

免疫制御を指向した光応答性糖脂質誘導体の開発

(東工大生命¹・金沢大院医薬²) ○中分 大介¹・金森 功吏¹・香城 諭²・渡会 浩志²・湯浅 英哉¹

Development of Photoresponsive Glycolipid Derivatives for Immunoregulation (¹Graduate School of Life Science, Tokyo Institute of Technology, ²Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University) Daisuke Nakabun¹, Takashi Kanamori¹, Satoshi Kojo², Hiroshi Watarai², Hideya Yuasa¹

α -Galactosylceramide (α -GalCer) binds to CD1d on antigen-presenting cells, thereby activating NKT cells and inducing both immune activation and suppression. Therefore, α -GalCer has been developed as an anticancer drug. However, it was found that frequent administration of α -GalCer induces anergy induction, in which suppression is induced more strongly than immunostimulation¹⁾. To address this issue, we designed α -GalCerAzoPh, whose conformation changes upon photoirradiation. The aim is to avoid anergy induction by controlling the binding to CD1d by light irradiation. In a previous study, when an azobenzene was introduced at the end of the acyl chain, the binding of NKT cells could be increased by photoirradiation. However, since a significant binding was observed even before light irradiation, we designed α -GalCerAzoPh derivatives with bulkier azobenzene termini and evaluated their NKT cell binding abilities. As a result, the photoirradiation effects were found to be smaller than those in the previous study.

Keywords : Glycolipid, Photo Chemistry, Immunology, Azobenzene

α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) は、抗原提示細胞上のタンパク質 CD1d と結合することで、NKT 細胞を活性化し、免疫賦活および免疫抑制両方の反応を誘導する。そのため α -GalCer は、抗癌剤としての開発が進んでいたが、頻回投与によって免疫賦活よりも抑制が強く誘導されるアナジー誘導が引き起こされることがわかった¹⁾。この課題に対して我々は、光照射によって構造が変化する α -GalCerAzoPh を設計した。光照射によって CD1d との結合を制御することで、アナジー誘導を回避することが狙いである。先行研究で、アゾベンゼンをアシル鎖の末端に導入した化合物は、光照射によって NKT 細胞の拘束性を上昇させることができた。しかし、光照射前でもある程度の拘束性が確認できたため、アゾベンゼンの末端をさらに嵩高くした α -GalCerAzoPh 誘導体を設計し、同様に NKT 細胞の拘束性を評価した。その結果、光照射の効果は、前研究のものより小さいものとなった。

1) Y. Zhang, et al., *Front. Immunol.*, **2019**, 10, 1126.