

Title	Cytoplasmic calcium increase via fusion with inactivated sendai virus induces apoptosis in human multiple myeloma cells by downregulation of c-Myc oncogene
Author(s)	姜, 穎哲
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59563
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	姜 穎哲 (Ying Zhe Jiang)
論文題名 Title	Cytoplasmic calcium increase via fusion with inactivated sendai virus induces apoptosis in human multiple myeloma cells by downregulation of c-Myc oncogene (不活化センダイウイルス粒子の融合によるヒト多発性骨髄腫細胞のc-Myc に抑制によるアポトーシスの誘導)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Multiple myeloma (MM) is a kind of hematologic B cell malignancy that is featured by the accumulation of abnormal plasma cells in the bone marrow. Current treatments have made substantial progress toward increasing longevity in MM patients. However, one major limitation of the existing drugs is the eventual emergence of drug resistance for nearly all patients, regardless of the treatment regimen or the initial response to treatment. Therefore, there is a need to develop new therapeutic strategies for the treatment of MM.</p> <p>The Sendai virus (Hemagglutinating Virus of Japan; HVJ) belongs to the paramyxovirus family and has six viral proteins encoded by a negative-sense single-strand RNA genome: nucleocapsid (N); phosphoprotein (P); large (L) matrix (M); fusion (F); and hemagglutinin-neuraminidase (HN). When the Sendai viral genome was cleaved into small pieces by UV irradiation, the viral proteins remained functional. We have documented that the inactivated Sendai virus envelope (HVJ-E) has multiple anti-tumor effects, including the activation of anti-tumor immunity and induction of cancer cell-selective apoptosis. The therapeutic potential of HVJ-E has been demonstrated in solid tumors, but there are no reports concerning whether this virus can be used for the treatment of hematopoietic malignancies. In this study we focus on investigating the therapeutic effects of HVJ-E in MM and the mechanism behind that.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>Here, using an inactivated Sendai virus (Hemagglutinating Virus of Japan; HVJ) envelope (HVJ-E), we discovered that increase of cytoplasmic Ca^{2+} by virus-cell fusion significantly induced apoptosis against human MM cells but not peripheral blood mononuclear cells from healthy donors and HVJ-E induced cancer-selective apoptosis in multiple myeloma cells with c-Myc addiction. Interaction of F protein of HVJ-E with MM cells increased intracellular Ca^{2+} level of MMs by the induction of Ca^{2+} efflux from endoplasmic reticulum but not influx from extracellular region. The elevation of the Ca^{2+} cytoplasmic level induced SMAD1/5/8 phosphorylation and translocation into the nucleus, and SMAD1/5/8 and SMAD4 complex suppressed c-Myc transcription. Meanwhile, HVJ-E decreases S62 phosphorylation of c-Myc and promotes c-Myc protein degradation.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>HVJ-E-induced apoptosis of MM cells resulted from suppression of c-Myc via increase of cytoplasmic calcium level. These results provide the possibility that HVJ-E will be a therapeutic tool for MMs.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

姜 穎哲 (申請者氏名)	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 金 田 安 史
	副 査 大阪大学教授 金 倉 謙 三
	副 査 大阪大学教授 野 口 眞 三 郎
論文審査の結果の要旨	
<p>本研究は多発性骨髄腫に対する新規治療法の開発を目的とし、不活化センダイウイルス粒子 (HVJ-E) による抗腫瘍効果を検討した。その結果、HVJ-E はヒト多発性骨髄腫細胞株にアポトーシスを誘導し、更に免疫不全マウス皮下移植モデルにおいても腫瘍の増大を抑制することを明らかにした。しかし、ヒト正常末梢血単核球には細胞死を誘導しなかった。その作用機序として、HVJ-E と多発性骨髄腫細胞の膜融合によって小胞体から細胞質内への Ca^{2+} 流出を引き起こし、それによって SMAD1/5/8 のリン酸化が誘導されることを見出した。リン酸化 SMAD1/5/8 は SMAD4 と複合体を形成することで c-MYC の転写を抑制する。更に、HVJ-E 膜融合によって c-MYC タンパク質分解を促進することも見出した。多発性骨髄腫では、c-MYC の高発現に依存して増殖している症例が半数以上を占めるが、そのような形質を有する多発性骨髄腫細胞では HVJ-E による c-MYC の転写抑制とタンパク質分解誘導によって、細胞死が誘導されることが明らかになった。以上より、本研究は多発性骨髄腫の新規治療法の開発に寄与するものであり、学位の授与に値すると思われる。</p>	