

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 令和元年 11 月 5 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 発表者 武田 翔太 |
| 【Journal】<br>ACS. chem. Biol., <b>2016</b> , 11, 1012-1018.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |
| 【Title】<br>Synthetic ROR $\gamma$ t Agonists Enhance Protective Immunity                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |           |
| 【Affiliation & Authors】<br>The Scripps Research Institute<br>M. R. Chang, <i>et al</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |           |
| 【Abstract】<br>Retinoid related Orphan Receptor (ROR) は、48 種ある核内受容体の 1 つである。ROR には様々な isoform が存在するが、その中でも T 細胞に特異的に発現する ROR $\gamma$ t がある。ROR $\gamma$ t は、T <sub>H</sub> 17 細胞や T <sub>C</sub> 17 細胞の分化誘導、免疫調節に関わる IL17 の産生に重要な役割を果たす。本研究では、先行研究で、ROR $\gamma$ t アゴニストである (N-[4-[2,2,2-Trifluoro-1-hydroxy-1-(trifluoromethyl)ethyl]phenyl]-4-(trifluoromethyl)benzamide) SR1078 の類縁体 SR0987 を合成し、その活性評価および IL17 とは別に免疫調節に関わる新たな遺伝子を探索した。ルシフェラーゼレポーターアッセイにおいて、SR0987 を用いて ROR $\gamma$ t アゴニスト活性を評価したところ強力な活性 (EC <sub>50</sub> = 800 nM)を示した。次に、IL-17 の発現量をマウス細胞株 EL4 細胞を用いてフローサイトメトリーで評価したところ、発現量の増加が確認された。また、予想外に PD-1 の発現量が減少したことが確認されたため、ROR $\gamma$ t と IL-17 および PD-1 の関係性について、ネズミ細胞株 T <sub>H</sub> 17 細胞とヒト白血病細胞株 Jurkat T 細胞を用いてフローサイトメトリーや免疫染色法で評価した。その結果、いずれの細胞においても IL-17 の発現量が増加し、PD-1 は減少する傾向が確認された。このことから、ROR $\gamma$ t アゴニストは IL17 産生の増加とは別に PD-1 発現の抑制に関与することが示唆された。また、水素重水素交換質量分析法を用いて、立体構造変化を測定したところ、SR0987 が ROR $\gamma$ t のアロステリックポケット部位に結合していることが確認された。以上の結果より、ROR $\gamma$ t アゴニストは新規免疫療法剤として今後期待される。 |           |