

令和3年10月4日	発表者 八木 真菜
【Journal】 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2020 , <i>142</i> , 2490–2496	
【Title】 Modularly Designed Peptide Nanoprodrug Augments Antitumor Immunity of PD-L1 Checkpoint Blockade by Targeting Indoleamine 2,3-Dioxygenase	
【Affiliation & Authors】 Center of Materials Science and Optoelectronics Engineering, University of Chinese Academy of Sciences Xuexiang Han, Keman Cheng, Ying Xu, Yazhou Wang, Huan Min, Yinlong Zhang, Xiao Zhao, Ruifang Zhao, Gregory J. Anderson, Lei Ren, Guangjun Nie, Yiye Li	
【Abstract】 PD-1 は T 細胞の表面に発現する免疫抑制性受容体である。PD-1 が腫瘍細胞表面のリガンド PD-L1 と結合することで、がん細胞を攻撃する T 細胞の活性化が抑制される。この PD-1 以外の免疫抑制分子が存在する腫瘍微小環境において、抗 PD-L1 抗体 (aPD-L1) 単剤療法の臨床効果は制限されている。また、aPD-L1 の治療効果は一部の患者に限られる。そこで、本研究では aPD-L1 との併用により抗腫瘍免疫効果を高める IDO ナノ阻害剤、NLG-RGD NI を開発した。 NLG-RGD は NLG919, His, RGD motif で構成されている。その一部である NLG 9 1 9 は有効な IDO 阻害剤である。本化合物を無水コハク酸で修飾後、Fmoc 保護アミノ酸と NLG-SA を使用した固相ペプチド合成法により合成した。この NLG-RGD が 2.63 μM で自己組織化され NLG-RGD NI となる。pH の違いによる NLG-RGD NI の形状変化を観察したところ、pH5.0 で NLG-RGD に分解した。これは NLG-RGD NI がリソソーム内で NLG-RGD に分解されることを示す。また、T 細胞とマウス膀胱がん培養細胞株 Pan02 細胞の共培養実験により、NLG-RGD NI による IDO 阻害が T 細胞の増殖を促進すると判明した。さらに、NLG-RGD NI を Pan02 マウスに静脈内注射し、24 時間後までの血液クリアランスを評価した。その結果、NLG-RGD NI は注射後 6 時間でも血液中に存在するという優れた薬物動態を示した。NLG-RGD NI の優れた薬物動態と IDO に対する薬理活性の関連性を明らかにするため、NLG-RGD NI, NLG919 における投与後の腫瘍内 Kyn および Trp 含有量を HPLC により分析した。NLG-RGD NI は NLG919 よりも強く Trp からの Kyn 変換を阻害し、48 時間にわたり腫瘍内の IDO を阻害した。また、Pan02 モデルマウスに NLG-RGD NI と aPD-L1 を皮下投与することで aPD-L1 単剤療法の約 2 倍の腫瘍阻害効果があることが判明した。これは NLG-RGD NI による IDO 阻害が PD-L1 遮断の抗腫瘍反応を促進したことを示す。 本研究で開発された NLG-RGD NI は腫瘍内 IDO 経路を強力かつ持続的に阻害し、PD-L1 遮断の抗腫瘍免疫効果を高めることが判明した。これは免疫チェックポイント阻害に基づく免疫療法の有効性をさらに高める併用薬として今後期待される。	