



Title	VRK1 Is a Novel Therapeutic Target for Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix
Author(s)	小林, まりや
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105290
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	小林 まりや
論文題名 Title	VRK1 Is a Novel Therapeutic Target for Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix (VRK1は子宮頸部小細胞神経内分泌癌の新規治療標的である)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕	
子宮頸部小細胞神経内分泌癌（small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix：SCNEC）は、子宮頸部に発生する高悪性度神経内分泌癌であり、他の主要な子宮頸癌と比較して明らかに予後不良である。その分子学的特徴に基づく新規薬物療法の開発が強く望まれているが、SCNECは稀少腫瘍であるため研究資源が限られており、病態の理解と治療標的探索は十分に進んでいない。本研究では、SCNECの新規治療標的の同定を目的とした。先行研究として実施した患者由来オルガノイドを用いた発現プロテオーム解析の結果から候補分子として抽出されたVaccinia-related kinase 1（VRK1）に着目した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
方法：臨床検体を用いた免疫染色により、子宮頸癌（SCNEC、扁平上皮癌、腺癌）におけるVRK1発現の程度を比較検討した。SCNEC細胞株（HCSC-1、TC-YIK）においてshRNAによるVRK1ノックダウン（KD）を行い、細胞増殖への影響を<i>in vitro</i>（二次元・三次元培養）および<i>in vivo</i>（皮下移植マウスモデル；BALB/cAJcl-nu/nuマウス）で評価した。マウス皮下移植腫瘍から抽出したRNAを用いてGene Set Enrichment Analysis（GSEA）を実施し、VRK1の関与するシグナル経路を探索した。得られた結果を検証するため、栄養飢餓、低酸素、酸化ストレスなど複数の条件下におけるVRK1 KDの影響を<i>in vitro</i>（二次元培養）で検討した。さらに、ミトコンドリア膜電位測定、免疫蛍光染色によるVRK1の細胞内局在の解析、およびWestern blot analysisにより、ミトコンドリア関連タンパク質およびヒストン修飾関連分子の変化を評価した。 成績：VRK1の発現は扁平上皮癌および腺癌では症例間でばらつきがみられた一方、SCNECでは一貫して高発現を示した。VRK1 KDによるSCNECの腫瘍増殖抑制効果は、二次元培養では限定的であったが、三次元培養および<i>in vivo</i>では有意な抑制効果が認められた。GSEAの結果、VRK1はミトコンドリア関連経路に関与する可能性が示唆された。さらに、酸化ストレス条件下では、二次元培養においてもVRK1 KDによるSCNEC細胞の増殖抑制が確認され、VRK1の機能的役割が酸化ストレス応答と関連していることが示唆された。酸化ストレス条件下では、VRK1 KDによりミトコンドリア膜電位の低下が認められ、ミトコンドリア電子伝達系複合体IVを構成する核コードサブユニットであるCOX IVの発現が低下した。また、転写活性化型マークであるヒストンH3リジン4のトリメチル化（H3K4me3）の抑制も確認され、VRK1 KDがH3K4me3抑制を介して間接的にCOX IVを制御し、ミトコンドリア機能障害を介した腫瘍増殖抑制に寄与する可能性が示唆された。	
〔総 括(Conclusion)〕	
本研究により、SCNECの腫瘍増殖においてVRK1がミトコンドリア機能を介した重要な役割を果たすこと、そして、VRK1がSCNECにおける新規治療標的となり得ることが明らかとなった。これらの知見は、VRK1阻害を基盤とした新規分子標的治療の開発につながる可能性を示し、希少癌であるSCNECの新たな治療戦略構築に貢献するものである。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 小林 まりや			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	小玉 美智子
	副 査	大阪大学教授	森井 勇一
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫
論文審査の結果の要旨			
子宮頸部小細胞神経内分泌癌（small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix：SCNEC）は、極めて予後不良な高悪性度神経内分泌癌であり、新規治療標的の探索が喫緊の課題である。分子学的特徴に基づく新規薬物療法の開発が強く望まれているものの、その希少性から研究資源が限定的であり、標的探索は十分に進んでいない。本研究では、先行研究により候補分子として示唆された Vaccinia-related kinase 1（VRK1）に着目し、SCNEC における治療標的としての有用性を検討した。VRK1 は SCNEC で一貫した高発現を示し、三次元培養系および in vivo 環境において VRK1 ノックダウンが腫瘍増殖を有意に抑制することを明らかにした。さらに、腫瘍に特徴的な酸化ストレス環境下で、VRK1 ノックダウンは COX IV の発現低下を伴うミトコンドリア機能障害を誘導し、これが腫瘍抑制効果に寄与することを示した。以上より、VRK1 は SCNEC の有望な治療標的となり得ることが明らかとなった。本研究は、希少癌であるSCNECに対する新たな治療戦略構築に資する重要な知見であり、博士（医学）の学位に値すると認められる。			