

DOI: 10.13376/j.cblls/2022147

文章编号: 1004-0374(2022)11-1336-06

· 评述与综述 ·

## 日本血凝病毒包膜的抗肿瘤应用策略研究进展

张佳琪<sup>1</sup>, 林华庆<sup>1\*</sup>, 彭程<sup>1</sup>, 刘寒冰<sup>1</sup>, 李晓冬<sup>2</sup>

(1 广东药科大学/广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510000; 2 杜邦中国集团上海分公司, 上海 200000)

**摘要:** 日本血凝病毒包膜 (HVJ-E) 可以通过增强肿瘤免疫反应、诱导肿瘤细胞凋亡以及靶向药物输送以达到高效治疗癌症的目的。诸多研究表明, HVJ-E 的免疫治疗联合化疗 (如与 DTIC 联用)、放疗 (如与 BNCT 联用)、热疗 (如将 MNPs 与 HVJ-E 结合) 等能够展现出协同抗肿瘤作用。但是, 由于 HVJ-E 全身给药易出现血凝问题, HVJ-E 的应用受到限制。近年研究发现, 通过 LbL 技术对其表面进行修饰, 可以降低 HVJ-E 的血凝问题, 并增加对肿瘤的特异性。该文将简述 HVJ-E 在肿瘤治疗上的应用策略, 为促进 HVJ-E 在肿瘤治疗领域的进一步开发提供参考。

**关键词:** 日本血凝病毒包膜; 仙台病毒; 免疫疗法; 肿瘤; 应用策略; 修饰策略

中图分类号: R392; R730 文献标志码: A

## Advances in antitumor application strategy of hemagglutinating virus of Japan envelope

ZHANG Jia-Qi<sup>1</sup>, LIN Hua-Qing<sup>1\*</sup>, PENG Cheng<sup>1</sup>, LIU Han-Bing<sup>1</sup>, LI Xiao-Dong<sup>2</sup>

(1 Guangdong Provincial Key Laboratory of Advanced Drug Delivery Systems, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510000, China; 2 Shanghai Branch, Du Pont China Holding Co., Ltd., Shanghai 200000, China)

**Abstract:** Hemagglutinating virus of Japan envelope (HVJ-E) can effectively cure cancer by enhancing tumor immune response, inducing tumor cell apoptosis, and targeted drug delivery. Numerous studies have proved that immunotherapy with HVJ-E combined with chemotherapy (e.g., in combination with DTIC), radiotherapy (e.g., in combination with BNCT), and thermotherapy (e.g., combining MNPs with HVJ-E) can demonstrate synergistic antitumor effects. However, due to its hemagglutination issues in systemic administration, the application of HVJ-E is limited. Recent studies have revealed that modification of its surface by LbL technology can reduce the hemagglutination problem of HVJ-E and increase the specificity to tumors. A brief review of the application strategy of HVJ-E in oncology therapy will be presented in this paper, aiming to provide a reference for the promotion of the further development of HVJ-E in the field of oncology therapy.

**Key words:** hemagglutinating virus of Japan envelop; Sendai virus; immunotherapy; tumor; application strategy; modification strategy

日本血凝病毒 (hemagglutinating virus of Japan, HVJ) 又称为仙台病毒, 属于副黏病毒科病毒属 (*Paramyxovirinae*)<sup>[1]</sup>。该病毒最初是由于其卓越的细胞融合功能而著名, 近年又发现经紫外照射灭活之后的病毒包膜 (HVJ-E) 依然具有高效的融合能力, 且具有更好的安全性<sup>[2]</sup>。病毒包膜的直径为 150~600 nm, 包膜内含有负链 RNA, 包膜上存在两种糖蛋白, 即血凝素 - 神经氨酸酶 (hemagglutinin-

neuraminidase, HN) 蛋白和融合 (fusion, F) 蛋白。HN 负责与宿主细胞膜表面的唾液酸结合, 诱导病毒颗粒黏附在宿主细胞表面; F 蛋白则负责催化病毒包

收稿日期: 2022-03-14; 修回日期: 2022-04-18

基金项目: 广东省科学技术厅-广东省中医药科学院联合科研专项(2016A020226038)

\*通信作者: E-mail: prof\_huaqing@126.com

膜与宿主细胞膜的膜融合<sup>[3]</sup>。

HVJ-E 是一种非复制的溶瘤病毒, 不同于传统溶瘤病毒需要反复感染癌细胞产生具有感染性的后代才能获得有效的抗肿瘤活性<sup>[4]</sup>。研究表明, 失活复制缺陷的 HVJ-E 本身即具有多种抗肿瘤活性, 其能够通过激活细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 以及抑制调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 发挥抗肿瘤免疫作用, 并且能够诱导癌细胞选择性凋亡与自噬<sup>[5]</sup>。

在肿瘤药物递送方面, 病毒载体通常比非病毒载体更有效<sup>[4]</sup>。非病毒载体通常在到达治疗部位之前就被降解, 而病毒载体可以破坏内体膜, 具有更高的递送效率<sup>[6]</sup>。然而, 因安全性考量, 病毒载体通常不被允许用于蛋白质、低分子量化合物和合成寡核苷酸类的药物<sup>[7]</sup>。但由于人体中缺乏活性 HVJ 扩增所必需的酶, 这缓解了病毒载体的安全性顾虑, 使 HVJ-E 近年被广泛用作抗肿瘤药物载体。但由于 HVJ-E 表面的 HN 蛋白聚集体能够诱导 HVJ-E 与人体红细胞膜融合, 易出现血凝情况, 限制了 HVJ-E 的应用, 所以这就需要对 HN 蛋白进行修饰以避免其引起血凝的问题<sup>[8]</sup>。鉴于 HVJ-E 的显著优势和目前暴露出的问题, 笔者查阅了近 10 年的相关文献, 对 HVJ-E 的抗肿瘤应用的策略和修饰途径进行了综述。

## 1 HVJ-E 的抗肿瘤机制

现有研究表明, HVJ-E 可能存在两种抗肿瘤机制: 诱导肿瘤免疫和诱导肿瘤细胞凋亡。HVJ-E 诱导的综合抗肿瘤免疫机制可能包括通过诱导肿瘤中 CXCL10 的表达, 将 NK 细胞募集到肿瘤组织, 然后由树突状细胞分泌的 IFN (interferon)- $\alpha$ 、IFN- $\beta$  引起 NK 活化, 从而增强细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 和自然杀伤细胞 (NK) 介导的直接免疫作用<sup>[3]</sup>; 也包括通过 HVJ-E 刺激树突状细胞分泌白细胞介素 -6 (interleukin 6, IL-6) 抵抗 Treg 对效应 T 细胞产生的负向调控作用并干扰抗癌免疫的激活, 从而维持和加强 CD4 和 CD8 阳性 T 细胞的抗肿瘤的间接免疫作用<sup>[9]</sup>。

HVJ-E 是一种非复制的溶瘤病毒, 它通过细胞凋亡、自噬等多种途径导致肿瘤细胞死亡<sup>[10]</sup>(图 1)。HVJ-E 诱导细胞凋亡的途径主要有通过视黄酸诱导基因蛋白 I/线粒体抗病毒信号蛋白 (RIG-I/MAVs) 通路激活肿瘤坏死因子配体超家族成员 (TRAIL) 和

NOXA 途径、诱导丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径、诱导死亡受体和线粒体途径、下调胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R) 的表达等<sup>[5]</sup>。此外, HVJ-E 还可以调节癌细胞自噬。自噬调控的通路主要包括正调控的 III 型磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K)/beclin-1 通路和负调控的 I 型 PI3K/Akt/mTOR 通路。Miao 等<sup>[11]</sup>发现 beclin-1 的表达在 HVJ-E 处理后启动, 故认为 beclin-1 是 HVJ-E 引起细胞自噬的关键点。笔者在 HVJ-E 处理前使用乙酰半胱氨酸 (NAC) 处理细胞, 发现 NAC 显著抑制 HVJ-E 诱导的 LC3 转化和 beclin-1 激活, 表明 HVJ-E 诱导的自噬可能依赖于 ROS 的产生。而通过 Western-blot 检测发现, HVJ-E 处理 HeLa 细胞能够抑制蛋白激酶 B (Akt) 和雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的磷酸化水平, 且呈剂量依赖性, 这也证实了 HVJ-E 可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 途径诱导 HeLa 细胞发生自噬, 起到抗癌目的。

## 2 HVJ-E 的应用策略

起初, HVJ-E 被设计用做 RNA、DNA、蛋白质等的载体<sup>[12]</sup>。随着对 HVJ-E 的研究不断深入, 因其良好的融合特性和自身所具有的抗肿瘤作用, 越来越多的研究者考虑将 HVJ-E 应用到抗肿瘤治疗中, 包括: 递送 siRNA 增强肿瘤药物的抗肿瘤作用; 与免疫检查点抑制剂联用, 以提高免疫检查点抑制剂的抗肿瘤效果; 递送光敏剂破坏肿瘤组织; 与磁性纳米粒结合进行高热疗法以及与放射性制剂联用提高放射性制剂在肿瘤部位的滞留时间。

### 2.1 HVJ-E 与化疗药物联用

达卡巴嗪 (DTIC) 是临床治疗恶性黑色素瘤中最常用的烷化剂之一。然而, 黑色素瘤细胞往往会通过同源重组 (HR) 和非同源末端连接两种机制增加 DNA 修复分子的表达, 以抵抗 DTIC<sup>[13]</sup>。重组酶蛋白 A (Rad51) 是 HR 中的重要分子, 而 Rad51 在多种肿瘤中过度表达, 因此诸多研究者将其视作抑制肿瘤生长的一个潜在靶点<sup>[14]</sup>。但是, 递送相关 siRNA 需要一种高效的递送载体。Kiyohara 等<sup>[15]</sup>将带有 Rad51 siRNA 的 HVJ-E 注入小鼠 F10 黑色素瘤细胞后, 发现 DTIC 引起的 DNA 损伤不能被有效修复, 导致肿瘤细胞死亡。HVJ-E 能够高效递送 Rad 51 siRNA, 并且联合 DTIC 可以起到多重协同抗肿瘤作用: Rad51 siRNA 可以减少肿瘤细胞对损伤 DNA 的修复, 同时 HVJ-E 可以增强抗肿瘤免疫作用。这给化疗药物耐药的恶性肿瘤治疗提供了一个很好的

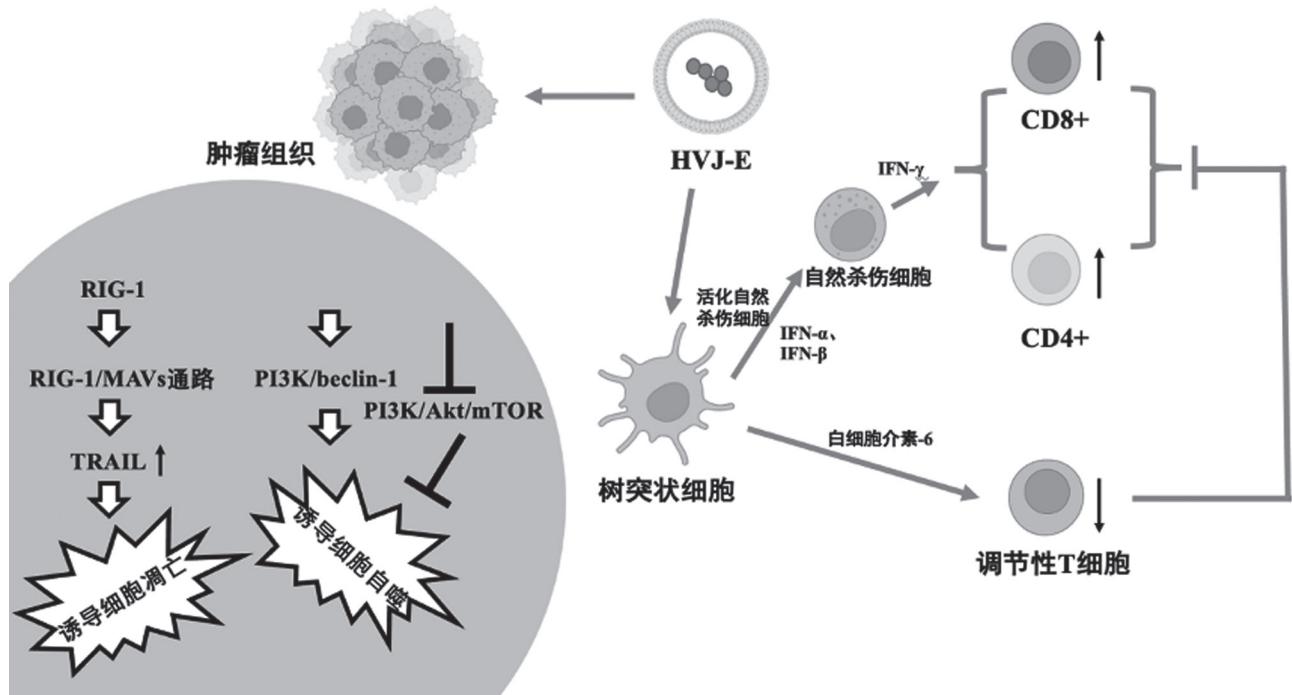


图1 HVJ-E抗肿瘤机制示意图

应用思路。

## 2.2 HVJ-E与免疫检查点抑制剂联用

免疫治疗是继手术、化疗及放疗之后第四大恶性肿瘤治疗手段<sup>[16]</sup>。在各种免疫治疗方法中，以程序性死亡蛋白配体1 (PD-L1) 为代表的免疫检查点抑制剂作为新型抗肿瘤疗法是恶性肿瘤治疗史上里程碑式的创新。程序性细胞死亡-1 (PD-1)/程序性细胞死亡配体-1 (PD-L1) 作为B7-CD28家族的重要负性共刺激信号途径，已经被证实能够通过抑制T细胞的活化增殖及细胞因子的产生来负调控免疫应答，防止免疫系统对恶性肿瘤的破坏<sup>[17]</sup>。但PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗的效果不甚理想<sup>[18]</sup>。Sugii等<sup>[12]</sup>使用HVJ-E递送靶向PD-L1的siRNA来抑制小鼠脑胶质瘤 (GBM) 细胞 (TS) PD-L1的表达。结果显示给予PD-L1 siRNA/HVJ-E后，脑部浸润的CTL和NK细胞比例明显增加，并且肿瘤中Treg/CD4<sup>+</sup>细胞的比例明显下降，说明这种疗法在小鼠GBM模型中起到了良好的治疗作用。研究者在小鼠皮下肿瘤模型中做进一步验证，该联合疗法同样展现出良好的治疗效果。

Pan等<sup>[19]</sup>除了将HVJ-E与免疫检查点抑制剂结合，还提出一种三联疗法。肿瘤相关中性粒细胞 (TANs) 与肿瘤的血管生成和转移进展有关，趋化因子CXCL2具有从血液中招募中性粒细胞以及激活

和促进中性粒细胞的功能。他们将CXCL2质粒DNA与HVJ-E结合 (C/H)，再与免疫检查点抑制剂抗PD-1抗体联合用于小鼠乳腺4T1肿瘤模型中。实验结果表明，由于HVJ-E的高效递送，使得CXCL2在肿瘤部位的表达增强，提高了抗PD-1抗体对肿瘤模型的治疗效果。

## 2.3 HVJ-E与光疗法联用

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 作为一种新型治疗手段，近年来被广泛应用于癌症等疾病的治疗研究。光动力疗法是一种非侵入性治疗手段，它利用光敏剂在特定波长光照下催化内源性氧气分子产生具有细胞毒性的ROS，从而达到杀死肿瘤细胞的目的<sup>[20]</sup>。以前列腺癌为例，研究发现，传统的癌症治疗方案不足以治疗晚期耐药前列腺癌，且前列腺癌男性患者多为老年人，光动力疗法以微创形式进行治疗，是更好的治疗选择。Inai等<sup>[21]</sup>将光敏剂PpIX脂质通过离心插入到HVJ-E中，建立了一种新的药物递送系统。被HVJ-E包裹后的PpIX脂质在离体人前列腺癌细胞系PC-3中高效积累，提高了PDT对激素拮抗性前列腺癌的治疗效果。Akter等<sup>[22]</sup>也采用同样的方法来解决新型光敏剂Laserphyrin®治疗后的光屏蔽期过长的问题。他们将Laserphyrin®融入HVJ-E中，开发了新型光敏剂L-HVJ-E，并在离体人前列腺癌细胞系PC-3中

验证。L-HVJ-E 能更高效地产生光动力效应, 在给药 24 h 内, 观察到癌细胞凋亡/坏死, 并伴随着细胞内 ROS 和超氧化物的产生升高。HVJ-E 递送光敏剂能够增强光动力效应, 并伴随 HVJ-E 诱导的肿瘤免疫作用, 大大地提高抗肿瘤效应。

#### 2.4 HVJ-E与磁感应热疗法联用

磁感应热疗 (MIH) 是肿瘤热疗的一个分支, 是指定位于肿瘤组织中的磁性介质在外部交变磁场感应下升温, 使局部快速形成靶向高热区, 使肿瘤细胞凋亡和坏死。磁感应热疗具有微创、靶向效应、能够联合治疗等诸多优势, 因此成为国内外肿瘤治疗的研究热点<sup>[23]</sup>。

Inaoka 等<sup>[24]</sup>将 MNPs (Resovist<sup>®</sup>, 1.05 mg iron) 纳入 HVJ-E 中, 组合成 HVJ-E/MNPs, 并与抗癌药物博来霉素 (BLM) 联合用于背部接种了 colon-26 细胞的 BALB/c 小鼠模型。除了 HVJ-E 的肿瘤免疫作用和博来霉素的抗肿瘤作用, 当 MNPs 暴露于交变磁场 (AMF) 时, 细胞内 ROS 显著增加并导致细胞凋亡。研究表明, HVJ-E 能有效地将 MNPs 内化到癌细胞中, 产生比单用博来霉素或者 AMF 治疗更好的抗肿瘤效果。

Okada 等<sup>[25]</sup>使用逐层组装法 (LbL) 将 HVJ-E 固定在特殊的纳米纤维上。该纤维由基于温度响应的 N-异丙基丙烯酰胺 (NIPAAm) 共聚物、抗癌药物和磁性纳米颗粒 (MNPs) 组成。固定的 HVJ-E 颗粒在生理条件下从纳米纤维中释放出来, 而在纤维上施加交变磁场时, MNPs 的自生热导致纤维收缩, 纤维的收缩将结合抗癌药物直接排入到肿瘤部位。与单独治疗相比, HVJ-E 的免疫疗法与抗癌药物的化学疗法的协同效应能够更有效地杀灭肿瘤细胞。

#### 2.5 HVJ-E与放射疗法联用

研究表明, 免疫疗法与放射疗法的结合可以增强癌症治疗的功效<sup>[26]</sup>。在放射疗法中, 硼中子俘获疗法 (BNCT) 是一种强有力的靶向癌细胞的放射疗法。但是, 各种含硼量较高的高分子制剂如脂质体、高分子纳米胶束等在肿瘤细胞中的停滞时间较短, 硼积累效率不理想<sup>[27]</sup>。Yoneoka 等<sup>[8]</sup>将 2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱 (MPC) 和甲基丙烯酰胺苯并氧硼烷 (MAAmBO) 组成的共聚物——聚 [MPC-coMAAmBO] 涂覆在 HVJ-E 表面制成 HVJ-E/聚 [MPC-coMAAmBO]。在离体模型中验证得知, HVJ-E 解决了含硼高分子制剂在肿瘤部位的停滞时间较短、肿瘤积累效率不高的问题。并且由于 HVJ-E 表面被高分子材料涂覆, HVJ-E 易引起血凝的问题也

被解决。这也为 HVJ-E 在放疗中递送其他放射性制剂提供了新思路。

### 3 HVJ-E的改造策略

HVJ-E 的改造策略亦是应用策略中一个重要部分, 因为在应用过程中出现血凝问题, 所以才需要对其进行改造, 以扩大应用范围。对 HVJ-E 进行改造的目的主要是降低血凝问题以及提高 HVJ-E 的免疫原性。降低血凝的改造思路主要是利用 LbL 在表面建立一层保护膜或者是包裹进血小板来避免 HN 蛋白与红细胞膜融合造成血凝问题。除此之外, 因为 HVJ-E 无法直接诱导产生  $\gamma$ -干扰素 (IFN- $\gamma$ ), 因此有研究组通过将 Fc 区域和单链 IL-12 结合到 HVJ-E 上以产生更高效的抗肿瘤效果。

#### 3.1 进行表面修饰降低血凝活性

HVJ-E 存在一个严重的问题, HVJ-E 表面的 HN 蛋白与红细胞的膜融合经常发生, 导致血凝。对表面 HN 蛋白进行修饰可以最大限度地减少非特异性结合和血凝问题。LbL 常用于 HVJ-E 表面修饰, 但为避免 LbL 过程中 HVJ-E 的不良聚集, 可以先用阳离子明胶 CG 与 HVJ-E 结合, HVJ-E 与 CG 结合后在缓冲溶液中展现出优异的悬浮稳定性。而且有报道称正电荷的 CG-HVJ-E 能提高与肿瘤细胞的融合效率<sup>[28]</sup>。Okada 等<sup>[29]</sup>提出通过 LbL 技术在 CG-HVJ-E 上创建一层纳米级的透明质酸 (HA), 用于 CD44 的定向递送。由于 HA 对大多数蛋白质无黏性, 仅通过特定位点与 CD44 细胞表面受体的一些表位结合, 而这些表位在肿瘤细胞膜上过度表达, 修饰后的病毒能够被透明质酸酶降解, 也能够在此条件下失稳, 诱导肿瘤免疫。实验结果显示, 涂层后的 HVJ-E 仍然具有融合能力, 而且在血清中的稳定性也极大提高。Lee 等<sup>[30]</sup>采用类似的思路, 先解决 HVJ-E 的血凝问题, 再提高其靶向性。在该研究中, 他们先在 HVJ-E 的表面包覆一层聚烯丙胺盐酸盐 (PAH) 生成 P-HVJ-E, 而这种外壳可以改变包膜的表面电荷, 降低血凝活性, 但会影响 HVJ-E 的抗肿瘤活性, 实现有限的全身治疗。非致病性兼性厌氧细菌、沙门氏菌不仅可以打破肿瘤的免疫耐受性, 而且可以迅速在肿瘤区域内聚集, 甚至导致肿瘤细胞死亡。Lee 等<sup>[30]</sup>将 P-HVJ-E 吸附在沙门氏菌上 (PHS), 这种联合疗法展现出更强的抗肿瘤作用, 同时 HVJ-E 的靶向性也被增强。

Nishikawa 等<sup>[31]</sup>选择将 HVJ-E 包裹进血小板 (PH 复合物) 来降低全身给药的血凝活性。肿瘤微

环境包括一些由于癌细胞侵入血管引起的微出血而产生的纤维蛋白血块<sup>[32]</sup>，因此 PH 复合物还可以实现针对肿瘤组织的特异性递送。研究者将 PH 复合物注射进黑色素瘤小鼠，PH 刺激后，RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) 的分泌被上调，肿瘤体积明显减小，并最终阻止了肿瘤的生长。血小板载体抑制了 HVJ-E 的血凝能力，并靶向由于肿瘤侵入引起的微出血区域。

### 3.2 进行表面修饰提高免疫原性

IL-12 是一种由 p40 和 p35 亚基组成的异源性细胞因子，通过刺激 IFN- $\gamma$  分泌和促进 Th1 分化而表现出抗肿瘤活性，系统性给药 IL-12 能够抑制肿瘤生长<sup>[33]</sup>，但是由于血清中 IFN- $\gamma$  水平较高会引起严重的不良反应，因此 IL-12 无法单独使用。安史金田<sup>[34]</sup>将能够表达免疫球蛋白(IgG)的 Fc 区域以及含有蛋白 A 的 ZZ 域的单链 IL-12 结合到无 HN 的 HVJ-E 上。当它直接注入小鼠黑色素瘤细胞 B16 F10 时，产生的抗肿瘤效果要优于单用 HVJ-E 治疗。并且区域性 IFN- $\gamma$  增强而血清 IFN- $\gamma$  水平不升高，避免了血清 IFN- $\gamma$  水平过高引起的副作用。

## 4 展望

肿瘤具有异质性，可以自我转化，对所接受的治疗产生耐药性，摆脱抗肿瘤治疗的环境。具有载药功能的非复制溶瘤病毒 HVJ-E，似乎给予了新的抗癌选择。联合治疗是 HVJ-E 应用的趋势，HVJ-E 可以和化疗、光疗、热疗结合提高抗肿瘤治疗效果。除此之外，联合 HVJ-E 也是克服化疗药耐药、光疗法光屏蔽过长、放射疗法中放射性制剂在肿瘤部位滞留时间过短问题的一种有效手段。然而，目前 HVJ-E 的研究大多仍处于试验阶段，还需要临床试验作进一步的验证。同时，还有诸多问题仍需解决，比如，如何最大程度地降低 HVJ-E 因非特异性结合引起的血凝问题，如何避免 HVJ-E 在新鲜血液中被降解。希望随着对 HVJ-E 的深入探索，能将其改造成为更加安全有效的抗癌治疗工具。

### [参 考 文 献]

- [1] 付志浩, 李永红, 高凯, 等. 仙台病毒载体的研究与应用进展. 中国新药杂志, 2016, 25: 1595-9
- [2] Fujita K, Kaneda Y, Nonomura N. A new approach to castration-resistant prostate cancer using inactivated virus[M]//Hormone Therapy and Castration Resistance of Prostate Cancer. Singapore: Springer, 2018: 419-25
- [3] Mughees M, Ansari M, Mughees A, et al. Virosomes as drug delivery system: an updated review. Int J Res Pharm Sci, 2021, 12: 2239-47
- [4] Sakura K, Shintani Y, Okumura M. Viral immune therapy and other virotherapies for advanced mesothelioma: are we ready for clinical trials of viral immune therapy? [M]. Nakano T, Kijima T. eds. Malignant Pleural Mesothelioma. Respiratory Disease Series: Diagnostic Tools and Disease Managements. Singapore: Springer, 2021
- [5] Crintea A, Dutu AG, Samasca G, et al. The nanosystems involved in treating lung cancer. Life, 2021, 11: 682
- [6] Asadi K, Gholami A. Virosome-based nanovaccines; a promising bioinspiration and biomimetic approach for preventing viral diseases: a review. Int J Biol Macromol, 2021, 182: 648-58
- [7] Ren S, Wang M, Wang C, et al. Application of non-viral vectors in drug delivery and gene therapy. Polymers, 2021, 13: 3307
- [8] Yoneoka S, Nakagawa Y, Uto K, et al. Boron-incorporating hemagglutinating virus of Japan envelope (HVJ-E) nanomaterial in boron neutron capture therapy. Sci Technol Adv Mater, 2019, 20: 291-304
- [9] Tai JA, Chang CY, Nishikawa T, et al. Cancer immunotherapy using the fusion gene of Sendai virus. Cancer Gene Ther, 2020, 27: 498-508
- [10] Faizan MI, Ahmad T. Altered mitochondrial calcium handling and cell death by necroptosis: an emerging paradigm. Mitochondrion, 2021, 57: 47-62
- [11] Miao Q, Tan HM, Ning YU, et al. Inactivated sendai virus induces ROS-dependent apoptosis and autophagy in human prostate cancer cells. Biomed Environ Sci, 2018, 31: 280-9
- [12] Sugii N, Matsuda M, Okumura G, et al. Hemagglutinating virus of Japan-envelope containing programmed cell death-ligand 1 siRNA inhibits immunosuppressive activities and elicits antitumor immune responses in glioma. Cancer Sci, 2021, 112: 81-90
- [13] Doherty RE, Bryant HE, Valluru MK, et al. Increased non-homologous end joining makes DNA-PK a promising target for therapeutic intervention in uveal melanoma. Cancers, 2019, 11: 1278
- [14] Velic D, Demeyer A, Peterlini T, et al. Molecular determinant of DIDS analogs targeting RAD51 activity. Molecules, 2021, 26: 5460
- [15] Kiyohara E, Tamai K, Katayama I, et al. The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma. Gene Ther, 2012, 19: 734-41
- [16] 张雪莹, 秦环龙. 肠道菌群影响肿瘤免疫治疗的机制及临床应用研究进展. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7: 145-50
- [17] Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, et al. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy. J Cell Physiol, 2019, 234: 16824-37
- [18] 李江, 陈耀兵, 陈丽君, 等. 自体肿瘤浸润淋巴细胞联合抗程序性死亡受体-1单抗治疗晚期肝癌的临床研究. 临床外科杂志, 2021, 29: 743-7
- [19] Pan YC, Nishikawa T, Chang CY, et al. CXCL2 combined

- with HVJ-E suppresses tumor growth and lung metastasis in breast cancer and enhances anti-PD-1 antibody therapy. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 20: 175-86
- [20] Hwang HS, Shin H, Han J, et al. Combination of photodynamic therapy (PDT) and anti-tumor immunity in cancer therapy. *J Pharm Investig*, 2018, 48: 143-51
- [21] Inai M, Yamauchi M, Honda N, et al. Photodynamic therapy using hemagglutinating virus of Japan envelope (HVJ-E): a novel therapeutic approach for the treatment of hormone antagonistic prostate cancer[C]//Optical methods for tumor treatment and detection: mechanisms and techniques in photodynamic therapy XXIV. San Francisco CA(US), 2015: 930814.1-930814.7
- [22] Akter S, Inai M, Saito S, et al. Photodynamic therapy by lysosomal-targeted drug delivery using talaporfin sodium incorporated into inactivated virus particles. *Laser Ther*, 2019, 28: 245-56
- [23] Sharma SK, Shrivastava N, Rossi F, et al. Nanoparticles-based magnetic and photo induced hyperthermia for cancer treatment. *Nano Today*, 2019, 29: 100795
- [24] Inaoka Y, Keii T, Mimura A, et al. A novel therapeutic strategy combining use of intracellular magnetic nanoparticles under an alternating magnetic field and bleomycin. *Open J Appl Sci*, 2019, 9: 87-103
- [25] Okada T, Niiyama E, Uto K, et al. Inactivated Sendai virus (HVJ-E) immobilized electrospun nanofiber for cancer therapy. *Materials*, 2015, 9: 12
- [26] Wang Y, Deng W, Li N, et al. Combining immunotherapy and radiotherapy for cancer treatment: current challenges and future directions. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 185
- [27] Dymova MA, Taskaev SY, Richter VA, et al. Boron neutron capture therapy: current status and future perspectives. *Cancer Commun*, 2020, 40: 406-21
- [28] Mima H. Targeted chemotherapy against intraperitoneally disseminated colon carcinoma using a cationized gelatin-conjugated HVJ envelope vector. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5: 1021-8
- [29] Okada T, Uto K, Sasai M, et al. Nano-decoration of the hemagglutinating virus of Japan envelope (HVJ-E) using a layer-by-layer assembly technique. *Langmuir*, 2013, 29: 7384-92
- [30] Lee CH, Nishikawa T, Kaneda Y. *Salmonella* mediated the hemagglutinating virus of Japan-envelope transfer suppresses tumor growth. *Oncotarget*, 2017, 8: 35048-60
- [31] Nishikawa T, Tung LY, Kaneda Y. Systemic administration of platelets incorporating inactivated Sendai virus eradicates melanoma in mice. *Mol Ther*, 2014, 22: 2046-55
- [32] Matsumura Y. Barriers to antibody therapy in solid tumors, and their solutions. *Cancer Sci*, 2021, 112: 2939-47
- [33] Savid-Frontera C, Viano ME, Baez NS, et al. Safety levels of systemic IL-12 induced by cDNA expression as a cancer therapeutic. *Immunotherapy*, 2022, 14: 115-33
- [34] 安史金田. Virosomeによるがん治療法の開発と臨床応用. *日本薬理学雑誌*, 2016, 147: 330-3