

【目的】 膵臓癌の特徴は乏血性の腫瘍であり血管新生に乏しいことである。癌細胞はその増殖を維持するために、アミノ酸、糖質、脂肪酸などをより多く必要とするが、膵臓癌では低酸素、低栄養環境においても生育できるよう細胞内の自食機構であるオートファジーが亢進することで供給されている。近年オートファジーの阻害が癌細胞の発育を抑制し、癌細胞のオートファジーを標的とした治療法の検討がなされているが、オートファジー全体を阻害することは正常細胞へ及ぼす影響が大きく、臨床応用へは新たな観点が必要である。そこで本研究では膵臓癌で亢進したオートファジーの役割と分解の中心を担うライソソームの機能に着目し、癌細胞特異的にライソソーム酵素遺伝子にRNA干渉を行う方法の開発を行う。

【方法】 ヒト膵臓癌細胞株に対し、siRNA法を用いてGAA遺伝子をノックダウンし、ウエスタンブロッティングにてアポトーシスシグナルが誘導されることを評価した。癌細胞特異的なウイルスベクターの開発のため、shRNAを搭載したアデノウイルスベクターを作製し *in vivo* においても同様に抗腫瘍効果を誘導できることを確認した。EF1 α プロモーター下流にshGAAを搭載した第一世代アデノウイルスベクターを作製しGAAタンパク発現抑制効果の評価を行った。

【結果】 GAA遺伝子発現抑制により、アポトーシスシグナルが誘導されることが確認された。さらに、siRNAの併用により塩酸ゲムシタビンによって誘導されたアポトーシスシグナルタンパク発現が増強していることを確認した。マウス異種同所性皮下担癌モデルを作製し、AdU6shGAAベクターを腫瘍に局注することで、腫瘍の発育抑制効果を認めた。また、第一世代ベクターを作製しGAAタンパク発現抑制効果を確認した。

Lysosome 酵素制御による抗癌剤耐性改善の治療戦略

