

2019 年度 博士論文要旨

学生番号 G17-204	氏 名 丹野 福士
題 目 オンライン HDF における転写レベルでのサイトカイン測定の有用性の検討 ～糖尿病患者と非糖尿病患者での比較～	
英文題目 Efficacy of measuring transcriptional cytokine in on-line hemodiafiltration: comparison between the DM and non-DM patients	
<p> 糖尿病性腎症患者の 10 年以上の長期生命予後は慢性糸球体腎炎患者と比べて不良である。血液浄化療法における生体適合性のさらなる改善が強く望まれるが、そのためには有用な評価指標が必要となる。本研究では広島国際大学とサンクリニクの倫理委員会の承認（H13-048、倫 16-4）のもと、オンライン血液透析濾過（O-HDF）を受けている糖尿病患者（DM）と非糖尿病患者（non-DM）を対象に、O-HDF 前後で逆転写一定量 PCR（RT-qPCR）を用いて血液中の各種サイトカインを転写レベルで測定し、各々のサイトカインの O-HDF 前 mRNA 量に対する O-HDF 後 mRNA 量の比（サイトカイン前後比）を算出した。測定対象として、糖尿病増悪因子として知られている腫瘍増殖因子 $\beta 1$ (TGF$\beta 1$)、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 α (TNFα)、さらに、抗炎症性サイトカインの代表であるインターロイキン 10 (IL10)、TNFα と IL10 の調節機能を有する二重特異性ホスファターゼ 1 (DUSP1)、炎症制御作用のある顆粒球コロニー刺激因子 (GCSF) を選択した。これらの指標単独、もしくは、炎症促進および糖尿病増悪作用の検出感度を上げるためにサイトカインバランス指標として、TGF$\beta 1$ 前後比/IL10 前後比 (TGF$\beta 1$/IL10)、TGF$\beta 1$/DUSP1、TGF$\beta 1$/GCSF、ならびに、TNFα/IL10、TNFα/DUSP1、TNFα/GCSF を考案した。これらの指標と臨床で得られる透析記録および血液検査データとの相関性を解析して、O-HDF 症例に対する「転写レベル」でのサイトカイン測定の有用性を検証した。 </p> <p> はじめに、DM 12 名、non-DM 11 名を対象に、O-HDF 前後で採血し、RT-qPCR でサイトカイン前後比ならびにサイトカインバランス指標を算出した。これらと慢性透析が患者に及ぼす侵襲の程度を表すと考えられる透析歴との相関性を解析した。サイトカイン前後比単独では透析歴との有意な相関は得られなかったが、DM における TGF$\beta 1$/IL10 と TNFα/IL10 では有意な正の相関が得られた ($r = 0.69, 0.61$、各々 $P < 0.05$)。一方、non-DM ではこの二つの指標において負の相関がみられたが ($r = -0.62, -0.57$)、TGF$\beta 1$/IL10 のみ有意であった ($P < 0.05$)。多変量解析では DM における TNFα/IL10 および TGF$\beta 1$/DUSP1 が透析歴へ貢献している因子であることが判明した (各々 $P < 0.05$)。これ </p>	

<p>学生番号 G17-204</p>	<p>氏 名 丹野 福士</p>
<p>らの結果は、透析歴の延長に伴う O-HDF 中のサイトカイン産生パターンが DM と non-DM のあいだで正反対であることを強く示唆していた。</p> <p>次に、サイトカイン産生パターンの違いが生じた原因を DM 特有の病態であると仮説を立て、症例数を 2 倍に増やして (DM 21 名、non-DM 21 名)、血糖コントロール指標であるグリコアルブミン (GA) や随時血糖値 (Glu) との相関性を解析した。さらに、心血管疾患の発症に深く関与する骨代謝マーカーである intact-PTH や補正 Ca、無機リンとの相関性も解析した。DM における GA および Glu とサイトカイン前後比およびサイトカインバランス指標の相関性について有意な組合せは認められなかった。骨代謝マーカーでは両群において、補正 Ca および無機リンでは有意な相関はみられなかった。一方、intact-PTH は DM で TNFα 前後比と有意な正の相関が ($r = 0.61$、$P < 0.01$)、さらに TGFβ1/IL10 と有意な負の相関があった ($r = -0.46$、$P < 0.05$)。non-DM では IL10 前後比と DUSP1 前後比で有意な正の相関が ($r = 0.44$、$r = 0.55$、$P < 0.05$、$P < 0.01$)、TNFα/IL10 では有意な負の相関が認められた ($r = -0.48$、$P < 0.05$)。これらの結果は、O-HDF 中の intact-PTH に対するサイトカイン産生の反応が DM と non-DM のあいだで異なることを強く示唆するものであった。</p> <p>本研究により、O-HDF 症例に対する転写レベルでの複数のサイトカインの同時測定が下記のように臨床的に極めて有用であることを証明した。考案したサイトカインバランス指標のうちで、TGFβ1/IL10、TNFα/IL10、TGFβ1/DUSP1 は DM における透析歴とのあいだに正の相関が認められ、これらの指標の値が大きくなるような回路や透析膜の開発、治療モードの検討をすることで、DM の長期生命予後の改善が期待される。さらに、DM では intact-PTH と TNFα 前後比のあいだで有意な正の相関が得られたことから、透析中の炎症制御という側面からも DM の intact-PTH を低値でコントロールすることが望ましいと考えられる。すなわち、DM のカルシウム製剤、リン吸着薬、カルシウム受容体作動薬の調整による intact-PTH の適正化は GA や Glu のコントロールと同等かそれ以上に重要であると思われる。</p>	