



Title	AURKA/PLK1/CDC25C Axis as a Novel Therapeutic Target in INI1-Deficient Epithelioid Sarcoma
Author(s)	井上, 陽公
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101826
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	井上 陽公
論文題名 Title	AURKA/PLK1/CDC25C Axis as a Novel Therapeutic Target in INI1-Deficient Epithelioid Sarcoma (AURKA-PLK1-CDC25C経路を標的としたINI1欠失類上皮肉腫に対する新規治療法)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>類上皮肉腫 (EpS) はINI1欠失を特徴とする治療抵抗性の高悪性度悪性軟部腫瘍で新規治療法が望まれている。本研究の目的は、EpSの遺伝的特徴であるINI1の欠損がAURKA/PLK1/CDC25C経路の活性化を通じて腫瘍形成にどのように寄与しているかを解明し、この経路が新規治療標的としての可能性を持つかどうかを検討することにある。また、INI1の再導入がEpS細胞の増殖や腫瘍形成能に与える影響を評価し、分子機構を明らかにすることで、治療戦略の基盤を提供することを目指した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>EpS細胞株VAESBJ, Asra-EPSと正常ヒト線維芽細胞を用いて実験を実施した。INI1およびGFPを形質導入した細胞株を作成し、INI1再導入による影響を増殖試験やコロニー形成試験で評価した。さらに、AURKA/PLK1/CDC25C軸の分子メカニズムを解析するためにRT-qPCRおよびWestern blottingを実施した。また、AURKA選択的阻害剤Alisertibを用いた薬理学的アプローチにより、AURKA抑制が腫瘍細胞に与える影響を評価した。in vivoではXenograft腫瘍移植モデルを用い、腫瘍形成能の変化を測定した。</p>	
<p>両EpS株においてINI1の導入により形態の変化や増殖速度の有意な低下、AURKA-PLK1-CDC25C経路の不活化を認めた。WST-8 assayでAlisertibはEpSの細胞増殖抑制効果を認めた。また、INI1を導入した細胞株ではGFPを導入した細胞株に比べ有意にAlisertibによる細胞増殖抑制効果の減弱を認めた。細胞周期解析ではEpS細胞株においてAlisertibによる濃度依存的なG2/M期の増加、subG1期の増加を認め、apoptosis assayにおいても濃度依存的にapoptosis細胞の増加を認めた。Western blottingでは濃度依存的にAURKA-PLK1-CDC25C経路の不活化、p21, p27, CC3の発現上昇を認めた。in vivo xenograft modelにおいてもAlisertibによるEpSに対する有意な腫瘍増大抑制効果を認め、組織免疫染色やWestern blottingによりその効果が裏付けられた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>多くの悪性腫瘍においてAURKAの過剰発現が過去に報告されている。本研究にて、INI1の欠損がEpS細胞の腫瘍形成におけるAURKA/PLK1/CDC25C経路の重要な役割であることを示した。この経路がEpS治療の新たな分子標的としての可能性を秘めていることを示した点で意義がある。特に、AlisertibのようなAURKA選択的阻害剤の有効性が確認され、EpSを含めたINI1欠失腫瘍に対する治療の臨床的応用の可能性が示された。一方で、INI1欠損がcell type dependencyにAURKA活性化を引き起こすメカニズムの詳細にはさらなる研究が必要であり、EpS以外の腫瘍や正常細胞におけるINI1の役割も今後の研究課題とされる。EpSは他の腫瘍タイプに比べて治療選択肢が限られているため、分子標的治療の確立は患者の予後改善に向けた重要な一步となる。本研究の知見は、EpSの新しい治療戦略の構築に向けた基盤を提供するものであり、今後の研究開発に貢献することが期待される。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 井上 陽公			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査 大阪大学教授	岡田誠司	署 名
	副 査 大阪大学教授	中田祐	署 名
副 査 大阪大学教授	寺木範行	署 名	
論文審査の結果の要旨			
<p>類上皮肉腫 (EpS) はINI1欠損を特徴とする悪性軟部腫瘍である。本研究ではINI1の機能およびINI1により制御される経路の一つであるAURKA/PLK1/CDC25C axisの役割とその阻害による治療的可能性について調査した。INI1を再導入した結果、細胞増殖が抑制され造腫瘍能が消失するとともに、AURKAおよびその下流活性が抑制されることが確認された。またAURKA遺伝子をsiRNAでサイレンシングすることで、EpS細胞の増殖が阻害されPLK1およびCDC25Cの活性が低下することも明らかとなった。さらに、選択的AURKA阻害剤であるAlisertibは、EpS細胞に対して正常細胞よりも強い増殖抑制効果を示し、G2/M期での細胞周期停止およびアポトーシスを誘導した。in vivoにおけるXenograft移植モデルにおいても同様に、Alisertibは腫瘍の増殖を有意に抑制することが確認された。本研究の結果、治療選択肢の限られたEpSにおいて、INI1欠損によって活性化されるAURKA/PLK1/CDC25C軸が新たな標的となり得ることが示され、学位の授与に値すると考えられる。</p>			