

喘息治療薬の開発を目的とした抗 NF- $\kappa$ B siRNA の経肺投与型製剤の調製

○土屋 未季<sup>1</sup>, 金沢 貴憲<sup>1</sup>, 入江 敦子<sup>1</sup>, 山崎 真美子<sup>1</sup>, 高島 由季<sup>1</sup>,  
岡田 弘晃<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東京薬大・薬)

気管支喘息は、肉体的、精神的および社会的な活動が妨げられ、患者の Quality of Life (QOL) が著しく低下する疾患であり、新しい作用機序による、より有効な治療薬が期待されている。本研究では、経肺投与型 siRNA 喘息治療薬の開発を目指し、キャリアと siRNA による複合体の物性および *in vitro* 遺伝子発現抑制効果を通常の培養系と気液界面培養系を用いて検討後、喘息モデルマウスを作製して、抗 NF- $\kappa$ B siRNA (siNF- $\kappa$ B) の喘息治療効果を評価した。【方法】LipoTrust™ EX Oligo (北海道システムサイエンス) /抗ルシフェラーゼ siRNA (siLuc) 複合体による遺伝子抑制効果を通常培養系で培養したヒト肺気管支上皮細胞 (BEAS-2B 細胞) で検討した。この時、リポソーム表面に siRNA を配位させた lipoplex 型、リポソーム内に siRNA を封入した capsulation 型の 2 種類の複合体を調製し比較した。また、生体の肺粘膜上皮により近い状態での実験系を確立するため、BEAS-2B 細胞を気液界面培養して、経時的に膜抵抗値を測定した。続いて、この単層膜における siRNA 複合体のルシフェラーゼ活性抑制効果を検討した。さらに喘息モデルマウスを用いて siNF- $\kappa$ B / LipoTrust™ EX Oligo 複合体を鼻から 30  $\mu$ L 投与し、その治療効果を評価した。【結果及び考察】通常培養系では、lipoplex 型、capsulation 型共に高い遺伝子抑制効果が観察された。気液界面培養による単層膜形成の諸検討に基づいた至適培養条件下では、気液界面培養開始後、8 日目から 12 日目にかけて膜抵抗値がプラトーとなり、タイトジャンクションでシールされた単層膜を形成できる事が示唆された。また、この単層膜において siLuc 複合体による高い遺伝子発現抑制効果が示された。さらに、喘息モデルマウスで siNF- $\kappa$ B による喘息治療効果を確認することができた。