

論文審査の結果の要旨

氏名：山 村 崇 之

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は口腔扁平上皮癌細胞株 HSC-3 のリンパ管新生因子の発現を調節する

審査委員：（主 査） 教授 高 橋 富 久

（副 査） 教授 小宮山 一 雄 教授 大 木 秀 郎

教授 米 原 啓 之

悪性腫瘍の所属リンパ節転移や遠隔臓器転移は腫瘍関連死の大きな要因とされている。特に腫瘍細胞は、matrix metalloproteinase (MMP) を産生して、細胞周囲の間質を破壊し、また vascular endothelial growth factor ファミリー (VEGF-A, B, C および D), angiopoietin-2 (ANGPT-2) や、platelet-derived growth factor (PDGF) を分泌することで、血管およびリンパ管の新生を誘導し、腫瘍独自の固有間質を形成することが知られている。これらの遺伝子発現は様々な機構により調節されているが、近年、ヒストン脱アセチル化との関係が重要視されている。特に、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDACI) は、細胞の増殖やアポトーシスに関わる因子の発現や活性化に対してエピジェネティックな影響を及ぼすため、新たな癌治療薬として注目を集めている。そこで、本研究では HDACI の一つである酪酸ナトリウム (SB) が口腔扁平上皮癌細胞株 HSC-3 のリンパ管新生因子と MMP 阻害因子である tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP) の転写・翻訳に与える影響について遺伝子・タンパクレベルで検討した。

HSC-3 に SB (0, 1, 3 mM) を投与し、0~24 時間の培養後、細胞から mRNA を抽出し、cDNA マイクロアレイと定量的 PCR によってリンパ管新生因子の遺伝子発現パターンを調べた。また、同条件で培養した HSC-3 を使用して免疫染色および Western blot によってタンパク発現パターンについて検討した。

その結果、以下の結論を得ている。

1. cDNA マイクロアレイ解析によってリンパ管新生因子および TIMP2 と TIMP3 について遺伝子発現の変化が確認できた。
2. 定量的 PCR 法によってリンパ管新生因子の PDGF, ANGPT-2, VEGF-C, VEGF-D の発現減少が認められたが、TIMP2 および TIMP3 については発現が増加した。
3. Western blot および免疫染色では、VEGF-C の発現低下が認められた。

以上のように本研究から、腫瘍細胞における SB の投与は腫瘍細胞の浸潤とリンパ管新生を抑制し、SB による口腔癌治療の有効性が示唆された。このことは口腔病理学および関連歯科医学の研究に寄与するところが大きいものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成27年3月11日