フェリチン値 2,000 ng/ml を越えると心機能障害が顕性化する可能性があることが示された。検証の結果、R2* 値は臨床的指標である総赤血球輸血量や血清フェリチン値、また LVEF の低下と相関することが示された。これらの結果と我々の近似式は、国内外の除鉄ガイドラインの除鉄開始基準と合致した。しかしながら、心機能に関係なく、心鉄濃度の上昇に従い R2* 値が増加することを考慮すると、輸血依存患者においては、T2* 値が正常で LVEF が保たれているように見える早期から心鉄過剰の可能性を念頭に置いて治療に当たる必要があると考えられた。

P2–30.
脳循環と体循環の急性期経時的評価—低出生体重児での組織血液量の検討—

（社会人大学院四年・小児科学）
○藤岡　泰生
（小児科学）
高見　　剛、菅波　佑介、春原　大介
近藤　　敦、水書　教雄、宮島　　祐
星加　明徳

【はじめに】 我々は近赤外線分光法（NIRS : SRS 法）による脳組織酸素化指標と心エコーによる心機能および循環血液量の経時的変化を比較検討し報告してきた。今回、近赤外時間分解分光法（NIR time resolved spectroscopy ; TRS 法）を用いて低出生体重児における脳循環と体循環の比較検討を行った。【方法】NIRS（TRS-20）を用い、前額部と上腕にプローブを装着し、総ヘモグロビン（totalHb 以下 tHb）、酸素化ヘモグロビン、還元型ヘモグロビン、組織酸素化指標（SrO_2）を生後 3-6、12、24、48、72 h に経時的に計測し脳組織血液量（CBV）(mL/100 g）を求めた。前額部 tHb/ 上腕 tHb（脳血液/体血液比）を計算した。HR、MABP、SpO_2、PCO_2 を同時に記録した。測定結果を統計学的に検討した。【結果】対象は在胎 37 週未満の早産低出生体重児 16 例。出生体重 1,500 g 未満の VLBW 群 9 例（GA 28.9 ± 3.9 週、BW 1,080 ± 270 g）、出生体重 1,500 g 以上の LBW 群 7 例（GA 34.1 ± 2.2 週、BW 1,779 ± 205 g）。両群共に HR、SpO_2、PCO_2 に有意な変化は認めなかった。CBV は全経過を通じて VLBW 群の方が高く有意差を認めた。前額部 tHb/ 上腕 tHb も全経過を通じて VLBW 群の方が高いが有意差は認めなかった。LBW 群、VLBW 群共に前額部 tHb と上腕 tHb との間に相関を認めた。LBW 群では MABP と前額部 tHb、上腕 tHb に相関を認めたが、VLBW 群では共に相関は認めなかった。【結論】今回の検討では VLBW で CBV が多いことが確認された。VLBW では MABP は脳組織、体組織の血液量変化を反映していない可能性がある。早産低出生体重児において CBV は体組織血液量の変化を反映していると考えられる。

P2–31.
網羅的解析による EGFR 遺伝子抑制 microRNA の検討

（大学院単位取得・外科学第一）
○山口　　学
（外科学第一）
大平　達夫、岩崎賢太郎、片場　寛明
吉田　浩一、垣花　昌俊、臼田　実男
梶原　直央、内田　　修、池田　徳彦
（分子病理学）
鈴木理英子、田中　正視、高梨　正勝
黒田　雅彦

はじめに　肺癌は予後不良の疾患であり、数々の治療薬が開発されている。中でも上皮成長因子（EGFR）を標的とする分子標的薬はゲフィチニブ（イレッサ®）を始めとして数多く用いられているが、その効果は限定的である。したがってこれらに変わる新しい治療方法が期待されている。今回我々は microRNA（miRNA）に注目した。miRNA は体内に存在する 20 bp 程の non-coding RNA であり、mRNA を翻訳抑制あるいは分解することによりその標的となる分子の発現を抑制する。EGFR に対する miRNA を網羅的に解析することにより、EGFR の発現を抑制し、肺癌の増殖を抑制する抗癌作用を得る miRNA を検討した。

方法　EGFR 依存性に増殖する肺癌の細胞株を用い、候補となる miRNA をその細胞内に導入した。その後、EGFR の発現が抑制されていることを確認し、さらにその中で EGFR の mRNA を抑制する程度の高いもの数種類に関して、EGFR の発現抑制及

び肺癌の細胞株の増殖を抑制する事を確認した。

結果　EGFR の 3′-UTR に結合する可能性のある 88 種類の異なる miRNA について real time PCR を用いて検討した。それによって得られた 7 種類の miRNA について Western blotting、MTT assay 等を用いて EGFR の発現抑制及び細胞増殖抑制についての実験を行った。その結果、幾つかの miRNA が最も EGFR の発現抑制及び細胞増殖抑制能力を持つことがわかった。今後この miRNA を用いて、さらなる肺癌増殖抑制の効果について実験を重ねて行く予定である。

P2–32.

非ホジキンリンパ腫における血清 miR–92a の臨床的有用性についての検討

（社会人大学院二年・内科学第一）
○吉澤成一郎
（内科学第一）
梅津　知宏、後藤　守孝、後藤　明彦
伊藤　良和、田内　哲三、木村　之彦
大屋敷一馬
（難病治療研究センター）
大屋敷純子

目的：miRNA（micro-RNA）は、細胞内に存在する長さ 20 から 25 塩基ほどの 1 本鎖 RNA で、他の遺伝子の発現を調節する機能を有すると考えられている non-coding RNA の一種である。近年血清中にもエクソゾーム由来の miRNA が存在し、新たなバイオマーカーとして注目されている。非ホジキンリンパ腫組織では miR-17～92 クラスターが高発現を認めることが報告されているが、血清での解析例はほとんど無い。そこで、oncogenic miRNA として知られる miR-92a の意義について検討した。

方法：健常人および非ホジキンリンパ腫 118 例の血清を用いて $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法にて miR-92a の定量を行った。

結果：非ホジキンリンパ腫患者血清 miR-92a は健常人と比較して有意に減少しており（$p<0.0001$）、寛解時には健常人と同じレベルまで回復した。

総括：エクソゾーム由来の miRNA 発現レベルと組織内 miRNA 発現レベルの解離の機序は不明であるが、血清 miR-92a は非ホジキンリンパ腫の病態を反映していると考えられた。

P2–33.

急性白血病における miR–92a 発現調節異常に関する研究

（内科学第一）
○梅津　知宏、吉澤成一郎、小林　千晶
浜村　良子、大屋敷一馬
（分子病理学）
田中　正視、黒田　雅彦
（難病治療研究センター）
大屋敷純子

背景と目的：近年、DNA のメチル化異常、miRNA による遺伝子発現制御などエピジェネティックな変化が白血病発症の分子機構として注目されている。2009 年、Tanaka らは急性白血病においては健常人と比較して血清中の miR-92 が著減していることを見出した（PLoS One 4：e5532）。そこで、急性白血病における miR-92a 発現調節機構を解明する目的で以下の検討を行った。

方法：対象は急性白血病 91 例（芽球 80% 以上）より単核球層を分離し、健常人より得た CD34 陽性細胞を対照として miR-92a 発現レベルを Taqman MicroRNA Assay にて定量した。また、リンパ系白血病・リンパ腫細胞株（Raji, OM9；22）に miR-92a のアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）を加え、増殖抑制、アポトーシスを解析した。

結果：白血病細胞における miR-92a 発現レベルは健常人より得た CD34 陽性細胞と比較して急性骨髄性白血病（AML）では有意に減少していた（$P<0.0001$）。一方、急性リンパ性白血病（ALL）では AML より有意に発現上昇を認め、ALL 患者を miR-92a 高発現群（健常人の 3 倍以上発現）と miR-92a 正常ないし低発現群を比較すると前者は有意に予後不良であった（$P=0.0186$）。また ASO 実験により、白血病細胞におけるアポトーシスを阻害していることが示唆された。

結論：白血病細胞の miR-92a 測定は ALL における予後因子として有用なバイオマーカーであると考えられた。

《本研究は文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業「エピジェネテイックスを標的とした統合的がん克服のための研究拠点形成」の助成による》