

## ROR $\gamma$ t agonist によるキヌレニン産生阻害作用の解析

(工学院大学先進工学部) ○里中 慧伊太・武田 翔太・大野 修・松野 研司

Analysis of inhibitory activity against kynurenine production by ROR $\gamma$ t agonist (School of Advanced Engineering, Kogakuin University)

○Eita Satonaka, Shota Takeda, Osamu Ohno, Kenji Matsuno

Kynurenine is produced by IDO or TDO in cancer cells. Kynurenine is responsible for immunological tolerance by suppressing the action of immune cells. Therefore, inhibitors of kynurenine production are expected as novel cancer immunotherapy agents. In this study, we screened for inhibitors of kynurenine production from our chemical library. As a result, SR0987 was found to inhibit kynurenine production in IFN- $\gamma$ -stimulated A431 cells. From Western blotting analysis, SR0987 showed inhibitory activity against the expression of IDO and STAT1. Since SR0987 is a known agonist of the transcription factor ROR $\gamma$ t, we evaluated cintirorgon, a ROR $\gamma$ t agonist with different chemotype, and found that it inhibited kynurenine production. These results suggest that activation of ROR $\gamma$ t inhibits kynurenine production by inhibiting IDO expression through inhibition of STAT1 expression.

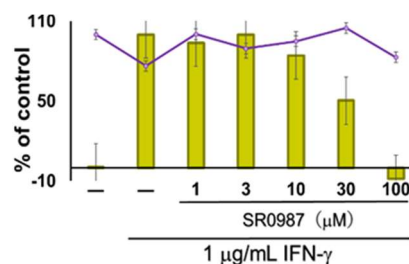
**Keywords :** Kynurenine; IDO; Immunological tolerance; ROR $\gamma$ t; STAT1

キヌレニンは、一部のがん細胞に高発現している indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) や tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) がトリプトファンを異化することにより産生される。キヌレニンは T<sub>eff</sub> 細胞や NK 細胞等の免疫細胞を抑制 (免疫寛容) することから、キヌレニン産生阻害剤は免疫寛容を解除する新規がん免疫療法剤となりうることを期待される。

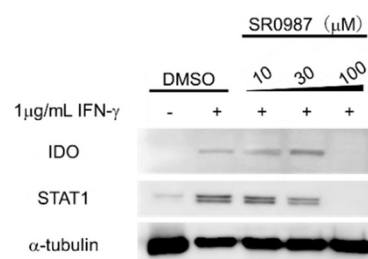
我々は、IFN- $\gamma$ により誘導されるキヌレニン産生 (A431 細胞) を阻害する化合物を当研究室所有の化合物ライブラリーより探索した結果、SR0987 を見出した (Figure 1)。本化合物の作用機序を解析した結果、IDO の発現を阻害するとともに、その発現を誘導する STAT1 の発現も阻害した (Western blotting, Figure 2)。一方、SR0987 は転写因子 ROR $\gamma$ t のアゴニストとして知られていることから<sup>1</sup>、異なるケモタイプのアゴニスト cintirorgon を評価したところ、キヌレニン産生を阻害した。以上の結果より、ROR $\gamma$ t の活性化は、STAT1 の発現阻害を介して IDO の発現を阻害し、キヌレニン産生を阻害する可能性が示唆された。

### 参考文献

1. Chang M. R., *et al.*, *ACS Chem. Biol.*, **2016**, *11*, 1012–1018.



**Figure 1.** Inhibition of kynurenine production in IFN- $\gamma$ -stimulated A431 cells by SR0987 (bar: kynurenine production, line: cell number).



**Figure 2.** Effect of SR0987 on the expression of IDO and STAT1 in A431 cells