

28M-am01S

コンドロイチン硫酸と siRNA リポプレックスの連続投与とドキシソルピシンの併用療法による肝転移がんに対する抗腫瘍効果の検討

○菊地 拓人¹, 服部 喜之¹, 大西 啓¹ (¹星薬大・医療薬剤学)

【目的】我々はこれまでに、コンドロイチン硫酸 (CS) 静脈内投与直後に正電荷リポプレックスを静脈内投与すると、肝臓へ siRNA を送達できる連続投与法を開発した。本研究では、CS と siRNA リポプレックスの連続投与と抗がん薬のドキシソルピシン (DXR) との併用療法により、肝転移がんに対して高い抗腫瘍効果が得られるか検討した。【方法】がん細胞は、ルシフェラーゼ安定株のヒト乳がん MCF-7-Luc 細胞を用いた。また、連続投与で用いる正電荷リポプレックスは、DOTAP/コレステロールの組成で調製した正電荷リポソームと、がんの増殖に関連する protein kinase N3 (PKN3) に対する siRNA を混合して調製した。In vitro における細胞毒性試験においては、PKN3 siRNA を Lipofectamine RNAiMax を用いて MCF-7 細胞に導入後、DXR を添加した。In vivo での抗腫瘍効果は、MCF-7-Luc 細胞を脾臓内移植して作製した肝転移がんマウスに DXR を 3mg/kg で投与後、CS と正電荷リポプレックスを連続投与した。DXR と siRNA の併用投与後の肝転移がんマウスの肝臓における DXR 集積量は、HPLC により定量した。【結果】in vitro では、PKN3 siRNA を導入しても細胞増殖抑制効果は認められず、DXR による細胞障害活性にも影響を与えなかった。一方、in vivo においては、PKN3 siRNA 単独投与ではほとんど抗腫瘍効果は認められなかったものの、DXR と PKN3 siRNA の併用により DXR 単独投与よりも高い抗腫瘍効果が観察された。また、PKN3 siRNA の投与は、肝転移マウスの肝臓における DXR 集積量を増加させなかった。【考察】in vivo において、PKN3 siRNA が DXR による抗腫瘍効果を増強させたことから、PKN3 siRNA はがん細胞に対して直接、増殖抑制効果を示したのではなく、血管新生またはリンパ形成阻害効果などを介して DXR の抗腫瘍効果を増強させたものと考えられた。