

第6回 理学部門談話会

日時：2012年1月25日（水）

13：30-15：00

場所：理学部第1会議室（理学部2号館6F）

話題及び提供者

「金にならない研究は必要ないのか？ 比較生化学の逆襲」

（湯浅 創）

「古地磁気学による過去の地磁気変動の観測」

（田中 秀文）

教職員，大学院生，学生，一般の方々のご来場をお待ちしています。

（問い合わせ：suzuki@kochi-u.ac.jp）

「金にならない研究」は必要ないのか？ 比較生化学の逆襲

理・海洋生命（生化学） ジュリー・湯浅

インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）は、トリプトファン（L-Trp）をN-ホルミルキヌレニンへと変換する反応を触媒する酵素である。哺乳類では、インターフェロン γ により発現が誘導され、局所的なL-Trp濃度の減少を引き起こし、病原体の増殖抑制や受精卵着床時の拒絶反応の防止などの生理作用を導くことが知られていた。また近年、多くのガン細胞がIDOを発現しており、これがT細胞を抑制、（ガン細胞への）免疫寛容を引き起こすことが示唆されている。よってIDO阻害剤の研究は免疫学の分野で盛んに行われている。

従来、IDOは哺乳類のみに見られる酵素と考えられていたが、2007年、Univ. of SydneyのBall等、Thomas Jefferson Univ.のMetz等、そして高知大の筆者等の3つのグループが独立に、脊椎動物全体に広く保存されているパラログ（もう一つのIDO）を発見、IDO2と命名された。前二者は細胞生物学的解析から、培養細胞内でIDO2を発現させるとN-ホルミルキヌレニンが産生されることから、どちらかというID2はIDO1とほぼ同じ性質を持つ酵素と捉えていた。一方、筆者は生化学的解析によりIDO2の酵素パラメータを計測、IDO1の K_m 値が μM オーダーであるのに対し、IDO2の K_m 値は mM オーダーであることを指摘、更にその性質が脊椎動物（のIDO2）の進化を通じて保存されていることを報告している。

さて、IDO2を発見したグループの1つであるMetz等の論文では「IDO1はL-1MT（1-メチルトリプトファンのL体）で阻害されるのに対し、IDO2はD-1MT（D体）で阻害される」とある。実はこの報告には伏線があり、半年ほど前に同じ研究室から「マウスのガンの治療にはL-1MTよりもD-1MTの方が効果が高い」という報告がある。しかし、D-1MTはIDO1を阻害しないため、D-1MTが阻害する「何らかの標的分子」を想定する必要が生じる。そこにタイミングよくIDO2が発見されたわけで、「IDO2がD-1MTで阻害される」のであれば、実に分かりやすく、かつ美しい説明が可能なのである。既に彼等はD-1MTの臨床利用のための毒性試験に着手しており、特許や薬品会社との利権なども絡み、かなりの金額が動いているのは想像に難くない。しかしながら、IDO2も基質としてはL-Trpの方に親和性が高く、筆者にしてみれば、何故D体で阻害されるのかが不思議であった。そこで筆者が先ず、非哺乳類のIDO2で阻害活性を見たところ、これらはL-1MTで阻害されるが、D-1MTではほとんど阻害されないことが分かった。D-1MTでの阻害が哺乳類IDO2に特有なものであるとすれば、比較生化学の見地からは興味深い。で、一応、哺乳類IDO2を用いて追試をしてみると…、哺乳類IDO2もL-1MTでは阻害されるが、D-1MTでは阻害されなかった！

当日は（時間があれば）、IDOの比較生化学・分子進化に関する筆者の最新の知見も紹介したい。