

Argonaute2 標的 siRNA による腫瘍新生血管障害療法を試み

○鈴木 卓也<sup>1</sup>, 中村 和也<sup>1</sup>, 松永 真理子<sup>1</sup>, 田上 辰秋<sup>1</sup>, 浅井 知浩<sup>2</sup>,  
石田 竜弘<sup>1</sup>, 奥 直人<sup>2</sup>, 際田 弘志<sup>1</sup>(<sup>1</sup>徳大院薬, <sup>2</sup>静岡県大院薬)

【目的】 siRNA による RNA interference(RNAi)は、配列特異的に遺伝子発現を抑制することから、様々な疾患治療の強力なツールとして期待され、医療応用が進められている。Argonaute2(Ago2)はこの RNAi 経路において重要な働きをすることが知られており、これまでの検討で Ago2 を knockdown することで RNAi が破綻をきたし、腫瘍細胞だけでなく血管内皮細胞においても細胞死が誘導されることを示してきた。本研究では、siRNA のキャリアーとして新生血管選択性を高めた cationic liposome(CL)を開発、Ago2 標的 siRNA との複合体(siAgo2-lipoplex)を形成させ、siAgo2 を腫瘍新生血管に送達、血管新生阻害作用による抗腫瘍効果を狙った。

【方法】 Lipoplex の新生血管選択性の検討には Dorsal air sac 法を用い、モデル作成5日後に蛍光色素 DiI で膜ラベルした lipoplex の投与を行い、2, 4, 8, 24, 48 時間後に新生血管への集積を蛍光実体顕微鏡により観察した。抗腫瘍効果の検討には、Lewis lung carcinoma 細胞移植マウスを用い、細胞移植後5日目より siAgo2-lipoplex を1日おきに静脈内より投与した。抗腫瘍効果は腫瘍体積変化によって評価した。

【結果・考察】 検討の結果、脂質組成が DC-6-14/DOPE/POPC/Chol/mPEG<sub>2000</sub>-DSPE = 2/3/2/3/0.35 (molar ratio)の CL を用いた lipoplex の新生血管選択性が比較的高いことがわかった。よって、抗腫瘍効果の検討では、この脂質組成の CL を使用し、siAgo2-lipoplex を作成、その抗腫瘍効果を検討した。その結果、siAgo2-lipoplex 投与群ではコントロール群と比べて一定の抗腫瘍効果が確認された。しかし、これまで開発されている抗血管新生標的薬と同様に単独での効果は十分とは言えなかった。そこで、今回の発表ではフッ化ピリミジン系抗癌剤である S-1 との併用効果についても報告を予定している。