



Title	G-CSF induces neutrophil extracellular traps formation and promotes ovarian cancer peritoneal dissemination
Author(s)	文, 美智子
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101470
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	文 美智子
論文題名 Title	G-CSF induces neutrophil extracellular traps formation and promotes ovarian cancer peritoneal dissemination (G-CSFはNETs形成を誘導し卵巣癌の腹膜播種を促進する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 卵巣癌は罹患率と死亡率の高い婦人科悪性腫瘍の一つであり、最も頻度の高い転移・再発形式は腹膜播種である。腹膜播種を認める卵巣癌の一部の患者では、好中球が腹腔内に動員されているが、その病理学的意義は分かっていない。活性化した好中球は好中球細胞外トラップ(Neutrophil extracellular traps, NETs)としてDNAと好中球顆粒由来物質を細胞外に放出する機構をもつことが知られており、近年、NETsが癌の進展に関与するという報告がなされている。本研究の目的は、卵巣癌の播種におけるNETsの役割を調べることである。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 当科で初回手術を受けた卵巣癌患者340例のデータを後方視的に解析したところ、好中球増多(好中球数7000/mm ³ 以上)は生存期間の短縮や腹膜播種の進行と関連していた。また、新たに卵巣癌と診断された患者の腹水を解析したところ、好中球増多症例では好中球数・G-CSF濃度が有意に上昇し、腹膜播種部位のNETs病巣が増加していた。ヒト末梢血好中球を用いてin vitroでNETs形成を誘導し、ヒト卵巣癌細胞株OVCAR8と共培養した。G-CSFがNETs形成を刺激し、癌細胞の接着を促進することが明らかになった。また、DNase1やPeptidylarginine Deiminase 4(PAD4)阻害薬によってNETs形成を阻害すると、NETsの形成や癌細胞の接着は阻害された。好中球増加を伴う卵巣癌モデルマウスを樹立し、NETsと腹膜播種との関連を調べた。そして、NETsを標的としたPAD4阻害薬GSK484を投与し、抗腫瘍効果を評価した。卵巣癌細胞株OVCAR8に、G-CSF発現のプラスミドベクターをトランスフェクションし、G-CSF産生細胞株を樹立した。この細胞株を播種したG-CSF産生腫瘍担癌マウスでは血中および腹水中の好中球数・G-CSF濃度が上昇していた。G-CSF産生腫瘍担癌マウスは腹膜播種が促進され予後不良であった。播種部位にはNETsの形成が観察された。GSK484によるNETsの阻害は、in vivoでの播種を有意に遅延させた。 〔総 括(Conclusion)〕 卵巣癌由来のG-CSFは、腹腔内におけるNETs形成と腹膜播種の増加を引き起こす。NETsは卵巣癌、特に好中球増多のある患者の治療標的となる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 文 美智子			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査 大阪大学教授	北 島 康 司	男 名
	副 査 大阪大学教授	江 口 英 利	男 名
	副 査 大阪大学教授	吉 井 勇 一	男 名

論文審査の結果の要旨

卵巣癌の腹膜播種における好中球細胞外トラップ（NETs）との関連を検討した論文である。卵巣癌患者のデータ解析により、好中球増多が生存期間の短縮や腹膜播種の進行と関連することが示された。また、卵巣癌好中球増多症例の腹水において好中球数・G-CSF濃度が上昇していた。さらに、ヒト末梢血好中球を用いたin vitro実験では、G-CSFがNETs形成を刺激し、卵巣癌細胞株と共培養では癌細胞の接着を促進した。好中球増加を伴う卵巣癌モデルマウスを用いたin vivo実験では、腫瘍のG-CSF高発現が腹膜播種と予後不良に関連し、NETs形成を阻害するPAD4阻害薬の投与により、抗腫瘍効果を示した。卵巣癌由来のG-CSFは腹腔内におけるNETs形成と腹膜播種の増加を引き起こし、NETsが好中球増多のある卵巣癌患者の治療標的になる可能性を指摘したことは学位に値すると考える。