



Title	Overexpression of Transferrin Receptor in Esophageal Squamous Cell Cancer Suggests Poor Prognosis and Potential Therapy
Author(s)	池永, 直樹
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105306
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	池永直樹
論文題名 Title	Overexpression of Transferrin Receptor in Esophageal Squamous Cell Cancer Suggests Poor Prognosis and Potential Therapy (食道扁平上皮癌におけるトランスフェリン受容体の過剰発現は予後不良を示唆し、治療標的となる可能性を示す)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
食道癌は、依然、予後不良疾患であり新規治療薬の開発が望まれる。食道癌の新規治療標的となる癌特異的な分子を模索するため、食道癌細胞株と正常食道粘膜細胞株を用いた、リン酸化プロテオーム解析を実施し、発現比が最も高かった (Fold change : 2.899) トランスフェリン受容体 (TfR) に注目した。TfRは細胞内へ鉄を取り込む膜受容体であり、多くの癌腫でその過剰発現と予後との関連が報告されている。細胞内鉄はミトコンドリアにおけるDNA合成やATP産生に関与し、腫瘍増殖を駆動すると考えられることから、癌細胞における鉄代謝とミトコンドリア機能の関連性が示唆されている。本研究は、食道扁平上皮癌検体におけるTfR発現を評価し、臨床的意義を明らかにした。さらには、癌細胞における鉄を標的とした新規治療戦略の開発および作用機序の解明を目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
① 食道癌臨床検体を用いたTfRの発現意義の検討	
2009年から2017年に、当院で根治切除を実施した食道扁平上皮癌臨床検体99例を用いてTfRの免疫染色を行った。5年全生存率 (OS) は、TfR高発現群 (49例) の患者で55.0%、TfR低発現群 (49例) の患者で77.9%であり、TfR高発現群は予後不良であった (ハザード比=2.83、95%信頼区間: 1.30-6.17、p=0.008)。さまざまな臨床病理学的因子とOSとの関連を、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。病理学的病期 (TNM分類) や静脈侵襲、リンパ管侵襲については統計学的には、関連が確認できなかった。一方で、TfR発現がOSの有意な独立予後因子として確認された (ハザード比=0.354、95%信頼区間: 0.157-0.814、p=0.008)。	
② TfR発現抑制による細胞内鉄の変化、腫瘍増殖への影響とその機序の検討	
食道癌細胞株TE-8、TE-9に対して二種のsiRNAを用いてTfRのknockdownを行い、細胞質内のFe ²⁺ の減衰をferro orangeを用いた鉄染色で確認した。またWST assayを用いてTfRのknockdown後の腫瘍増殖について評価し、腫瘍増殖抑制効果を確認した。TfRのknockdown後に細胞周期assayを行い、G0/G1期がTE-8で(N/C:59.3%, si-1:67.0%, si-2:76.8%)、TE-9で(N/C:58.2%, si-1:77.0%, si-2::69.0%) と細胞周期停止を確認した。	
③ 鉄キレート剤投与後の細胞内鉄の変化および腫瘍増殖への影響とその機序の検討	
鉄キレート剤であるデフェロキサミン (DFO) 投与により細胞質内のFe ²⁺ の減衰を確認し、WST assayでDFO投与後の腫瘍増殖抑制効果を確認した。DFO投与後に細胞周期assayを行い、細胞周期チェックポイント分子であるサイクリンD、サイクリンE、およびサイクリン依存性キナーゼ2の発現抑制を介してG0/G1期での細胞周期停止を確認した。またDFO投与後にCaspase 3/7-Glo assayを行い、カスパーゼ3および7の増加を認め、アポトーシスの誘導を確認した。細胞内鉄はミトコンドリアにおいてDNA合成やATP産生等に関与し腫瘍増殖機序の重要な一端を担っていると考えられ、ミトコンドリア機能に注目した。ミトコンドリア機能を反映しているミトコンドリア膜電位をMitoTracker Orangeによる蛍光染色で評価し、DFO投与により蛍光染色の減衰を確認した。	
④ マウス皮下腫瘍モデルにおける鉄キレート剤の効果の検討	
食道癌皮下異種移植モデルを作成し、DFO 8mg/kg, 80mg/kgを投与し無治療群と比較を行った。無治療群と比較してDFO投与群では有意に血中鉄濃度を低下させ (209ug/dl, 186 μg/dl, 189 μg/dl)、腫瘍体積、腫瘍重量において、有意に低値を認めた。摘出腫瘍では、DFO投与群で鉄染色およびKi-67染色の低下が確認された。	
〔総 括(Conclusion)〕	
食道癌はTfRの高発現を介して細胞内の鉄を増加させ、それは鉄依存性に細胞増殖促進、アポトーシス抑制をもたらし、結果として腫瘍の悪性度を増加させて予後を増悪させるということが想定された。鉄代謝を標的とした治療が、細胞周期停止、アポトーシス誘導、ミトコンドリア機能の低下を介した腫瘍増殖抑制効果が確認された。鉄代謝を標的とした治療が食道癌に対して有効なアプローチとなり得ることが示された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 池永直樹				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	土岐 祐一郎	署名
	副 査	大阪大学教授	山本 浩文	署名
	副 査	大阪大学教授	小川 和孝	署名

論文審査の結果の要旨

本研究では食道扁平上皮癌検体におけるトランスフェリン受容体（TfR）発現を評価し、臨床的意義を明らかにした。さらに食道癌における鉄を標的とした新規治療戦略について検討した。食道扁平上皮癌臨床検体を用いたTfRの免疫染色の結果、TfR高発現が独立予後不良因子であることが確認された。また食道癌細胞株に鉄キレート剤であるデフェロキサミン（DFO）を投与することで細胞内鉄の減少を認め、細胞増殖抑制効果を示した。細胞増殖抑制効果の機序として、ミトコンドリア膜電位の低下およびアポトーシス、細胞周期停止への誘導が示された。食道癌皮下腫瘍モデルマウスに対しDFOを投与しマウスの血中鉄濃度の低下と腫瘍内の鉄染色の低下を認め、腫瘍の体積および重量の低下を確認した。本研究は鉄代謝を標的とした治療が食道癌に対して有効なアプローチとなり得ることが示された。よって、本研究は学位の授与に値すると考える。