

## GS02-5 PEG 化葉酸修飾 dendriマー/ $\alpha$ -シクロデキストリン結合体 (G4) によるがん細胞選択的核酸医薬全身デリバリーを利用したがん治療戦略

○大山 歩務<sup>1,2</sup>, 乙須 勇希<sup>1</sup>, 東 大志<sup>1</sup>, 本山 敬一<sup>1</sup>, 有馬 英俊<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>熊本大リーディング大学院 HIGO プログラム

核酸医薬に分類される small-interfering RNA (siRNA) や microRNA (miRNA) は、RNA 干渉 (RNAi) によって標的の遺伝子発現を制御する低分子 RNA であり、近年、これらの補充によるがん治療戦略が注目されている。我々はこれまで、 $\alpha$ -シクロデキストリンとポリアミドアミン dendriマー (G3) との結合体 ( $\alpha$ -CDE (G3)) 中の dendriマー分子に、ポリエチレングリコール (PEG, MW $\approx$ 2000) を介して葉酸を導入した Fol-P $\alpha$ C (G3, 葉酸置換度 (DSF) 4) を調製し、これが、がん細胞選択的に siRNA を導入可能であることを明らかにした。しかしながら、Fol-P $\alpha$ C (G3, DSF4)/siRNA 複合体は、血中で一部解離するため、*in vivo* における RNAi 効果は十分でなかった。

そこで本研究では、Fol-P $\alpha$ C (G3) のジェネレーションを G3 から G4 に上げた Fol-P $\alpha$ C (G4) を調製し (Figure 1)、全身投与可能かつがん細胞選択的な siRNA および miRNA キャリアとしての有用性を評価した。その結果、Fol-P $\alpha$ C (G4, DSF2) は、Fol-P $\alpha$ C (G3, DSF4) と比較して、安定性および血中滞留性に優れるがん細胞選択的な全身投与型核酸医薬キャリアとして有用であることが示唆された。



Figure 1. Structure of Fol-PoC (G4)