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

（別紙様式２）

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）
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　吉住　朋晴 副　査　　九州大学　　教授　　久場　敬司 副　査　　九州大学　　教授　　馬場　英司

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

（主論文内容の要旨：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。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の腫瘍浸潤免疫細胞に関する知見は一貫していない。このことは、免疫システムが正常に機能してい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。 そこで申請者らは、野生型C57BL/6マウスから遺伝子操作により移植可能なCCAオルガノイドを作製し、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。担がんマウスの腫瘍に浸潤した免疫細胞を細胞種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、この作用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、遺伝子組換え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、免疫機能を有し、かつ遺伝学的に定義されたCCA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。）

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、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及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。