

# 卵巣がんにおける局所核酸治療法の開発 2009年3月修了

先端生命科学専攻 がん先端生命科学分野 学生証番号 76531 鷲見美幸

指導教員 松村保広准教授 キーワード：がん核酸治療 卵巣がん siRNA KNTC2 RRM2

## 【序論】

近年の遺伝子治療臨床研究が縮小傾向にある主たる要因は、全身投与で有効な遺伝子デリバリーを達成するには多くの障壁があることによる。したがって、現時点においては遺伝子の局所投与に活路を見出すべきであると考えた。そこで、局所投与でのがん制御が延命に寄与する可能性のあるがん腫として、卵巣がんを選択した。卵巣がんは日本でも増加傾向にある。解剖学的にも早期発見は困難であり、多くが無症状のうちに進行していくため、約半数が進行がんで見られる。また、ほとんどの進行がんは腹膜播種による腹水を伴うため、手術による根治が困難なことが知られている。

しかし卵巣がんは腹腔内で長く留まる特徴を有するため、腹腔内という局所のがん制御が延命に寄与する可能性を持つ。事実、stage の卵巣がん (腹膜播腫を伴うが遠隔転移がないがん)において、薬剤の腹腔内投与の方が、静脈投与よりも延命効果があるという臨床試験の結果も示されている。

よって本研究では、遺伝子核酸治療の有効性の有無をまずは確かめるべく、siRNA の腹腔内局所投与にて、臨床的に有効であろう実験モデルを確立することを目的とした。siRNA のデリバリーは、カチオニックリポソームを用いて行った。

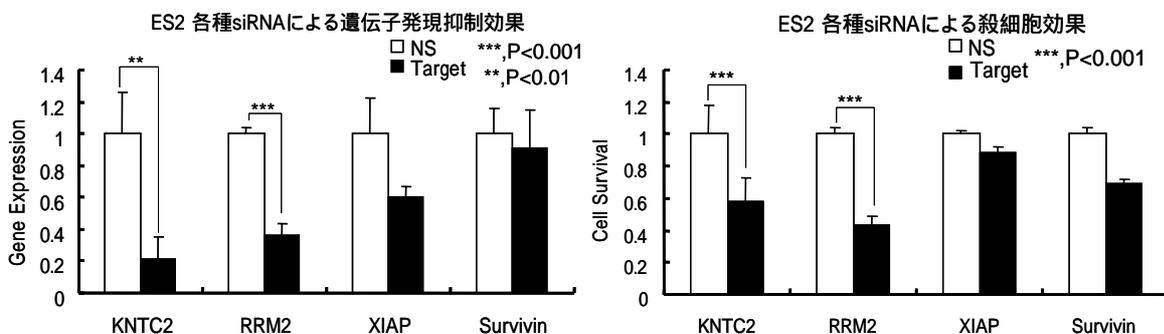
本研究の特色として、未だがん治療に応用されていないsiRNA という核酸治療を、カチオニックリポソームという DDS (Drug Delivery System) の手法を使って具現化する点が挙げられる。カチオニックリポソームは非ウィルス性のため、ウィルスベクターの問題点を克服できる。

## 【結果】

### *in vitro* siRNA のスクリーニング

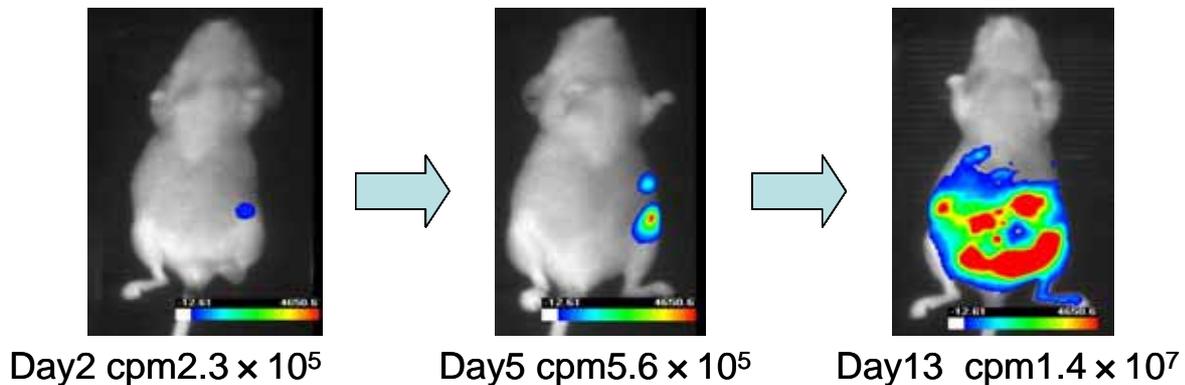
siRNA の腹腔内局所投与にて有効である可能性が高い siRNA を、*in vitro* において遺伝子発現抑制効果、殺細胞効果にて検討した。

その結果、ES2 という明細胞がんに対し、KNTC2-siRNA、RRM2-siRNA を決定した。



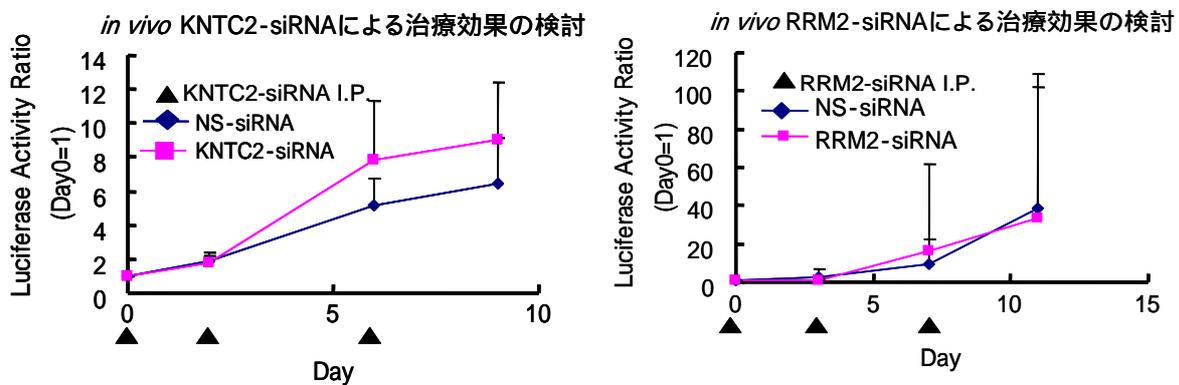
## 卵巣がん同所移植モデルマウスの作製

ヌードマウスの腹腔内に、ES2<sup>pEGFP<sub>Luc</sub></sup> (ES2 に Luciferase 遺伝子と GFP 遺伝子を導入した卵巣がん細胞株)を移植した腹膜播種モデルマウスより、卵巣に直接 ES2<sup>pEGFP<sub>Luc</sub></sup> を移植した同所移植モデルマウスの方が、よりヒトの卵巣がんの様相を再現できる可能性があると考え、作成した。



## *in vivo* KNTC2siRNA と RRM2siRNA による ES2 卵巣がん治療効果

卵巣がん腹膜播種モデルマウスへの KNTC2-siRNA による抗腫瘍効果、卵巣がん同所移植モデルマウスへの RRM2-siRNA による抗腫瘍効果、共に確認することはできなかった。



## 【考察・今後の展望】

本研究から、核酸治療は現在のところ、局所治療でも不十分であるという結論が導かれた。今後は、遺伝子核酸キャリアを工夫し、KNTC2-siRNA と RRM2-siRNA の塩基数を増加することを検討する。そして、KNTC2 や RRM2 よりも強力なターゲット分子を見出す必要がある。また、siRNA と抗がん剤の相乗的な併用効果をもたらす組み合わせをスクリーニングすることも、siRNA を臨床に応用する可能性として残されている。