

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	熊西 俊介
論文担当者	主 査 藤盛 好啓
	副 査 八木 秀司
	副 査 池内 浩基
学位論文名	Epigenetic modulators hydralazine and sodium valproate act synergistically in VEGI-mediated anti-angiogenesis and VEGF interference in human osteosarcoma and vascular endothelial cells (ヒドララジンとバルプロ酸ナトリウムの併用によるヒト骨肉腫血管新生抑制効果の検討)
論文審査の結果の要旨 骨肉腫は整形外科領域で頻度の高い悪性腫瘍であり、再発や遠隔転移が起こると予後は著しく悪い。腫瘍内では血管新生促進が優勢な状態であり、血管新生を抑制することが抗腫瘍効果をもたらす。ヒストン脱アセチル化阻害剤であるバルプロ酸ナトリウム（VPA）、およびDNAメチル化阻害剤であるヒドララジン（Hy）の血管内皮成長抑制因子（vascular endothelial growth inhibitor: VEGI）を介した、骨肉腫に対する血管新生抑制効果を検討した。 VPAとHyはヒト骨肉腫細胞（OS）にVEGIおよびそのレセプターDR3の発現を有意に増加させ、また両者の併用による相乗効果も見られた。さらに併用によりsoluble VEGIも有意に増加した。一方、ヒト毛細血管内皮細胞（HMVE）においてもVPA, Hyおよびそれらの併用はVEGI、DR3およびsoluble VEGIの発現を増強させ、OSと同様の傾向を示した。OSおよびHMVEにおけるDR3の発現はVPA, Hyおよびそれらの併用においても有意な変化は見られなかった。VPAとHyの併用はHMVEの増生を30%程度抑制し、またVPAとHyの併用処理後のOS培養液はHMVEの管腔形成を60%程度抑制する事が確認された。更に免疫沈降法にてVEGIはVEGF-Aと複合体を形成する事が確認された。このように、VPAおよびHyの併用はそれぞれの単独作用よりも、OS、HMVEにおけるVEGI/DR3を介した血管新生抑制効果を示し、また、これらの併用によって発現が増強された腫瘍由来soluble VEGIが血管形成抑制効果を示した。 本研究は、バルプロ酸ナトリウム（VPA）とヒドララジン（Hy）が骨肉腫の血管新生抑制効果を介した新たな治療薬として応用が可能であることを示す知見であり、学位授与に値する内容と判断された。	