

23PO-am091

フッ素含有ビスホスホン酸の合成と免疫調整剤としての機能検証

○水田 賢志¹, Mohammed S. O. TAGOD², 田中 義正^{1,2,3} (¹長崎大院・医試薬, ²長崎大・リーディング大院, ³兵庫医大)

[目的] 我々は以前、免疫エフェクター細胞によるがん細胞への障害作用を定量的に測定するためのテルピリジン誘導体の開発に成功した。この細胞障害能アッセイ技術を活用し、効率的に免疫を賦活化する新しい免疫調整剤の探索に取り組んでいる。細胞免疫療法は、末梢血の細胞免疫（樹状細胞、リンパ球）を培養し、増殖・活性化して腫瘍細胞及びウィルス・細菌等を特異的に傷害することで、優れた治療効果を示す。近年、骨粗鬆症治療薬として使用されている窒素含有ビスホスホネート(N-BP)剤が、メバロン酸経路のファルネイルピロリン酸合成酵素を抑制することで、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞の抗原(isopentenyl diphosphate)が生体内に蓄積し、これを $\gamma\delta$ 型T細胞が認識・活性化することで、抗腫瘍免疫が高まることが報告された。現在、N-BP 剤は臨床試験で有効性が観察されているが、顎骨壊死のような重大な副作用が報告されている。そこで、本研究では、副作用の原因となるカルシウムへのキレート効果を軽減する事を目的とした、フッ素含有ビスホスホン酸の合成と、その免疫調整剤としての機能検証を実施した。

[方法・結果] 従来品の N-BP 剤の持つヒドロキシル基をフッ素原子に置き換えたフッ素含有ビスホスホン酸を数種類合成した。活性化した $\gamma\delta$ 型T細胞の腎細胞がん(786-0)に対する比細胞障害能を測定しところ、優れた抗腫瘍活性が確認された。さらに、プロドラッグ体を合成し、評価したところ、 $10\sim 10^2$ nM 程度の低濃度でも効率的に $\gamma\delta$ 型T細胞を活性化することを見出した。活性化した $\gamma\delta$ 型T細胞は、種々の腫瘍細胞に対して優れた抗腫瘍活性を示した。