



Title	TRAIL and Noxa Are Selectively Upregulated in Prostate Cancer Cells Downstream of the RIG-I/MAVS Signaling Pathway by Nonreplicating Sendai Virus Particles
Author(s)	松島, 妙子
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34341
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

〔論文題名：Thesis Title〕 TRAIL and Noxa Are Selectively Upregulated in Prostate Cancer Cells Downstream of the RIG-I/MAVS Signaling Pathway by Nonreplicating Sendai Virus Particles (RIG-I/MAVSシグナル経路の下流にあるTRAILおよびNoxaは複製能を欠いたウイルス粒子によって前立腺がん特異的に発現する)

専攻名 : 医学専攻

学位申請者 : 松島 妙子
Name

〔目的(Purpose)〕

The treatment of cancer with oncolytic viruses primarily depends on the selective viral replication in cancer cells. However, a replication-incompetent hemagglutinating virus of Japan (HVJ; Sendai virus) envelope (HVJ-E) suppresses the growth of human cancer cells as effectively as replication-competent live HVJ without producing toxic effects in nonmalignant cells. Here, we analyze the molecular mechanism of the oncolytic activity of HVJ-E.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

The molecules responsible for HVJ-E-induced cancer cell death were elucidated in prostate cancer cell lines, and the effect of HVJ-E on orthotopic prostate cancers was evaluated in nonobese diabetic-severe combined immunodeficient (NOD-SCID) mice.

The liposome-mediated transfer of viral RNA genome fragments from HVJ-E suppressed the viability of prostate cancer cells but not the viability of the noncancerous prostate epithelium. Knockdown experiments using siRNAs showed that the cancer cell-selective killing induced by HVJ-E was mediated by retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) and mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS). Downstream of the RIG-I/MAVS pathway, both TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and Noxa were upregulated by HVJ-E in the castration-resistant prostate cancer cell line PC3 but not in the noncancerous prostate epithelial cell line PNT2. TRAIL siRNA but not Noxa siRNA significantly inhibited HVJ-E-induced cell death in PC3 cells. However, Noxa siRNA effectively suppressed HVJ-E-induced cell death in DU145 cells, another castration-resistant prostate cancer cell line, in which Noxa but not TRAIL was upregulated by HVJ-E. Furthermore, the orthotopic prostate cancers were dramatically eradicated in immunodeficient mice injected with HVJ-E.

総括(Conclusion)

The RIG-I/MAVS signaling pathway represents an attractive target for cancer therapy.

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 木公島 マツ子		
論文審査担当者	(職) 主査	氏名 大阪大学教授 金田 安史
	副査	大阪大学教授 野々村 祐夫
	副査	大阪大学教授 不不正
論文審査の結果の要旨		
<p>学位申請者の研究は、不活化センダイウイルスの持つ前立腺がん特異的な抗腫瘍効果のメカニズムのひとつを明らかにしたもので、前立腺がんの治療法としては局所療法、内分泌療法、化学療法などが行われていますが、いずれこれらの治療法に抵抗性を獲得するため、新規の治療法が求められています。現在、我々はウイルス治療のひとつとしてUV照射によって不活化したセンダイウイルスを用いた治療法についての研究を進めています。不活化センダイウイルスは免疫細胞を活性化することで抗腫瘍効果を示していることは報告済みですが、ウイルスが直接的にがん細胞を傷害するメカニズムは明らかになっていません。学位申請者は不活化センダイウイルスのもつ断片化ウイルスRNAががん特異的な細胞死を引き起こすこと、さらにTRAIL、Noxaという因子が細胞死の引き金になっており、不活化センダイウイルスの持つ抗腫瘍効果が免疫細胞の活性化だけでなく、直接的なアポトーシスを引き起こすことの両者によって得られていることを明らかに致しました。これは不活化センダイウイルスの臨床応用への足掛かりになるものであり、新規治療法確立へ大きく貢献したものと考えられますので、学位授与に値するものと認められます。</p>		