

**進行性前立腺癌における Insulin-like growth factor binding protein-2 および Insulin-like growth factor binding protein-5 を標的にした Bispecific antisense oligodeoxynucleotide therapy の基礎的検討**

三宅秀明<sup>1)</sup>、江藤 弘<sup>1)</sup>、原 勲<sup>2)</sup>、守殿貞夫<sup>2)</sup>

1)兵庫県立成人病センター泌尿器科、2)神戸大学大学院腎泌尿器科

我々は insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) および IGFBP-5 が、前立腺癌のアンドロゲン非依存性進展に重要な役割を果たしており、それぞれの遺伝子を標的にしたアンチセンスオリゴ (AS ODN) 療法の有用性を報告してきた。今回、IGFBP-2 および IGFBP-5 遺伝子の塩基配列の相同性に着目し、両遺伝子の発現を同時に阻害し得る bispecific AS ODN (OGX-225) の効果を前立腺癌モデルにおいて検討した。OGX-225 は、用量依存性に LNCaP および PC3 における IGFBP-2 および IGFBP-5 の発現を抑制し、それぞれの細胞増殖を有意に阻害した。また、OGX-225 で処理することにより強力な抗アポトーシス作用を有する clusterin の発現が誘導されるため、clusterin に対する AS ODN である OGX-011 を併用すると、OGX-225 の殺細胞効果は有意に増強した。In vivo においても、OGX-225 および OGX-011 の併用投与はそれぞれの単独投与に比し、LNCaP および PC3 の増殖を相乗的に抑制した。以上より、OGX-225 および OGX-011 の併用投与は、IGFBP-2、IGFBP-5 および clusterin の発現を同時に阻害することが可能であり、前立腺癌における新たな分子標的治療として有用である可能性が示唆された。現在我々は、臨床標本におけるこれらの遺伝子発現の意義を解析中である。