

## 29-0414 W118-8

免疫活性化型 CpG オリゴヌクレオチド複合体の投与経路依存的癌細胞増殖抑制

○梅山 夕香里<sup>1</sup>, 西川 元也<sup>1</sup>, 兵頭 健治<sup>1</sup>, 古林 裕貴<sup>1</sup>, 山下 富義<sup>1</sup>, 橋田 充<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>京大院薬)

**【目的】**CpG モチーフを含むオリゴヌクレオチド(CpG ODN)は、Th1 型の免疫活性化能を有するとされ、癌免疫療法への応用が期待されている。我々はこれまでに、PO 型 CpG ODN とカチオン性リポソームとの複合体投与により、腹膜播種性癌転移を効果的に抑制可能であることを明らかにした。本研究では、複合体投与による癌細胞増殖抑制メカニズムの解明を目的に、複合体の投与経路を種々変化させたときの抗腫瘍効果について、癌細胞増殖を指標に検討した。

**【方法】**ルシフェラーゼを安定に発現する B16-BL6 メラノーマ細胞と colon26 結腸癌細胞をマウス腹腔内に投与することにより腹膜播種性転移モデルを作成した。CpG ODN/DOTMA-cholesterol 複合体を腹腔内または尾静脈内、皮内に投与し、腹腔内臓器中ルシフェラーゼ活性を指標に癌細胞増殖に対する複合体投与の影響を評価した。同様に、複合体を投与した腹膜播種モデルマウスの生存日数についても検討した。長期生存マウスに対しては癌細胞を再移植することで抗腫瘍免疫誘導を評価した。

**【結果・考察】**尾静脈内投与・皮内投与と比較して、複合体の腹腔内投与が最も高い癌細胞増殖抑制効果を示した。また複合体の腹腔内投与により、担癌マウスにおいて顕著な延命効果が認められた。長期生存マウスの腹腔内に癌細胞を再移植したところ、約 70% のマウスが癌細胞を拒絶すること、さらにその後腹腔内以外に移植した癌細胞の増殖も抑制されることが明らかとなった。以上により、CpG ODN/DOTMA-cholesterol 複合体による腹膜播種性癌転移抑制には、複合体の腹腔内における局所的な免疫反応の誘導が重要であることが示唆された。また、複合体投与により一旦癌細胞の増殖を抑制したマウスでは、全身的な癌免疫が誘導されており、再移植した同種の癌細胞は免疫反応により拒絶されたものと考えられる。