

Title	Exosomes Promote Ovarian Cancer Cell Invasion through Transfer of CD44 to Peritoneal Mesothelial Cells
Author(s)	中村, 幸司
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/67039
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">大阪大学の博士論文について＜/a> 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) 中村 幸司		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	木 村 正
	副 査 大阪大学教授	森 正 樹
	副 査 大阪大学教授	森 井 英一

論文審査の結果の要旨

卵巣癌は婦人科癌の中で最も予後不良な疾患であり、多くの症例が腹部に種を播いたように癌が進展する腹膜播種の状態で発見される。腹膜播種の程度が予後を規定するため、腹膜播種のメカニズムの解明はその予後改善に寄与すると考えられる。エクソソームは細胞が分泌する直径30-100nmの小胞であり、以前は細胞の排出する老廃物と認識されていたが、近年の研究で様々なタンパクやRNAを内包し、細胞間の情報伝達を担うことがわかってきた。これらの背景から本論文では卵巣癌の腹膜播種におけるエクソソームの役割について検討した。著者らは卵巣癌細胞が分泌するエクソソームを単離し、エクソソームの存在が腹膜播種を促進することを見出した。またそのメカニズムとして卵巣癌がエクソソームを介して腹膜を覆う中皮細胞にCD44を伝達し、その形態変化やタンパク発現の変化を引き起こし、腹膜播種を促進させることを解明した。この発見は新たな卵巣癌治療の一助となる可能性があり、本論文は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	中村 幸司
論文題名 Title	Exosomes Promote Ovarian Cancer Cell Invasion through Transfer of CD44 to Peritoneal Mesothelial Cells (卵巣癌由来エクソソームは腹膜中皮細胞へのCD44の移行を介して卵巣癌浸潤を促進させる。)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>Epithelial ovarian cancer (EOC) cells metastasize within the peritoneal cavity and directly encounter human peritoneal mesothelial cells (HPMC) as the initial step of metastasis. The contact between ovarian cancer cells and the single layer of mesothelial cells involves direct communications that modulate cancer progression but the mechanisms are unclear. One candidate mediating cell-cell communications is exosomes, 30-100 nm membrane vesicles of endocytic origin, through the cell-cell transfer of proteins, mRNAs, or microRNAs. Therefore, the goal was to mechanistically characterize how EOC-derived exosomes modulate metastasis.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>Exosomes from ovarian cancer cells were fluorescently labeled and co-cultured with HPMCs which internalized the exosomes. Upon exosome uptake, HPMCs underwent a change in cellular morphology to a mesenchymal, spindle phenotype. CD44, a cell surface glycoprotein, was found to be enriched in the cancer cell-derived exosomes, transferred, and internalized to HPMCs, leading to high levels of CD44 in HPMCs. This increased CD44 expression in HPMCs promoted cancer invasion by inducing the HPMCs to secrete MMP9 and by cleaning the mesothelial barrier for improved cancer cell invasion. When CD44 expression was knocked down in cancer cells, exosomes had fewer effects on HPMCs. The inhibition of exosome release from cancer cells blocked CD44 internalization in HPMCs and suppressed ovarian cancer invasion. In ovarian cancer omental metastasis, positive CD44 expression was observed in those mesothelial cells that directly interacted with cancer cells, whereas CD44 expression was negative in the mesothelial cells remote from the invading edge.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>This study indicates that ovarian cancer-derived exosomes transfer CD44 to HPMCs, facilitating cancer invasion.</p>	