The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Cancer immunotherapy using the Fusion gene of Sendai virus
Author(s)	Tai, Jiayu Anna
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76228
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

	(申請者氏名)	Tai Jiayu Anna	
		(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	土岐祐一郎
	副　査	大阪大学教授	藤本孝

論文審査の結果の要旨

本研究はセンダイウイルスの融合蛋白F遺伝子に抗腫瘍効果があることを見出されたことから、これを用いた新規がんの遺伝子治療の開発に従事した。電気穿孔法を用いて悪性黒色腫モデルマウスにF遺伝子発現プラスミドDNAの投与を行った結果、抗腫瘍効果が認められた。その作用機序としてF遺伝子導入の結果、T細胞よりRANTESの発現を誘導することが確認された。そのRANTESの分泌により腫瘍外部からのエフェクターT細胞の腫瘍内への浸潤を促し、さらに制御性T細胞を抑制しかつ細胞傷害性T細胞の活性化による抗腫瘍効果を発揮するいう全く新しいメカニズムを発見することに成功した。

以上より、本研究は、センダイウイルスのF遺伝子による癌に対する新たな作用を発見し、それをもとにした新規癌免疫治療法を開発したことから学位の授与に値すると考えられる。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	Tai Jiayu Anna
論文題名 Title	Cancer immunotherapy using the Fusion gene of Sendai virus （センダイウイルスF遺伝子を用いた免疫遺伝子治療）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

Inactivated Sendai virus particle (or hemagglutinating virus of Japan envelope; HVJ-E) has been previously reported to possess antitumour properties that activate antitumour immunity. Two glycoproteins, fusion (F) and hemagglutinin-neuraminidase (HN), are present on the surface of HVJ-E. HN is necessary for binding to receptors such as acidic gangliosides, and F induces membrane fusion by associating with membrane lipids. We previously reported that liposomes reconstituted with F but not HN showed antitumour activity by inducing IL-6 secretion in dendritic cells (DCs), suggesting that F protein is capable of eliciting antitumour activity. So, in this study, we examined the use of F gene therapy on B16F10 mouse melanoma model and the potential antitumour effects.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

Here, we attempted to deliver F gene into tumour tissue in mice by electroporation and demonstrated that F gene therapy retarded tumour growth, increased $CD4^+$ and $CD8^+$ T cell infiltration into tumours and induced tumour-specific IFN-γ T cell response. However, neutralisation of IL-6R signalling did not impact F plasmid-mediated antitumour effect. Instead, we found that F plasmid treatment resulted in a significant increase in the secretion of the chemokine RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) by tumour-infiltrating T cells. Neutralising antibody against RANTES abolished the antitumour effect of F plasmid treatment in a dose-dependent manner.

〔総　括(Conclusion)〕

F gene therapy can elicit antitumour effects by upregulating the secretion of RANTES which promotes the infiltration of T cells into B16F10 tumours, and may show promise as a novel therapeutic for single or combined cancer immunotherapy.