

【目的】卵巣癌は婦人科領域において最も予後不良な癌種の一つであり、抗癌剤への容易な耐性獲得がその主因である。VRK1はセリン・トレオニンキナーゼの一種で、Barattaら(2015)による網羅的ノックダウンスクリーニングによって見いだされた卵巣癌の新規治療のターゲット遺伝子である。同スクリーニングでは、AURKA1、ERBB3、CDK2、mTORなどの既知のものに加えてBRD4、VRK1、GALK2などが新規の治療標的分子として報告されているが、同論文では低分子阻害剤がすでに存在するBRD4にのみ最終的に着目しており、VRK1に関する実験データは示されていない。VRK1阻害の癌細胞増殖抑制効果は*in vitro*での報告がこれまでに散見されるが(Kim et al. 2013, Zang et al. 2017)、*in vivo*で阻害剤の薬効を確認した報告は胃癌(Ming-de et al. 2017)と大腸癌(Wu et al. 2018)の2報しかなく、婦人科癌における報告はまだない。また、いずれの報告も、細胞株由来動物モデルを用いたものであり、次なる前臨床試験として患者組織由来動物モデルであるPDXでの薬効試験が重要となる。本研究では、我々が樹立したVRK1を高発現する卵巣癌患者腫瘍由来モデルにおいて、①VRK1阻害による抗腫瘍効果やシスプラチン耐性解除効果を生体モデルで初めて実証し、②それらを引き起こす分子生物学的メカニズムを解明することを目的とする。

【方法】1. VRK1の発現を抑制するフラボノイドであるルテオリンを用いて、卵巣癌細胞株を用いた*in vitro*の各種アッセイを行った。2. ルテオリンの*in vivo*における効能を明らかとするため、VRK1を高発現する卵巣癌PDX腫瘍をヌードマウスに分割移植して擬似的担癌集団を作製し、ルテオリン投与による抗腫瘍効果と副作用の評価を行った。3. ルテオリンの抗腫瘍効果のメカニズムを解明するため、リン酸化アレイによる解析を行った。腫瘍検体を用いて免疫組織学的な評価を行った。

【結果】1. 卵巣癌細胞株にルテオリンを添加すると、用量依存性に細胞増殖が抑制された。細胞周期のフローサイトメトリーではG2/M期細胞の割合が増加し、ルテオリンの抗腫瘍効果は細胞分裂の阻害であることが示唆された。2. ルテオリン50 ppm混餌の摂取によって腫瘍増殖が抑制された。ルテオリン投与による体重減少は認めなかった。3. 卵巣癌細胞株に対してルテオリンを添加することで、p53のリン酸化亢進が認められた。上記のPDXモデル腫瘍を免疫組織学的に評価すると、細胞分裂のマーカーであるヒストンH3(Ser10)のリン酸化が抑制されていた。また、p53のリン酸化が亢進しており、*in vitro*で確認された抗腫瘍効果メカニズムが*in vivo*でも再現された。

ルテオリンの抗腫瘍効果メカニズム

