



Title	CXCL2 combined with HVJ-E suppresses tumor growth and lung metastasis in breast cancer and enhances anti-PD-1 antibody therapy
Author(s)	Pan, Yichun
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85230
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

氏 名 Name	PAN YICHUN
論文題名 Title	CXCL2 combined with HVJ-E suppresses tumor growth and lung metastasis in breast cancer and enhances anti-PD-1 antibody therapy (CXCL2/HVJ-E 併用投与による乳癌の増殖、肺転移の抑制効果および抗PD-1抗体治療効果増進の検討)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Triple-negative breast cancers (TNBCs) represent high-grade tumors that are large and commonly associated with regional node metastases, and recur at distant sites, especially within the first 5 years of diagnosis. Because of lacking the ER, PR, HER-2 receptors, TNBCs are insensitive to anti-hormone therapy or Herceptin. Therefore our research aim is that to finding a new gene therapy for TNBCs. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 we combined CXCL2 (CXC chemokine ligand 2) plasmid DNA with inactivated Sendai virus (hemagglutinating virus of Japan)-envelope (HVJ-E) to treat with 4T1 orthotopic and lung metastatic models. We also went through a variety of experiments to find out the mechanism of the tumor suppression by the combination of CXCL2 DNA and HVJ-E (C/H) treatment. Here, we found the combination of CXCL2 DNA and HVJ-E (C/H) suppressed the growth of murine breast cancers in orthotopic syngeneic models by enhancing cytotoxic T lymphocytes and inhibited lung metastasis of breast cancer from primary lesions. N1 type neutrophils (CD11b⁺ Ly6G⁺ FAS⁺) increased in the tumor microenvironment with C/H treatment, and tumor suppression and cytotoxic T lymphocyte activation from C/H was blocked after administrating anti-neutrophil antibodies, which indicates the role of N1 type neutrophils in cancer immunotherapy. We also demonstrated that the anti-tumor activities of C/H treatment were enhanced by the administration of anti-PD-1 antibodies through neutrophil-mediated cytotoxic T lymphocyte activation. 〔総 括(Conclusion)〕 C/H treatment enhanced the tumor suppression effect of anti-PD-1 antibody treatment in a breast cancer model. Our findings indicated that the triple combination of C/H and anti- PD-1 antibodies may be an improvement in cancer immunotherapy.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) PAN YICHUN			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	河原 行郎
	副 査	大阪大学教授	古井 東一
	副 査	大阪大学教授	島津 研三
論文審査の結果の要旨 本研においてCXCL2遺伝子およびHVJ-E(CXCL2/HVJ-E)の原発巣への内併用投与により抗腫瘍効果および肺への転移抑制効果があることを見出された。4T1乳癌モデルマウスにCXCL2/HVJ-Eの腫瘍内投与を行った結果、抗腫瘍効果および肺転移抑制効果が確認された。CXCL2/HVJ-Eの腫瘍内投与後、腫瘍微小環境にはN1型好中球(CD11b⁺, Ly6G⁺, Fas⁺)が増加し、好中球を介したキラーT細胞の活性化ことを確認された。更に、抗好中球中和抗体がCXCL2/HVJ-Eの腫瘍内投与による腫瘍増殖の抑制とキラーT細胞の活性化を阻止したことから、N1型好中球の腫瘍免疫治療における役割が示唆された。また、抗PD-1抗体を併用するとCXCL2/HVJ-Eの抗腫瘍効果をさらに高めることを明らかにした。 以上より、本研究はCXCL2遺伝子およびHVJ-E併用投与による癌に対する新たな作用を発見し、それを基にした新規がん免疫治療法を開発への可能性を示したことから学位の授与に値すると考えられる。			