

29W-am10

TGF- β シグナル伝達制御性デコイ型遺伝子製剤を用いた癌治療法の開発

○稲葉 彩佳¹, 大橋 文哉¹, 田中 祐希¹, 太田 真二¹, 藤原 成芳^{1,2,3},
廣田 慶司^{1,2,3}, 寺田 弘^{1,2,3}, 芳賀 信¹(¹東京理大薬,²東京理大薬DDS研セ,³東京理大戦略的物理製剤学研セ)

【目的】癌組織で過剰に産生された TGF- β は癌組織周辺のマクロファージ細胞から血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を産生させることで、癌周辺の血管新生を促進し、さらにマクロファージの抗腫瘍活性を低下させることが知られている。本研究では TGF- β レセプター下流のシグナル伝達を制御するデコイ型遺伝子製剤をマクロファージに取り込ませることで、VEGF の産生および癌組織からの血管新生を抑制し、癌を治療できるのではないかと考え検討した。

【方法】マクロファージ細胞の TGF- β レセプター下流のシグナル伝達分子であり、*VEGF* 遺伝子の転写因子でもある Smad、また癌組織に特徴的な低酸素環境下で活性化される低酸素誘導因子 (HIF) に着目し、これらに対してデコイとなって捕捉・不活性化する遺伝子配列を構築した。マウス由来腹腔マクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞を 5 ng/ μ l の TGF- β の存在下、低酸素状態で 5 時間培養した後、この遺伝子製剤を遺伝子導入試薬であるリポフェクタミンを用いて細胞内に送達し、*VEGF* 遺伝子の mRNA の発現を定量 PCR 法によって確認した。また、遺伝子を送達するためのキャリアーを検討するため、膜融合性リポソームを用いて、細胞内に遺伝子製剤を送達させ、*VEGF* 遺伝子の mRNA の発現抑制を確認した。

【結果・考察】作製したデコイ型遺伝子配列は Smad、HIF に対して捕捉能を持ち、さらに RAW264.7 細胞からの *VEGF* 遺伝子の mRNA の発現を 60%抑制した。また、デコイ型遺伝子をリポソームへ封入することにより、この mRNA の発現抑制効果をさらに 20%高めることができた。デコイ型遺伝子製剤はマクロファージからの VEGF の産生に関連するシグナル伝達を制御できると考えられ、これにより癌の増幅を抑制できると考えられる。