

GS02-7 膵臓がんに対する TUG1 を標的としたアンチセンスオリゴの抗腫瘍効果

○田崎 慶彦^{1,2}, 勝島 啓祐¹, 片岡 一則³, 木村 和哲², 近藤 豊¹

¹名大院医 腫瘍生物学, ²名市大院医 臨床薬剤学, ³川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセ

膵臓がんは、5年生存率が5%以下の非常に予後が悪いがんである。5-フルオロウラシル (5-FU) をキードラッグとした化学療法を First line で選択するが、治療効果に乏しいのが現状である。したがって膵臓がんに対する有効な治療薬の開発は喫緊の課題である。長鎖非翻訳 RNA (lncRNA) はタンパク質や DNA、RNA と相互作用することが知られているが、その制御異常はがんの増殖、転移、浸潤に関わる。我々はこれまで lncRNA *TUG1* に対するアンチセンスオリゴ (*TUG1*-ASO) の抗腫瘍効果について解析を進めてきた。今回、膵臓がんに対する *TUG1*-ASO の抗腫瘍効果について検討した。膵臓がん細胞株である BxPC3 をマウスの皮下に移植したモデルマウスを作成し、*TUG1*-ASO を内包した腫瘍特異的に集積するミセル (*TUG1*-DDS) を投与による抗腫瘍効果を検討した。その結果、*TUG1*-DDS を投与することで、腫瘍増殖の有意な抑制が認められた。さらに我々は、*TUG1* の発現に関連して発現変動する miRNA-X (miR-X) を同定し、5-FU を分解する酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) が miR-X の標的遺伝子であることを見出した。実際に膵臓がん細胞に対する *TUG1*-ASO と 5-FU の共処理は、5-FU 単独処理と比較し有意に強い細胞増殖の抑制を認めた。*TUG1* を標的とした治療は、膵臓がんに対する新規治療薬として有用であり、さらに既存の化学療法との併用は治療効果のさらなる改善が期待できる。