



Title	Exosomal CD47 Plays an Essential Role in Immune Evasion in Ovarian Cancer
Author(s)	清水, 亜麻
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85353
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	清水 亜麻
論文題名 Title	Exosomal CD47 Plays an Essential Role in Immune Evasion in Ovarian Cancer (エクソソーム上のCD47発現が卵巣癌の免疫逃避機構に於いて果たす役割の解明)
論文内容の要旨(Abstract of Thesis) 〔目 的(Purpose)〕 Ovarian cancer (OC) is largely diagnosed at advanced stages upon detection of multiple peritoneal dissemination, resulting in poor outcomes. CD47 is overexpressed in tumors, facilitates tumor immune evasion, and is located on exosomes. We aimed to investigate the role of exosomal CD47 in OC progression. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Prognostic significance of CD47 expression in OC was examined using a public database including 1,435 patients and validated with 26 patients at our institution. CD47 expression was associated with poor progression-free survival and inversely correlated with macrophage infiltration in OC tissues. Exosomes were collected from OC cell lines, and CD47 expression on exosomes was confirmed via flow cytometry. Inhibition of exosome secretion with GW4869 and exosome uptake with EIPA inhibited the surface CD47 expression on OC cells and promoted phagocytosis by macrophages. <i>RAB27A</i> (a key regulator of exosome release) knockdown inhibited exosome secretion and led to CD47 downregulation in OC cells. In a xenograft mouse model. Suppression of the release of tumor-derived exosomes by GW4869 or <i>RAB27A</i> knockdown suppressed tumor progression and enhanced M1 macrophage phagocytosis in cancer tissues. 〔総 括(Conclusion)〕 CD47 expression was correlated with poor prognoses in OC patients, suggesting the importance of immune evasion. CD47 was expressed on exosomes and the inhibition of exosome secretion and/or uptake enhanced cancer cell phagocytosis by macrophages, and thus, suppressed peritoneal dissemination. This suggests the potential of a novel immune checkpoint therapeutic agent that focuses on exosomes.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 清水 亜麻			
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	新谷 康
	副 査	大阪大学教授	森井 英一

論文審査の結果の要旨

卵巣癌の多くは多発腹膜播種を伴う進行期に診断され未だ予後不良であり、既存治療と異なる治療標的の確立が求められる。CD47はマクロファージからの癌免疫逃避に関与しており、癌細胞のみならずエクソソーム上にも発現が確認されている。本研究では、エクソソーム上のCD47が卵巣癌の予後へ与える影響を検討した。1,435症例に及ぶclinical database並びに当院での26症例での臨床検体の免疫染色より、CD47高発現は卵巣癌の予後不良と関連しており、予後不良症例では腫瘍組織におけるマクロファージの集積低下が確認された。In vitroの実験により、卵巣癌細胞由来Exosome上にCD47が発現していることを確認し、GW4869及びEIPAを用いエクソソームの分泌及び取り込みを抑制することにより、癌細胞上のCD47発現が低下しマクロファージによる食食が亢進することが観察された。同様に、エクソソームの分泌を調整するRAB27Aの発現を抑制することにより、エクソソーム分泌及び癌細胞上のCD47発現低下を認めた。In vivoでの卵巣癌腹膜播種マウスモデルにおいても、GW4869による治療またはRAB27A抑制細胞株の移植により、マウスの予後が改善し、免疫染色においても腫瘍でのM1 マクロファージの集積亢進が観察された。以上より、卵巣癌の予後不良因子の一つとして癌細胞由来エクソソームによる癌細胞上のCD47発現、それに伴うM1 マクロファージによる免疫逃避機構の調整があり、癌細胞由来エクソソームの制御が卵巣癌の治療標的となる可能性が示された。

上記の論文は博士（医学）の学位授与に値する。