

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

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)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 高次神経制御系

整形外科学 (指導教授 吉村 紳一)

氏 名 熊西 俊介

骨肉腫は整形外科分野において最も頻度の高い悪性腫瘍であり、再発や遠隔転移が起これば予後は著しく悪い。従って骨肉腫の治療成績の向上のためには、再発・転移を抑制させる新たな治療法を開発する必要がある。

悪性腫瘍の増殖・進展にもっとも関係するのが腫瘍新生血管であり、この血管新生を抑制することが直接的な抗腫瘍効果をもたらすだけでなく、血行性遠隔転移を抑制すると考える。現在、血管新生因子として vascular endothelial growth factor (VEGF), angiopoietin 等の因子が同定され機能解析が進んでいる。なかでも VEGF に対する中和抗体や VEGF 受容体などを標的とする治療薬が臨床応用されている。しかし、改善すべき重篤な副作用やこれらの治療薬に対して耐性を示す例も報告されている。また血管新生は通常、血管新生促進因子と抑制因子のバランスによってコントロールされているが、腫瘍内では血管新生促進因子が優勢な状態であると考えられている。このことから血管新生におけるネガティブフィードバック分子の一つである内因性血管新生抑制因子 (vascular endothelial growth inhibitor: VEGI) に着目した。VEGI は血管内皮細胞のみならずヒト悪性腫瘍にも発現していることが報告されている。また VEGI のレセプターである Death receptor 3 (DR3) も各種細胞に広く発現していることから、その作用は paracrine のみではなく autocrine としても働くと考えられている。更に VEGI/DR3 結合に拮抗する Decoy receptor 3 (DcR 3) の存在も報告されている。多くの悪性腫瘍が DcR3 を産生していることから、VEGI/DR3 を介する apoptosis を阻害し、血管新生を促進させていることが推測されている。

今回、epigenetic drug である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塩酸塩 (Hy) を用い、ヒト骨肉腫における VEGI/DR3 を介した直接的腫瘍増殖抑制効果および腫瘍(由来)産生 VEGI のヒト血管内皮細胞に対する増殖抑制効果(間接的抑制効果)を検討した。また VEGI の新規経路による新生血管抑制の可能性を検討した。