

令和元年 11 月 20 日	発表者 澤田 航太
【Journal】 <i>Euro. J. Med. Chem.</i> , 2019 , <i>169</i> , 29-41.	
【Title】 Multifunctional platinum(IV) complexes as immunostimulatory agents to promote cancer immunochemotherapy by inhibiting tryptophan-2,3-dioxygenase	
【Affiliation & Authors】 Southeast University Shixian Hua, Feihong Chen, Gang Xu, Shaohua Gou	
【Abstract】 Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO)はキヌレニン経路の律速酵素であり、がん免疫寛容機構において重要な役割を担う。近年、DNA アルキル化剤として有用されているシスプラチンは、TDO 阻害剤のような免疫療法剤との併用療法が注目されている。本研究では、DNA 損傷誘発と、TDO 阻害活性の両方を担うプロドラッグの開発を目的に、インドール環を主骨格とする 10 種の Pt を有する化合物を配位子交換反応により合成した。得られた化合物を MTT 法より細胞毒性評価を行った結果、シスプラチン側鎖に水酸基を持つ化合物 T2 は 5 種のヒトがん細胞株において最も強力な細胞毒性を示した。次に T2 の還元挙動をアスコルビン酸の存在下で HPLC により評価したところ、インドール環を主骨格とし側鎖にピリジン環と酪酸を有する化合物 2 と、シスプラチンへの分解が確認された為、プロドラッグとしての代謝能が確認された。また、黒鉛炉原子吸光分析法よりヒト肝がん細胞株 HepG-2 が取り込む T2 の Pt 含有量は、インドール環を主骨格とし側鎖にピリジン環を有する化合物 T1 及びシスプラチン単体よりも有意に高くなったことから、強力な細胞毒性はシスプラチンの蓄積に起因する可能性が示唆された。フローサイトメトリーにより、 T2 は HepG-2 細胞において細胞周期を S 期で停止させ、アポトーシスを誘導した。また、ウエスタンブロッティング法と RT-PCR 法より、 T2 は HepG-2 細胞において、TDO 発現量を減少させた。さらに HepG-2 細胞と末梢血単球細胞を共培養した後にフローサイトメトリーにより解析した結果、T 細胞の活性化と増殖が確認された。また、 T2 を投与した HepG-2 腫瘍異種移植ヌードマウスの腫瘍成長及び体重変化を評価したところ、腫瘍増殖の抑制と体重減少を起こさないことが確認された。さらに、腫瘍中のキヌレニン含有量を HPLC で評価したところ、濃度依存的な減少が確認された。このことから、TDO の阻害によるキヌレニン産生抑制および T 細胞増殖の促進によってシスプラチンの効果的な細胞毒性による腫瘍増殖抑制が示唆された。以上の結果から、TDO 阻害剤と抗がん剤を組み合わせた免疫調節剤は、TDO 過剰発現がん治療において期待される。	