

悪性内分泌腫瘍における RET 標的 siRNA とイリノテカンの併用治療

○古賀 公子<sup>1</sup>, 服部 喜之<sup>1</sup>, 米谷 芳枝<sup>1</sup>(<sup>1</sup>星薬大)

【目的】多発性内分泌腺腫 MEN2 型は、チロシンキナーゼ受容体 RET の遺伝子変異により恒常的に受容体が活性化され内分泌腺に悪性腫瘍を発症する遺伝性疾患である。現在有効な化学療法はないため外科的治療が多く行われている。我々は、これまでに RET を標的とした siRNA (RET siRNA) をヒト甲状腺髄様癌 TT 細胞に導入し、RET の発現を抑制することで、細胞増殖を抑制できることを報告した。今回、RET siRNA による遺伝子治療効果を高めるため、イリノテカンとの併用治療の有効性を検討した。

【方法】RET siRNA を導入した TT 細胞にイリノテカンあるいはイリノテカンの活性体である SN-38 を投与し、細胞増殖抑制率を算出した。また、TT 細胞担癌マウスにおいて 10  $\mu$ g RET siRNA の腫瘍内投与後 2 日目に 30 mg/kg イリノテカンの尾静脈内投与を計 3 回行い、抗腫瘍効果を評価した。また、治療後の担癌マウスの血清カルシトニン濃度も測定した。

【結果および考察】RET siRNA の TT 細胞に対する IC<sub>50</sub> は、イリノテカンあるいは SN-38 との併用により、それぞれ約 4.6 倍、3 倍低下させ、相加的な細胞増殖抑制効果を示した。TT 細胞担癌マウスにおいては、RET siRNA ならびにイリノテカン投与ではわずかに抗腫瘍効果を示したが、RET siRNA とイリノテカンの併用により、持続的で著しい抗腫瘍効果が認められた。これは、RET siRNA による RET 遺伝子発現抑制が、イリノテカンの感受性を高めたためと考えられた。

以上より、RET を標的とした遺伝子治療と化学療法の併用は、多発性内分泌腺腫 MEN2 型に対し有用である可能性が示唆された。