

## 28L-pm05

血清耐性 MEND を用いたがん選択的 siRNA デリバリーシステムの機能評価  
○櫻井 遊<sup>1</sup>, 畠山 浩人<sup>1</sup>, 秋田 英万<sup>1</sup>, 大石 基<sup>2</sup>, 長崎 幸夫<sup>2</sup>, 二木 史朗<sup>3</sup>,  
原島 秀吉<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北大院薬, <sup>2</sup>筑波大学学際物質科学研究セ, <sup>3</sup>京大化研)

【目的】siRNA を医薬品として実用化するには細胞内に効率的に送達しうるデリバリーシステムの開発が不可欠である。この問題を解決するために、我々はポリカチオンにより凝縮化した核酸コアをエンベロープで覆う構造を有する多機能性エンベロープ型ナノ構造体(MEND)の開発を進めている。膜融合性ペプチド R8 と GALA を修飾した血清耐性能を有する MEND に腫瘍特異的活性素子(PPD)を導入し、in vitro での活性を指標として最適化について検討した。

【方法】siRNA と STR-R8 によりコアを調製し、様々な脂質組成の MEND を調製した。この MEND をルシフェラーゼ安定発現 HeLa 細胞にトランスフェクションし、24 時間後のルシフェラーゼの活性から RNAi 効果を評価した。

【結果・考察】初めに GALA と R8 の修飾濃度の最適化を行い、血清存在下においても強力なノックダウン効果を示す R8/GALA-MEND を構築した。次に、PEG を R8/GALA-MEND に修飾したところ、未修飾の場合と比較して、RNAi 効果は大きく減少した。これは、細胞への取り込みやエンドソーム脱出が抑制されたためであると考えられる。一方、PPD を修飾した場合、未修飾と同等の RNAi 効果を示した。これは、PPD と R8/GALA が協調的に作用したことで、細胞内動態が改善されたと考えられる。さらに R8/GALA-MEND を従来の脂質組成の MEND と比較したところ、遥かに高い活性を示すことが明らかとなった。以上の検討から、本研究で構築された R8/GALA-MEND は非常に高い RNAi 効果を示し、今後強力な in vivo 癌への siRNA のデリバリーシステムとして期待される。