



Title	High expression of the cachexia-related protein Fn14 in esophageal squamous cell carcinoma correlates with poor chemotherapy response and anti-Fn14 therapy decreases chemotherapeutic resistance
Author(s)	安達, 慧
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105287
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	安達 慧
論文題名 Title	High expression of the cachexia-related protein Fn14 in esophageal squamous cell carcinoma correlates with poor chemotherapy response and anti-Fn14 therapy decreases chemotherapeutic resistance (食道扁平上皮癌におけるがん悪液質関連タンパクFn14の高発現は化学療法抵抗性と関連し、Fn14抗体投与により化学療法抵抗性は改善される)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 がん悪液質は腫瘍から放出されるサイトカインによる筋肉・脂肪分解や食思不振によって体重減少をきたす病態であり、化学療法の奏効率や治療完遂率の低減・有害事象の増加、生存期間の短縮等との関連が報告されている。近年、がん悪液質関連タンパクとして多機能性サイトカインであるTWEAKとその受容体であるFn14の腫瘍発現が報告されている。本研究ではがん悪液質の頻度の高い食道癌を対象に腫瘍のTWEAK/Fn14発現と化学療法治療効果および予後との関連を明らかにし、Fn14をターゲットとした治療介入の可能性について探索することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 食道扁平上皮癌細胞株の免疫染色にてFn14発現陰性のTE6、Fn14発現陽性のTE10を選択した。TE6とそのFn14強制発現(OE)株を骨格筋細胞株と共培養し蛍光免疫にて筋繊維の評価を行ったところ、OE株において骨格筋細胞株の筋管径は有意な萎縮(OE vs. NC: 27.71 vs. 17.82 μm, $p < 0.001$)を認めた。TE10とそのFn14ノックダウン(si)株を筋細胞と共培養しsi株において筋管径の萎縮(si vs NC: 31.02 vs 16.34 μm, $p < 0.001$)が有意な改善を認めた。TE6、TE10を用いたFn14のsi/OEにて増殖・遊走能、化学療法抵抗性(5-FU, CDDP, DTX)との関連をin vitroにて評価した。TE6のFn14OEにより増殖能、遊走能が増強し、5-FU・CDDP・DTXの全てにおいて化学療法抵抗性の増悪を認めた。TE10に対し、Fn14ノックダウンすることで増殖能・遊走能は低下し、5-FU・CDDP・DTXの全てにおいて化学療法抵抗性は減少した。Fn14siによりFn14/TWEAK axisの下流のシグナルであるcIAP1, RIP1, Ub-RIP1の発現が低下し、強制発現にて増加することを確認した。Fn14陽性細胞株では化学療法暴露にてRIP1発現とNF-κ β活性化が認められ、化学療法抵抗性に関与していると考えられた。 また、TE6のFn14OE株を用いてマウスの皮下腫瘍モデルを作成し、Fn14OEの有無、シスプラチン投与、Fn14抗体(ITEM-4)投与による腫瘍の増殖を評価し、コントロールに比較してFn14OE株の移植モデルでは腫瘍増大が有意であり(腫瘍重量, OE vs. NC: 42.14 vs. 28.32mg, $p = 0.034$)、シスプラチンの効果減弱を認めた(OE+CDDP vs. NC+CDDP: 33.6 vs. 16.0mg, $p = 0.029$)。さらに強制発現株にITEM-4を投与したところCDDPによる腫瘍縮小効果が増強した(OE+CDDP vs. OE+ITEM-4+CDDP: 33.6 vs. 13.1mg, $p = 0.010$)。免疫染色による腫瘍のKi67 indexの評価では、NC群の36.3%に比較してOE群では66.5%と有意な上昇を認め、ITEM-4投与群において34.6%まで低下を認めた。マウスの骨格筋量や骨格筋のHE染色・蛍光免疫による筋繊維サイズの評価においてもFn14強制発現株移植モデルにおいて骨格筋の萎縮を認め、悪液質の症状発現が確認された。さらにTE10を皮下移植したマウスにFn14抗体(ITEM-4)を投与することにより、腫瘍の増殖抑制(腫瘍重量, NC vs. ITEM-4: 77.5 vs 12.8mg, $p = 0.002$)とシスプラチン抵抗性の改善(NC+CDDP vs. ITEM-4+CDDP: 22.7 vs 7.2mg, $p = 0.022$)を認めた。Ki67 indexはNC群の65.9%からITEM-4投与群では26.0%と有意な低下を認めた($p < 0.001$)。 臨床検体を用いた解析として術前補助化学療法(DCF療法)施行後に食道亜全摘を施行した食道扁平上皮癌患135例を対象として、腫瘍におけるTWEAK/Fn14発現を免疫組織染色にて評価し化学療法組織学的治療効果、臨床病理学的因子、予後との関連を評価した。Fn14高発現例($n = 62$, 45.9%)では低発現例($n = 73$, 54.1%)に比較して化学療法奏効率の低下(Grade 2: 22.6% vs. 46.6%, $p = 0.003$)を認め、全生存期間($p = 0.004$)、無再発生存期間($p = 0.037$)ともに有意に不良であった。TWEAK/Fn14の共発現例($n = 28$, 20.7%)ではさらに化学療法奏効率の低下(Grade 2: 14.3% vs. 41.1%, $p = 0.005$)と全生存期間($p < 0.001$)および無再発生存期間($p = 0.003$)の増悪を認めた。全生存期間、無再発生存期間の予後因子についての単変量・多変量解析にてFn14/TWEAK共発現はpT、pN因子とともに独立した有意な予後不良因子であった。 〔総括(Conclusion)〕 食道扁平上皮癌において、TWEAK/Fn14の発現と化学療法抵抗性や予後増悪との関連を認めた。また、抗Fn14抗体投与による化学療法抵抗性の改善を認め、今後の臨床応用が期待される。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 安達 慧				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	土岐 祐一郎	審 査 者
	副 査	大阪大学教授	猪俣 秀典	審 査 者
	副 査	大阪大学教授	島津 研二	審 査 者

論文審査の結果の要旨

がん悪液質は腫瘍から放出されるサイトカインによる筋肉・脂肪分解や食思不振によって体重減少をきたす病態であり、化学療法の奏効率や治療完遂率の低減・有害事象の増加、生存期間の短縮等との関連が報告されている。近年、がん悪液質関連タンパクとして多機能性サイトカインであるTWEAKとその受容体であるFn14の腫瘍発現が報告されている。本研究ではがん悪液質の頻度の高い食道癌を対象に腫瘍のTWEAK/Fn14発現と化学療法治療効果および予後との関連を明らかにし、Fn14をターゲットとした治療介入の可能性について探索した。

Fn14ノックダウン、強制発現することにより、Fn14が腫瘍増殖・遊走能・化学療法抵抗性・骨格筋減少に関連している事を示した。さらに抗Fn14抗体投与により、腫瘍増殖・化学療法抵抗性・骨格筋減少が抑制された。

また食道扁平上皮癌患者の臨床検体を用いて、Fn14発現例で全生存期間・無再発生存期間ともに有意に不良であった。

Fn14/TWEAK両発現例でさらに予後不良となり、単変量・多変量解析にていずれも独立した予後因子であった。

本研究は、予後不良な食道扁平上皮癌におけるFn14発現が化学療法抵抗性や予後に関連している事を示し、化学療法抵抗性に関連するメカニズムについてもNF-κBが関連している可能性について示唆された。

Fn14の病態解明および今後の臨床的治療戦略の構築において重要な知見を提供する論文であり、学位に値するものと認める。