九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Antitumor activity of tumor-infiltrating neutrophils revealed by a syngeneic mouse model of cholangiocarcinoma

須賀原, 修

https://hdl.handle.net/2324/7443307

出版情報：Kyushu University, 2025, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：© 2025 The Author(s).

KYUSHU UNIVERSITY

氏　名：　須賀原　修

論文名：　Antitumor activity of tumor-infiltrating neutrophils revealed by a syngeneic mouse model of cholangiocarcinoma
（胆管癌モデルマウスによる腫瘍浸潤好中球の抗腫瘍活性の解明）

区　分：　甲

論　文　内　容　の　要　旨

腫瘍免疫微小環境は、がんの進行を制御する上で重要な役割を果たしている。 最近の研究では、胆管がん（CCA）における多様な腫瘍遺伝子型と腫瘍免疫微小環境の表現型との関係が示唆された。 しかし、CCAの進行における腫瘍浸潤免疫細胞に関する知見は一貫しておらず、論争が続いている。 このことは、免疫能力のあるマウスを用いた遺伝学的に定義されたCCAモデルの必要性を強調している。 われわれはここで、C57BL/6マウスから移植可能なCCAオルガノイドを遺伝子操作により作製し、このモデルを用いてCCA進行における腫瘍浸潤免疫細胞の役割を調べることを目的とした。 CCAオルガノイドは、CRISPR/Cas9システムを用いてex vivoで作製した。 Smad4、Trp53、Krasに変異を有するCCAオルガノイドを野生型C57BL/6マウスに同所移植すると、遠隔転移を伴う腫瘍形成が認められた。担がんマウスの免疫細胞を選択的に減少させたところ、腫瘍浸潤好中球（TINs）の抗腫瘍作用が明らかになり、それは活性酸素種の産生によるがん細胞の直接的な殺傷によって媒介された。 さらに、リコンビナントヒト顆粒球コロニー刺激因子（rhG-CSF）の投与は、TINsの数と細胞傷害性を増加させ、腫瘍の成長を抑制し、担がんマウスの生存期間を延長した。 最後に、rhG-CSFと標準的な化学療法を併用すると、相乗的に腫瘍増殖が抑制された。 この研究は、CCAの遺伝学的に定義された同系移植マウスモデルを提供し、rhG-CSFによるTINを標的とした治療の可能性を明らかにするものである。