

26F-am03S

アルキル化ピロールイミダゾールポリアミド化合物による PD-1、PD-L1、CTLA-4 発現抑制

○服部 あすか^{1,2}, 平岡 桐子^{1,2}, Jason LIN¹, 篠崎 喜脩¹, 養田 裕行^{1,2}, 渡部 隆義¹, 高取 敦志¹, 越川 信子¹, 永瀬 浩喜^{1,2} (¹千葉がんセ, ²千葉大院医学薬学)

[目的] PD-1、PD-L1、CTLA-4 を標的とした免疫チェックポイント阻害剤が開発され、がん免疫療法が注目を集めている。しかしながら、効果が得られない症例が多いことや、自己免疫疾患のような重篤な副作用を引き起こすこと、さらには薬価が高額であるといった問題が指摘されており、これらを解決した治療薬の開発が求められている。本研究では、PD-1、PD-L1、CTLA-4 遺伝子発現抑制を目的とするアルキル化ピロールイミダゾールポリアミド化合物 CCC07-01 の新規抗がん剤としての可能性について検討した。[方法] PD-1、PD-L1、CTLA-4 の3遺伝子の共通配列を標的とする CCC07-01 を設計、合成した。PD-1 高発現大腸がん細胞株 SW480、PD-L1 高発現大腸がん細胞株 RKO、CTLA-4 高発現メラノーマ細胞株 A2058 を用い、細胞毒性を WST 法、mRNA 発現レベルを qPCR 法、蛋白質発現レベルを Western blotting 法で解析した。さらに CCC07-01 の腫瘍集積性を検討するため、LC-MS による LogP 値を測定し、その脂溶性を評価した。[結果] CCC07-01 は、PD-1、PD-L1、CTLA-4 高発現細胞株において、低濃度で高い細胞毒性を示した。また、IC50 以下の濃度で、有意に PD-1、PD-L1、CTLA-4 遺伝子の発現を抑制した。さらに、CCC07-01 は高い LogP 値を示すことから、脂溶性が高いと評価でき、腫瘍に集積する可能性が高いことが示唆された。[結論] CCC07-01 は、単剤で、PD-1、PD-L1、CTLA-4 の発現を抑制するとともに、腫瘍の細胞死を誘導する。さらに、腫瘍集積性を持つと予測される。従って、現在の免疫チェックポイント阻害剤よりも薬価を抑えることができ、また、副作用も回避できるのではないかと考えられる。以上の結果より、CCC07-01 が免疫チェックポイント阻害のための有用な薬剤候補となり得ることが期待される。