

imatinib.

## P2-38

### マイクロRNAによる体細胞の初期化機構の解明

(東京薬科大学 生命科学部)

○木村 亮介

(先端分子探索寄附講座)

梅津 知宏

(内科学第一)

大屋敷一馬

(医学総合研究所)

大屋敷純子

【背景と目的】 マイクロRNAは19-22塩基のnon-coding RNAで、発生・分化における遺伝子発現制御に関与している。最近、miR-302を外来的に導入することで体細胞の初期化が可能であると報告された。そこで、マイクロRNAによって誘導された初期化におけるエピジェネティックな変化とテロメアの関係を明らかにするため、ヒト胎児腎由来細胞HEK293からiPS様細胞(mirPS)の作成を試みた。【方法】 HEK293細胞にmiR-302発現ベクターをエレクトロポレーションで導入後、Puromycin耐性細胞を選択し、さらにGFP発現の強度(導入した外来性miR-302の発現強度と相関)によってクローニングを行った。得られたmirPS細胞株における未分化マーカー(*OCT4*, *NANOG*)の発現、そのプロモーター領域におけるDNAメチル化度、テロメア長を解析した。

【結果・考察】 得られた8株のmirPS細胞において、GFP発現強度が高い株ではmiR-302を高発現していたが*OCT4*, *NANOG*の発現は低いもしくは検出不可能であった。一方、GFP発現強度が低い株の中に*OCT4*, *NANOG*ともに高発現しているものが存在し、これらのプロモーター領域およびゲノム全体はHEK293細胞と比較してゲノムDNAが脱メチル化傾向にあった。このことから、miR-302が初期化過程におけるゲノムの脱メチル化に関与していると考えられた。また、iPS細胞のような初期化によるテロメアの伸長は見られなかったが、初期化因子の発現誘導が安定(*OCT4*, *NANOG*ともに高発現)したmirPS細胞株ではテロメア長が維持されてい

た。体細胞の初期化にはmiR-302が誘導するエピジェネティックな変化が重要であり、テロメア長を含めたこれらの変化はmirPS細胞の初期化品質の指標になりうると考えられた。

## P2-39

### 維持透析患者における残存腎機能とリン排泄

(腎臓内科)

○岩澤 秀明、松本 博、岡田 知也

長岡 由女、和田 憲和、権藤 麻子

林 亜美、南郷 智香、宮岡 良卓

岩田あずさ、坂井理絵子、櫻井 進

中尾 俊之

【目的】 腹膜透析患者における残存腎機能保持の意義は広く知られているが、血液透析(HD)患者でのそれに関する検討は少ない。そこで、HD導入後も尿量が保たれているHD患者において、24時間全量蓄尿による残存腎機能を調査し、HD患者におけるリン排泄・代謝と残存腎機能について検討を行った。

【方法】 2008年4月から2011年8月までに当院にて血液透析導入となった連続222例のうち、100ml/日以上尿量があるHD患者79例を対象に、週初めの透析前に採血検査を行い、同時に24時間全尿の蓄尿検査を施行した。また、これら79例をGFR3以上(A群)、GFR3未満(B群)の2群に分け、腎機能別の比較も行った。

【結果】 対象患者の1日蓄尿量は $1,207 \pm 524$  ml、GFRは $3.1 \pm 1.8$  ml/min、リン排泄率(TRP)は $35 \pm 14\%$ であった。リンの1日尿中排泄量(UPE)は $203 \pm 113$  mgで、UPEは尿量( $r=0.74$ ,  $P<0.0001$ )、GFR( $r=0.85$ ,  $P<0.0001$ )、iPTH( $r=0.44$ ,  $P<0.001$ )と強い正の相関を認めたが、血清リン濃度やFGF23との相関は示さなかった。

GFR別での2群比較では、UPEはA群 $283 \pm 115$  mg、B群 $139 \pm 57$  mg、リン排泄率はA群 $39.2 \pm 13.3\%$ 、B群 $31.7 \pm 13.6\%$ と、それぞれA、B群間に有意差を認めた。UPEとの相関において、B群ではintactPTHとの相関が認められなかった。

また、A群での1週間あたりの尿中リン排泄量は、標準的なHDにおける1回あたりのリン除去量に比べ、有意に高値であった。

【結語】 HD患者であっても、リンの尿中排泄量は

GFRなど残腎機能と強い相関を認めた。残腎機能の保持は、HD患者のリン代謝において重要と考えられた。

#### P2-40

### 慢性腎不全患者における血中アセチルカルニチン濃度の上昇とβ酸化能に与える影響

(大学院1年内科学第五)

○宮本 和宜

(茨城：共同研究センター)

宮崎 照雄、本多 彰

(茨城：腎臓内科)

下畑 誉、平山 浩一、小林 正貴

**【背景】** 慢性腎不全患者では、しばしば高中性脂肪血症が観察される。その原因として、β酸化が行われるミトコンドリアへ脂肪酸が移動する時に必要なカルニチン (CT) の代謝異常が推測されているが、詳細は不明である。本研究では、慢性腎不全患者におけるCT代謝を検討し、脂肪酸のβ酸化能に与える影響を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** 透析導入前の慢性腎不全患者 (16名)、健康人 (6名) より採取した血清 (5 μL) を用いて、CTおよびCTの主要な代謝産物であるアセチルカルニチン (ACT) 濃度をLC-MS/MS法にて定量した。また、マウス正常肝細胞 (AML12) と骨格筋細胞 (C2C12) において、β酸化誘導環境下 (低グルコース、無血清、高脂肪酸) で各種濃度のCTと外因性 [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>] ACTを添加し、培地中の内因性ACT濃度の増加速度を定量することによって、β酸化能に与えるCTとACTの影響を評価した。

**【結果】** 腎不全患者では、血中CT濃度 (58.0 ± 19.0 μM; mean ± SD) は健康人 (60.6 ± 16.7 μM) と差がなかったのに対し、血中ACT濃度 (33.5 ± 11.5 μM) は健康人 (5.8 ± 4.4 μM) より著明に増加していた。培養細胞にCTを添加するとCTの濃度依存的にβ酸化能は亢進し、一定濃度 (60 μM) のCT存在下でACTを添加すると、ACTの濃度依存的にβ酸化能は抑制された。

**【結論】** CTは食事から摂取されると同時に主に腎で生合成されると言われている。しかし、腎不全患者でも血中CT濃度の有意な低下は認めなかった。一方、血中ACTはβ酸化によって生成されたアセ

チルCoAに由来し、最終的に尿中に排泄される。従って、腎不全患者では尿排泄能の低下により、血中ACT濃度が増加しているものと考えられた。ACT濃度の増加は細胞レベルで脂肪酸のβ酸化を抑制したことから、慢性腎不全患者における高中性脂肪血症の一因である可能性が示唆された。

#### P2-41

### 去勢抵抗性前立腺癌におけるドセタキセル治療後の血液毒性の検討

(社会人大学院4年泌尿器科学)

○滝澤 一晴

(泌尿器科学)

中島 淳、中神 義弘、大堀 理

小津兆一郎、大野 芳正、堀口 裕

並木 一典、吉岡 邦彦、橋 政昭

**【目的】** 化学療法を施行する上で様々な有害事象を経験するが、特に骨髄抑制による白血球減少症は化学療法の継続や易感染性の面からその管理が非常に重要である。泌尿器科領域においても前立腺癌をはじめ多くの悪性腫瘍に化学療法が行われているが、中でも比較的高齢の患者に導入されることの多い去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) において、治療に際し副作用発現の重症度を予測することは重要である。本研究においては、ドセタキセル治療が施行された去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) において、白血球減少の頻度ならびにその危険因子を検討した。

**【方法】** ドセタキセル (70 mg/m<sup>2</sup>) が投与されたCRPC 65例を対象とし、1コース後のCTCAEによるgrade 3/4の白血球減少と関連する危険因子を検討した。(結果) 65例中35例 (54%) においてgrade 3/4の白血球減少が認められ、grade 2以下の症例に比べて有意に年齢が高かった。また、治療開始時の白血球数5,500未満、好中球数5,000未満、リンパ球数1,400未満、hemoglobin 11 g/dl未満の症例はそうでない症例に比べて有意にgrade 3/4の白血球減少を示す頻度が高かった。一方、血清PSA、クレアチニン、アルブミン、ALP、GOTやLDHなどと白血球減少との間に有意な関連性は認められなかった。多変量解析では白血球数5,500未満と年齢が独立した危険因子であり、これらを用いてgrade 3/4の白血球減少の予測ノモグラムを作成した。