で処理した条件培地を用いた場合には、コントロールや IDO1/TD0 特異的阻害剤処理に比べて NK-92MI 細胞の増殖が回復し、さらに HeLa 細胞に対する細胞障害活性が増強した。これらの NK 細胞などの自然免疫系への作用はその後のエフェクター T 細胞の活性化に繋がることが期待される。

誘導体の中から in vitro の薬効と ADME 評価の結果から有望な化合物を選定し、上述した既存薬との併用効果とは別に単剤での効果を指標に免疫系の関与を検討した。CT26 移植マウスの腫瘍内 CD45 陽性細胞の割合をフローサイトメトリーで定量したところ腫瘍移植後、腫瘍内 CD45 陽性細胞の割合が腫瘍移植後大きく変化する、すなわち移植後 7 日でピークを迎えその後大きく減少した。CT26 モデルの場合、投与時期が遅れると抗 PD-1 抗体に対して耐性になり、また制御性 T 細胞の除去に対して感受性であることから、免疫細胞の割合が低下した時期においては、制御性 T 細胞などの免疫チェックポイントとは独立した機構が働くと考えられる。そこで投与開始のタイミングを初期 (6 日目) と後期 (19 日目) に化合物を経口投与し抗腫瘍活性の比較を行った結果、単剤で腫瘍増殖抑制効果は初期の投与タイミングでのみ確認された。さらにヌードマウスを用いた評価において、当該化合物は初期投与であっても腫瘍増殖抑制効果を全く示さなかったことから、抗腫瘍活

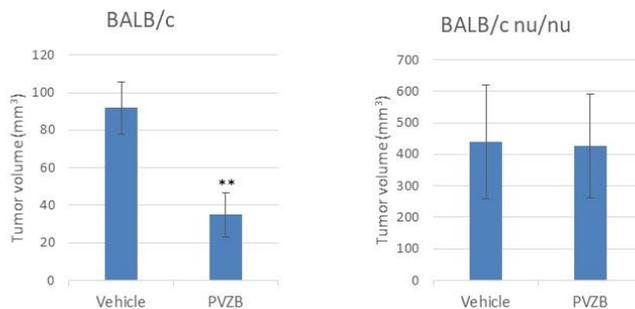


Figure 5. Effect of PVZB on CT26 colon carcinoma growth in wild-type or BALB/c nu/nu mice. The tumor bearing mice were treated orally once daily with either vehicle or PVZB at doses of 40 mg/kg in wild-type (left) or Balb/c nu/nu mice (right). Mean tumor volumes (mm³) ± SE (n = 6 mice per group) are shown. Data are statistically significant; **, P < 0.01, day 12, wild-type mice.

性にはT細胞の存在が必須であることも検証された (Figure 5)。このことは当該化合物が当初のコンセプト通り IDO1/TDO 阻害による免疫抑制解除作用が主作用であることを強く示唆している。また CT26 細胞および CMS5a 細胞にマウス TDO を強制発現することにより、それぞれ親株と比較して *in vivo* にて高い腫瘍増殖能を示す株の取得に成功している。本株はマウスへの移植後にも TDO の発現は維持されており、さらに移植後には腫瘍微小環境において IDO1 が誘導されることも確認できたことから、本株を用いたマウスモデルは IDO1/TDO 二重阻害化合物の機能解析に有用である。

以上、本研究により IDO1 と TDO の二重阻害化合物の作用機序を一部明らかとし、ドッキングモデルの予測性向上に繋がる知見を得ることができた。またチオウレア誘導体の活性向上のみならず、IDO1 選択的、TDO 選択的、IDO1/TDO 二重阻害化合物を各々デザインすることが可能となり、さらに *in vitro* から *in vivo* まで各種評価系を構築しその有用性を検証した。本研究課題で得られた成果は、IDO1/TDO によるキヌレニン経路を標的とした新たながん免疫治療薬創製のための堅牢な創薬基盤となることが期待される。

<参考文献>

- 1) Prendergast GC, Malachowski WP, DuHadaway JB, Muller AJ. Discovery of IDO1 Inhibitors: From Bench to Bedside. *Cancer Res.* 2017; 77: 6795-6811.
- 2) I Tang K, Wu YH, Song Y, Yu B. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors in clinical trials for cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol.* 2021; 14: 68.
- 3) Uyttenhove C, Pilotte L, Théate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N, Boon T, Van den Eynde BJ. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med.* 2003; 9: 1269-74.
- 4) Holmgaard RB, Zamarin D, Munn DH, Wolchok JD, Allison JP. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4. *J Exp Med.* 2013; 210: 1389-402.
- 5) Pilotte L, Larrieu P, Stroobant V, Colau D, Dolusic E, Frédérick R, De Plaen E, Uyttenhove C, Wouters J, Masereel B, Van den Eynde BJ. Reversal of tumoral immune resistance by inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109: 2497-2502.
- 6) Van den Eynde BJ, Baren N, Baurain J. Is there a clinical future for IDO1 inhibitors after the failure of epacadostat in melanoma? *Annu. Rev. Cancer Biol.* 2020; 4: 241-56.
- 7) Matsuno K, Takai K, Isaka Y, Unno Y, Sato M, Takikawa O, Asai A. S-benzylisothiourea derivatives as small-molecule inhibitors of indoleamine-2,3-dioxygenase. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010; 20: 5126-5129.
- 8) Nakano S, Takai K, Isaka Y, Takahashi S, Unno Y, Ogo N, Matsuno K, Takikawa O, Asai A. Identification of novel kynurenine production-inhibiting benzenesulfonamide derivatives in cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 419: 556-561.
- 9) Matsuno K, Yamazaki H, Isaka Y, Takai K, Unno Y, Ogo N, Ishikawa Y, Fujii S, Takikawa O, Asai A. Novel candesartan derivatives as indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors. *Med Chem Commun.* 2012; 3: 475-479.
- 10) Liu X., Zhang Y., Duan H., Luo Q., Liu W., Liang L., Wan H., Chang S., Hu J., Shi H. Inhibition Mechanism of Indoleamine 2, 3-Dioxygenase 1 (IDO1) by Amidoxime Derivatives and Its Revelation in Drug Design: Comparative Molecular Dynamics Simulations. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 6: 164.
- 11) Lewis-Ballester A, Forouhar F, Kim SM, Lew S, Wang Y, Karkashon S, Seetharaman J, Batabyal D, Chiang BY, Hussain M, Correia MA, Yeh SR, Tong L. Molecular basis for catalysis and substrate-mediated cellular stabilization of human tryptophan 2,3-dioxygenase. *Sci Rep.* 2016; 6: 35169.
- 12) Asai A., Ogo N., Muraoka D., Takikawa O., Kawabe T., Sato T. IDO/TDO inhibitor. WO/2019/078246
- 13) Nelp MT, Kates PA, Hunt JT, Newitt JA, Balog A, Maley D, Zhu X, Abell L, Allentoff A, Borzilleri R, Lewis HA, Lin Z, Seitz SP, Yan C, Groves JT. Immune-modulating enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase is effectively inhibited by targeting its apo-form. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115: 3249-3254.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Fukiko Nishisaka, Keisuke Taniguchi, Momomi Tsugane, Genya Hirata, Akimitsu Takagi, Naoyuki Asakawa, Akinobu Kurita, Hiroyuki Takahashi, Naohisa Ogo, Yoshiyuki Shishido, Akira Asai	4. 巻 111
2. 論文標題 Antitumor activity of a novel oral STAT3 inhibitor YHO-1701	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1774-1784
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14369	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tatsuya Koseki, Naoya Suehiro, Yoshiaki Masuda, Nao Miyoshi, Daisuke Muraoka, Naohisa Ogo, Akira Asai	4. 巻 42
2. 論文標題 Discovery of a new STAT3 inhibitor acting on the linker domain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 792-800
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b18-00992	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Masayoshi Yamane, Jun-ichi Sawada, Naohisa Ogo, Mai Ohba, Takayuki Ando, Akira Asai	4. 巻 519
2. 論文標題 Identification of benzo[d]pyrrolo[2,1-b]thiazole derivatives as CENP-E inhibitors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 505-511
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2019.09.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Jun-ichi Sawada, Hirosuke Ishii, Kenji Matsuno, Masayuki Sato, Yumiko Suzuki, Akira Asai	4. 巻 96
2. 論文標題 Selective inhibition of spindle microtubules by a tubulin-binding quinazoline derivative	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 609-618
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/mol.119.116624	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tadashi Ashizawa, Akira Iizuka, Chie Maeda, Emiko Tanaka, Ryota Kondou, Haruo Miyata, Takashi Sugino, Takuya Kawata, Shoichi Deguchi, Koichi Mitsuya, Nakamasa Hayashi, Akira Asai, Mamoru Ito, Ken Yamaguchi, Yasuto Akiyama	4. 巻 216
2. 論文標題 Impact of combination therapy with anti-PD-1 blockade and a STAT3 inhibitor on the tumor-infiltrating lymphocyte status	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Lett.	6. 最初と最後の頁 43-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.imlet.2019.10.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Muraoka Daisuke, Seo Naohiro, Hayashi Tae, Tahara Yoshiro, Fujii Keisuke, Tawara Isao, Miyahara Yoshihiro, Okamori Kana, Yagita Hideo, Imoto Seiya, Yamaguchi Rui, Komura Mitsuhiro, Miyano Satoru, Goto Masahiro, Sawada Shin-ichi, Asai Akira, Ikeda Hiroaki, Akiyoshi Kazunari, Harada Naozumi, Shiku Hiroshi	4. 巻 129
2. 論文標題 Antigen delivery targeted to tumor-associated macrophages overcomes tumor immune resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 1278 ~ 1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI97642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 GELAIN ARIANNA, MORI MATTEO, MENEGHETTI FIORELLA, PORTA FEDERICA, BASILE LIVIA, MARVERTI GAETANO, ASAI AKIRA, HYERACI MARIAFRANCESCA, GARCIA-ARGAEZ AIDA NELLY, VIA LISA DALLA, GUCCIONE SALVATORE, VILLA STEFANIA	4. 巻 39
2. 論文標題 Exploring the Biological Activity of a Library of 1,2,5-Oxadiazole Derivatives Endowed With Antiproliferative Activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 135 ~ 144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13089	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wu Liujie, Sadhukhan Ayan, Kobayashi Yuriko, Ogo Naohisa, Tokizawa Mutsutomo, Agrahari Raj Kishan, Ito Hiroki, Iuchi Satoshi, Kobayashi Masatomo, Asai Akira, Koyama Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Modeling of aluminum-induced malate secretion by pharmacological approach in Arabidopsis: involvement of lipid signaling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Botany	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jxb/erz179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Miwa, Sasaki Tomomi, Hashimoto Tomoko, Miyachi Hiroyuki, Waki Minoru, Asai Akira, Takikawa Osamu, Ohno Osamu, Matsuno Kenji	4. 巻 28
2. 論文標題 Cyclic analogue of S-benzylisothiourea that suppresses kynurenine production without inhibiting indoleamine 2,3-dioxygenase activity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 2846 ~ 2849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2018.07.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Makitani Kouki, Ogo Naohisa, Asai Akira	4. 巻 8
2. 論文標題 STX 0119, a novel STAT3 dimerization inhibitor, prevents fibrotic gene expression in a mouse model of kidney fibrosis by regulating Cxcr4 and Ccr1 expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14627	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Yumiko, Otake Ayana, Ueno Satoshi, Hayashi Kensuke, Ishii Hirosuke, Miyoshi Nao, Kuroiwa Kenta, Tachikawa Masashi, Fujimaki Yuki, Nishiyama Kotaro, Manabe Kei, Yamazaki Ryuta, Asai Akira	4. 巻 11
2. 論文標題 Discovery of a Potent Anticancer Agent PVHD303 with in Vivo Activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1287 ~ 1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.0c00119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mori Matteo, Gilardoni Ettore, Regazzoni Luca, Pedretti Alessandro, Colombo Diego, Parkinson Gary, Asai Akira, Meneghetti Fiorella, Villa Stefania, Gelain Arianna	4. 巻 25
2. 論文標題 Towards the Inhibition of Protein-Protein Interactions (PPIs) in STAT3: Insights into a New Class of Benzothiadiazole Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 3509 ~ 3509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25153509	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inuki Shinsuke, Ohno Hiroaki, Yamaguchi Ayuta, Ohta Katsumi, Oishi Shinya, Asai Akira	4. 巻 103
2. 論文標題 Identification of a Novel Indoleamine 2,3-Dioxygenase Inhibitor Bearing an Eight-Membered Ring Fused Indole Scaffold and Its Structure-Activity Relationship	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 331 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)17	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Arisawa Mitsuhiro, Hayami Kenta, Kuboki Yuichi, Ohta Katsumi, Lin Bangzhong, Fumimoto Megumi, Nunomura Kazuto, Haruta Jun-Ichi, Fujioka Hiromichi, Asai Akira, Murai Kenichi	4. 巻 103
2. 論文標題 Design, Synthesis, Physical Properties and Indoleamine 2, 3-Dioxygenase 1 Inhibitory Activity of Substituted Indole Derivatives with N-H, N-Methoxymethyl, or N-Methylthiomethyl Group toward Fragment-Based Drug Discovery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 511 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/com-20-s(k)35	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taniguchi Keisuke, Konishi Hiroaki, Yoshinaga Akiko, Tsugane Momomi, Takahashi Hiroyuki, Nishisaka Fukiko, Shishido Yoshiyuki, Asai Akira	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficacy of combination treatment using YHO-1701, an orally active STAT3 inhibitor, with molecular-targeted agents on cancer cell lines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86021-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukai Ryota, Ogo Naohisa, Ichida Taiki, Yamane Masayoshi, Sawada Jun-ichi, Miyoshi Nao, Murakami Hisashi, Asai Akira	4. 巻 215
2. 論文標題 Design, synthesis, and evaluation of a novel prodrug, a S-trityl--cysteine derivative targeting kinesin spindle protein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 113288 ~ 113288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2021.113288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kumazawa Miyuki, Tejima Manabu, Fukuda Miwa, Takeda Shota, Suzuki Kenji, Mizumoto Yukiko, Sato Kakeru, Waki Minoru, Miyachi Hiroyuki, Asai Akira, Takikawa Osamu, Hashimoto Tomoko, Ohno Osamu, Matsuno Kenji	4. 巻 12
2. 論文標題 Discovery of Carbono(di)thioates as Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 211 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsmchemlett.0c00527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 野仲智陽、小郷尚久、渡部美都、石原桃子、太田克美、浅井章良
2. 発表標題 SBDDによる新規IDO1阻害化合物の合成と構造活性相関研究
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道津洋介、村岡大輔、園田祐大、浅井章良、迎寛、池田裕明
2. 発表標題 低分子化合物による抗原認識能の向上作用の機構解明と大腸癌マウスモデルにおける腫瘍浸潤T細胞への影響の解析
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yosuke Dotsu, Daisuke Muraoka, Yudai Sonoda, Akira Asai, Hiroshi Mukae, Hiroaki Ikeda
2. 発表標題 Low molecular compound promotes tumor antigen recognition and enhances the effector function of tumor infiltrating lymphocytes in cancer-bearing mouse model
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小郷尚久、野仲智陽、石原桃子、渡部美都、太田克美、村上央、滝川修、浅井章良
2. 発表標題 がん免疫療法を指向したSBDDによる新規IDO1阻害化合物の探索
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小郷尚久、野仲智陽、石原桃子、渡部美都、太田克美、村上央、滝川修、浅井章良
2. 発表標題 がん免疫療法を指向した新規IDO1阻害化合物の設計と合成
3. 学会等名 日本トリプトファン研究会第39回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅井章良
2. 発表標題 生体分子レジデンスを制御する小分子の探索
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅井章良
2. 発表標題 Discovery of isothiourea derivatives as novel inhibitors of IDO and TDO
3. 学会等名 15th International Society for Tryptophan Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅井章良
2. 発表標題 Targeting the tryptophan metabolism pathway for cancer immunotherapy
3. 学会等名 International Convention of the Pharmaceutical Society of Korea (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浅井章良
2. 発表標題 生体分子レジデンスの制御と創薬
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 園田祐大、小郷尚久、安藤隆幸、村岡大輔、浅井章良
2. 発表標題 Foxp3阻害化合物の探索及び作用機序解析
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小郷尚久、野中智陽、石原桃子、渡部美都、太田克美、村上央、滝川修、浅井章良
2. 発表標題 がん免疫療法を指向した新規ID01阻害化合物の設計、合成と構造活性相関
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naohisa Ogo, Daisuke Muraoka, Takayuki Ando, Akira Asai
2. 発表標題 Discovery of novel isothiourea derivatives as potent dual inhibitors of IDO1 and TDO.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daisuke Muraoka, Yosuke Dotsu, Yudai Sonoda, Naohisa Ogo, Akira Asai, Hiroaki Ikeda
2. 発表標題 Low molecular weight compound enhancing NF-kB signaling augments the T cell activation and anti-tumor immune response.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 道津洋介、村岡大輔、園田祐大、浅井章良、迎寛、池田裕明
2. 発表標題 NF-kBシグナリングを介して腫瘍抗原直接認識能を向上する低分子化合物は腫瘍抗原特異的T細胞輸注療法の効果を増強する
3. 学会等名 第24回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野修、佐々木智未、人見悠毅、中風奈々恵、浅井章良、滝川修、松野研司
2. 発表標題 海洋シアノバクテリア由来新規キヌレニン産生阻害剤の構造解析および生物活性
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小郷尚久, 野中智陽, 石原桃子, 渡部美都, 太田克美, 村上央, 滝川修, 浅井章良
2. 発表標題 がん免疫療法を指向したIDO1/TDO二重阻害作用を有する新規イソチオウレア誘導体
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 浅井章良	4. 発行年 2019年
2. 出版社 情報機構	5. 総ページ数 7
3. 書名 創薬における化合物ライブラリーとスクリーニングの関係と概要	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 IDO/TDO阻害剤	発明者 浅井章良、小郷尚久、村岡大輔、滝川修、河邊拓己、佐藤	権利者 キャンパス社、ファルマバレー支援機構
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/038648	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

創薬探索センター https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/tansaku/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小郷 尚久 (Ogo Naohisa) (20501307)	静岡県立大学・薬学研究院・講師 (23803)	
研究分担者	村岡 大輔 (Muraoka Daisuke) (20608955)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授 (17301)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	河邊 拓己 (Kawabe Takumi)		
連携研究者	橋本 博 (Hashimoto Hiroshi) (40336590)	静岡県立大学・薬学部・教授 (23803)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関