

## Necroptosis in pancreatic cancer promotes cancer cell migration and invasion by release of CXCL5

安藤, 陽平

<https://hdl.handle.net/2324/4110407>

---

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : © 2020 Ando et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License

(別紙様式2)

氏名	安藤 陽平
論文名	Necroptosis in pancreatic cancer promotes cancer cell migration and invasion by release of CXCL5
論文調査委員	主査 九州大学 教授 加藤 聖子 副査 九州大学 教授 馬場 英司 副査 九州大学 教授 小川 佳宏

### 論文審査の結果の要旨

ネクロプトーシスは receptor-interacting serine/threonine-protein kinase-3 (RIPK3) や mixed lineage kinase domain-like (MLKL) などの分子によって制御され、ネクローシスのように内因性分子の放出を伴うプログラム細胞死のひとつである。癌におけるその役割については促進的・抑制的様々な報告があるが、膵癌におけるその役割については明らかではない。申請者は膵癌におけるネクロプトーシスが癌の進展に与える影響について検討した。ヒト膵癌組織では RIPK3、MLKL が高発現しており、特に MLKL は癌の浸潤先端で強く発現していた。MLKL、RIPK3 を高発現した膵癌細胞に対して薬剤を用いてネクロプトーシスを誘導することができたが、その上清は癌細胞の遊走・浸潤を促進した。ネクロプトーシスを起こした細胞上清中では C-X-C motif chemokine 5 (CXCL5) の濃度が有意に上昇しており、その受容体である C-X-C-motif chemokine receptor-2 (CXCR2) は膵癌細胞で高発現していた。薬剤や RNA 干渉で CXCR2 を抑制すると、ネクロプトーシスによる癌細胞の遊走・浸潤促進効果は阻害された。本研究により、膵癌の浸潤先端におけるネクロプトーシスが CXCL5 の放出と、その受容体 CXCR2 を介して癌細胞の遊走・浸潤を促進している可能性が明らかになった。

以上の成績はこの方面の研究に知見を与えた意義ある成果であると考えられる。本論文は共著者 10 名以上のため、まず申請者の役割・貢献度を尋ね、本人が主導的役割を果たしていることを確認した後、本論文について研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容や関連した事項について種々質問を行い、いずれについても適切な回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格とした。