




論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	澤井 龍生
論文担当者	主査 岸本 裕充 
	副査 都築 建三 
	副査 戴 毅 
学位論文名	Sodium Valproate Enhances Semaphorin 3A-mediated Anti-angiogenesis and Tumor Growth Inhibition in Human Osteosarcoma Cells (バルプロ酸はヒト骨肉腫細胞においてセマフォリン 3A を介して抗血管新生作用と腫瘍成長の抑制を増強する)
<p style="text-align: center;">論文審査の結果の要旨</p> <p>セマフォリン 3 クラス (Class 3 semaphorins) には、セマフォリン 3A (SEMA3A) を含む、内因性の血管新生阻害因子が知られており、内皮細胞の移動と増殖に関連して、多くのがん細胞で同定されている。SEMA3A は VEGF と競合することにより腫瘍の血管新生を抑制するが、腫瘍は活発な血管新生を有することが知られており、SEMA3A およびその受容体の発現がエピジェネティックに抑制されている可能性がある。この状態を克服するために、学位申請者らはヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤を使用して、骨肉腫 (OS) 細胞で SEMA3A の発現を増強し、血管新生を抑制し増殖と転移を阻害できるかを解析した。</p> <p>OS 細胞系およびヒト微小血管内皮 (HMVE) 細胞は、バルプロ酸 (VPA) およびトリコスタチン A (TSA) などの HDAC 阻害剤で処理した。SEMA3A の発現およびそれに関連する受容体の mRNA およびタンパクレベル、および腫瘍血管新生への抑制効果を調べた。その結果、HDAC 阻害剤である VPA および TSA は、OS 細胞で SEMA3A およびその関連受容体である NRP1 の発現を増加させたが、PLXNA1 は誘導しなかった。同様に、HMVE 細胞で SEMA3A および NRP1 の発現が増加したが、HMVE 細胞自体の成長抑制は認めなかった。さらに、VPA によって誘導された OS 細胞培養液中の SEMA3A は、HMVE 細胞の血管管腔形成を抑制し、SEMA3A の過剰発現は OS 細胞の成長抑制を増強した。SEMA3A によるこの成長抑制効果は、OS 細胞で G1/S 細胞周期の停止を誘導した。</p> <p>HDAC 阻害剤である VPA と TSA が、ヒストンのアセチル化を介して SEMA3A およびその受容体 NRP1 または PLXNA1 の発現を増加させることが示唆された。さらに、OS 細胞培地内の VPA 処理による SEMA3A は、HMVE 細胞における VPA 処理単独よりも管腔形成を抑制する可能性が示唆された。</p> <p>本研究で得られた知見は、骨肉腫の薬物治療に新たな可能性を示すものであり、学位授与に値すると判断した。</p>	