

26PB-pm312S

がん治療を企図した PEG 化葉酸修飾デンドリマー / α -シクロデキストリン結合体 (G4) による Tumor suppressor microRNA デリバリー

○大山 歩務^{1,2}, 乙須 勇希¹, 東 大志¹, 本山 敬一¹, 有馬 英俊^{1,2} (¹熊本大院薬, ²熊本大学リーディング大学院 HIGO プログラム)

【目的】近年、がんの抑制に関わる tumor suppressor microRNA (miRNA) をがん細胞に導入する miRNA 補充療法が、新たながん治療戦略として期待されている。我々はこれまでに、 α -シクロデキストリンと generation 4 (G4) のポリアミドアミンデンドリマーとの結合体 (α -CDE) 中のデンドリマー分子に、平均分子量 2,000 のポリエチレングリコール (PEG) を介して葉酸を導入した Fol-P α C (G4, 葉酸置換度 (DSF) 2) を構築し、がん細胞選択的 siRNA キャリアとしての有用性を明らかにした。しかしながら、miRNA キャリアとしての Fol-P α C (G4, DSF2) の有用性は不明である。そこで本研究では、tumor suppressor miRNA 補充療法に対する Fol-P α C (G4, DSF2) の miRNA キャリアとしての可能性について検討した。

【方法】*In vitro* における Fol-P α C (G4, DSF2)/miR-125a, b 複合体の抗腫瘍活性を評価するため、ヒト乳がん由来 SK-BR-3 細胞 (miR-125 低発現細胞) およびヒト口腔がん由来 KB 細胞 (miR-125 通常発現細胞) に対する殺細胞効果を WST-1 法により検討した。また、HER2 遺伝子に対する本複合体の遺伝子発現抑制効果をリアルタイム PCR 法を用いて確認した。

【結果・考察】SK-BR-3 細胞において、Fol-P α C (G4, DSF2)/miR-125a, b 複合体は、コントロールである Fol-P α C (G4, DSF2)/miGL2 複合体と比較して有意に高い殺細胞効果を示した。一方、本複合体は KB 細胞においては殺細胞効果を示さなかった。さらに、本複合体の HER2 遺伝子に対する遺伝子発現抑制効果は、SK-RB-3 細胞のみで観察された。これらのことから、Fol-P α C (G4, DSF2)/miR-125a, b 複合体は、miR-125 低発現細胞選択的に抗腫瘍活性を示し、miR-125 の発現に異常の認められない細胞に対しては、細胞機能に影響しにくいことが示唆された。