

Title	Inactivated Sendai virus particle upregulates cancer cell expression of intercellular adhesion molecule-1 and enhances natural killer cell sensitivity on cancer cells
Author(s)	李, 思敏
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/69257">https://hdl.handle.net/11094/69257</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 李 思敏

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 大阪大学教授	金 田 安 史
	副 査 大阪大学教授	野 口 眞 三 郎
	副 査 大阪大学教授	玉 井 克 人

## 論文審査の結果の要旨

不活化センダイウイルス粒子 (hemagglutinating virus of Japan envelope; HVJ-E) は抗腫瘍効果をもつことが報告されている。癌細胞に対してHVJ-E RNA断片を導入することによってアポトーシスに関連する因子 (TRAILとNoxa) を発現させ細胞死を引き起こす。また、樹状細胞を刺激しI型インターフェロンやケモカイン (CXCL10, CCL5) を分泌させ自然免疫細胞NK細胞やエフェクターT細胞を活性化する。しかし免疫細胞に対する癌細胞の感受性におけるHVJ-Eの効果はまだ研究されていない。本研究ではHVJ-EがRIG-I (retinoic acid-inducible gene-1) /MAVS (mitochondrial antiviral signaling経路を介して癌細胞ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) の発現を増加することを明らかにした。ICAM-1はNK細胞やT細胞にあるLFA-1 (Lymphocyte-function-associated antigen-1) のリガンドであり、ICAM-1発現の増加によってNK細胞に対する感受性が増強する。実験ではHVJ-Eによって刺激された乳癌細胞

(MDA-MB-231) がPBS処理した細胞より多くNK細胞に傷害された結果が見られ、反対にICAM-1欠損細胞では有意な傷害性は見られなかった。この結果からHVJ-Eの刺激によってMDA-MB-231細胞のICAM-1の発現が増加され、NK細胞に対する感受性が増強したことが考えられる。また免疫不全マウス (SCID mouse) にMDA-MB-231細胞を移植しHVJ-Eを投与した結果、腫瘍の成長が有意に抑制された。NK細胞を中和抗体により枯渇させたマウスではHVJ-Eによる腫瘍の抑制は見られなかった。これらの結果から、HVJ-Eが癌細胞におけるICAM-1の発現を増加させることによって癌細胞のNK細胞に対する感受性を増強することが考えられる。以上の研究は不活化センダイウイルスの癌治療における新たなメカニズムを解明することであり、博士 (医学) の学位授与に値する。

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	李思敏
論文題名 Title	Inactivated Sendai virus particle upregulates cancer cell expression of intercellular adhesion molecule-1 and enhances natural killer cell sensitivity on cancer cells (不活化センダイウイルス粒子による癌細胞ICAM-1発現の増加及びNK細胞の癌細胞に対する感受性の増強)
論文内容の要旨	
<p>[目的(Purpose)]</p> <p>It is reported that Inactivated Sendai virus (hemagglutinating virus of Japan; HVJ) envelope (HVJ-E) has anti-tumor effects, directly killing of cancer cells and activating anti-tumor immunity by both enhancing innate immunity and adaptive immunity. Here we discussed effect of HVJ-E on modulating the sensitivity of cancer cells to immune cell attack.</p>	
<p>[方法ならびに成績(Methods/Results)]</p> <p>We discovered that HVJ-E increased expression of ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) on human breast cancer cell line MDA-MB-231 and human prostate cancer cell line PC3 by RT-PCR and western blot assay. HVJ-E RNA genome fragments can be recognized by retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-I) and mitochondrial antiviral signaling (MAVS) and activate transcription factor NF-<math>\kappa</math>B when HVJ-E fuses to cancer cell. Therefore, we investigated the mechanism of ICAM-1 production induced by HVJ-E via transfecting RIG-I and MAVS siRNA to the cancer cells and analyzed ICAM-1 expression by western blot. The HVJ-E induced ICAM-1 expression was inhibited by knockdown of RIG-I or MAVS gene. It is reported that ICAM-1, which is a ligand of LFA-1, is required by NK cells to mediate apoptosis of target cells. We also examined ICAM-1 RNA levels in cancer cells treated with HVJ-E in the presence of NF-<math>\kappa</math>B inhibitor, Bay11-7082. We found that HVJ-E failed to increase ICAM-1 expression in cancer cells pretreated with Bay11-7082.</p> <p>It is known that ICAM-1 can bind to LFA-1 expressed on NK and CTL cells and induce cell death by these immune cells. We hypothesized that HVJ-E treated cancer cells might be more sensitive to immune cells than non-treated cells. We examined NK cytotoxicity in MDA-MB-231 cells treated with HVJ-E by calcein release assay and the cell death induced by NK cells in HVJ-E treated cells shown significantly higher than non-treated cells. In addition, ICAM-1 expression and NK cell sensitivity were also increased when HVJ-E RNAs were transfected to MDA-MB-231 cells. Furthermore, HVJ-E induced enhancement of NK cell sensitivity was reduced in ICAM-1 deficient MDA-MB-231 cells created by CRISPR/Cas9 system.</p> <p>In animal experiments, treatment of HVJ-E significantly suppressed MDA-MB-231 tumor growth in SCID (severe combined immunodeficiency) mice which have no T cell or B cell, but the tumor suppression effect of HVJ-E was impaired when NK cells were depleted by injection of Asialo GM-1 antibody.</p>	
<p>[総括(Conclusion)]</p> <p>These findings suggest that HVJ-E enhance NK cell sensitivity of cancer cell by increasing ICAM-1 expression on cell surface using RIG-I/MAVS signal pathway results in promotion of NK cell anti-cancer cytotoxicity. This study identified a novel mechanism of HVJ-E anti-tumor function and proposed a target for cancer therapy.</p>	