

## 1)慢性骨髄性白血病に対する分子標的治療 2)small interfering RNA (siRNA)を用いた膀胱癌治療について

(文責：輸血細胞治療部 湯浅 健、木村晋也、前川 平)

輸血細胞治療部では“がん”に対する分子標的治療について研究を行っています。本日は、1)慢性骨髄性白血病に対する分子標的治療、2)small interfering RNA (siRNA)を用いた膀胱癌治療の2つのプロジェクトを紹介させていただきます。

### 1 慢性骨髄性白血病に対する分子標的治療

慢性骨髄性白血病は、Bcr-Abl チロシンキナーゼの異常な活性化がその発症原因とされています。バイオインフォマティクスを駆使して創薬(ゲノム創薬)されたABL 特異的チロシンキナーゼ阻害剤 グリベックは、発売後わずか2年で慢性骨髄性白血病の第一選択薬となりました。しかし慢性期の症例では奏功するものの、短期間のうちに耐性が生じる症例があることなど、単剤での治療効果に限界も見え始めてきました。現在、グリベックの効果を増強する薬剤が世界中で探し求められています。われわれは、本来骨吸収阻害剤として開発されたビスフォスフォネート製剤(BPs)がRAS 関連蛋白質を不活化することに着目し、BPsの中で最も強力な作用を有する第三世代BPs、ゾメタが*in vitro*および*in vivo*で抗白血病作用を有すること、さらにグリベックの効果を相乗的に増強することを明らかにしてきました(Blood 2003, Cancer Sci 2004, Int J Hematol 2003)。現在、グリベック+ゾメタ併用療法の安全性および有効性を臨床研究(トランスレーショナルリサーチ)で明らかにするための準備をしています。

### 2 small interfering RNA (siRNA)を用いた膀胱癌治療

膀胱癌は泌尿器科腫瘍の中では男性では前立腺癌に次いで2番目に多く、女性では最も多い癌です。膀胱癌の術後再発予防としてBCGや抗癌剤の膀胱内注入療法が行われていますが、これらの薬剤による再発予防効果は認めるものの約半数は再発し、その内20%-30%は浸潤癌となり、より有効な膀胱内注入療法が切望されています。RNA interferenceは、20塩基前後の短い2本鎖RNAによって配列特異的にmRNAが分解され、遺伝子の発現が抑制される現象です。*in vitro*において、その効果はあきらかですが、現在のところ*in vivo*において効果を示した報告は多くありません。標的腫瘍に十分量のsiRNAを到達させるいわゆるdrug delivery system(DDS)が確立されていないことも主たる理由の1つとなっています。われわれは細胞の分裂・増殖において重要な役割を担っていることが最近明らかとなったpolo-like kinase-1(PLK-1)遺伝子を分子標的としたsiRNA治療法の開発をめざしています。恒常的過剰発現が癌化を誘導し、また臨床的にも多くの癌で予後との相関が指摘されるなどPLK-1遺伝子は現在注目されている遺伝子です。われわれは、*in vitro*および*in vivo*において、膀胱癌に対しPLK-1 siRNAが有効であることが明らかにしました(論文投稿中)。今後はファミリー遺伝子との相互関係を中心に、有効性などさらに検討を加える予定です。