

## 28O-am04

IFN- $\beta$  発現遺伝子を用いたがん遺伝子治療に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の併用効果

○相原 浩人<sup>1</sup>, 西村 伶<sup>1</sup>, 木村 元気<sup>1</sup>, 住吉 孝明<sup>1</sup>, 長岡 康夫<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>関西大化学生命工 )

【目的】 インターフェロン  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) は強い抗腫瘍活性を有しているため、がん治療に応用されている。しかし、IFN- $\beta$  は血中半減期が短いことと、全身投与での強い副作用を有することから、治療効果を得る十分量の投与が困難な場合がある。そこで、がん細胞特異的に IFN- $\beta$  を発現させ、周辺組織に高濃度に傍分泌させることが可能な遺伝子治療法が着目されている。この治療法の更なる効率化を達成させるためには、治療遺伝子のがん細胞特異的な発現効率の向上が必須となる。そこで、我々は、安全性の高い遺伝子導入法であるリポフェクション法と、がん細胞選択的な遺伝子発現増強効果が期待されるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤を併用する、新たな遺伝子治療法の開発に向けた検討を行った。

【方法】 ヒト乳がん細胞 (MCF-7) に対して、アイソザイム特異性の異なる 2 種類の HDAC 阻害剤 (SAHA と MS-275) 存在下、IFN- $\beta$  発現プラスミド (pcGFP IFN- $\beta$ ) をリポフェクション法によりトランスフェクションした。IFN- $\beta$  発現量は Western Blot 分析により評価し、IFN- $\beta$  細胞外分泌量は ELISA 法により測定した。細胞生存率は WST-8 assay 及びフローサイトメーターを用いた細胞周期解析により評価した。導入遺伝子の核内移行と転写に関わるタンパクの発現量は Western Blot 分析により評価した。

【結果および考察】 SAHA 及び MS-275 の併用により、顕著に IFN- $\beta$  の細胞内発現量と細胞外分泌量が増加していることが明らかになった。それに伴い、カスパーゼ 3 の活性化によるアポトーシス誘導の強化が観察された。この効果は MS-275 よりも SAHA 併用において顕著であった。これは SAHA 併用における、導入遺伝子の核内移行促進作用と転写活性促進作用が相まった結果と考えられる。