

—JNMS のページ—

Journal of Nippon Medical School に掲載した Original 論文の英文 Abstract を、著者自身が和文 Summary として簡潔にまとめたものです。

Journal of Nippon Medical School

Vol. 85, No. 2 (2018 年 4 月発行) 掲載

Evaluation of Tenelegliptin Effects on Transcriptional Activity of PPAR γ in Cell-Based Assays

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 95-101)

セルベースアッセイによる PPAR γ の転写制御活性にテネリグリプチンが及ぼす効果の検証

竹中康浩¹ 井上郁夫² 中野貴成³ 池田正明⁴
柿沼由彦¹ 池上裕一² 島田 朗² 野田光彦²

¹日本医科大学生理学 (生体統御学)

²埼玉医科大学内分泌内科・糖尿病内科

³埼玉医科大学生化学

⁴埼玉医科大学生理学

PPAR γ は核内受容体型転写因子であり、特に前駆脂肪細胞から成熟脂肪細胞への分化時に多くの遺伝子の転写を制御するマスターレギュレーターの一つと考えられている。PPAR γ を活性化する外因性リガンドとしてトログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンが糖尿病治療薬として開発されてきた。これら PPAR γ アゴニストはチアゾリジンジオン環という共通構造をもち、2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性と血糖コントロールを改善する。現在インクレチン関連薬として販売されているテネリグリプチン (商品名テネリア®) はインクレチンを速やかに分解する DPP-4 を選択的に阻害する。テネリグリプチンは、発売されている DPP-4 阻害薬の中で唯一、前述のチアゾリジンジオンの類縁構造であるチアゾリジン骨格を有しているが、このチアゾリジン骨格に PPAR γ 活性化作用があるか否かは明らかになっていない。本研究では、テネリグリプチンが PPAR γ の転写制御活性に及ぼす効果を明らかにすることを目的に以下の実験を行った。まず PPAR γ が特異的に認識する DNA 配列 (PPRE) をルシフェラーゼ遺伝子上流に組み込んだコンストラクトを NIH3T3 細胞に導入し、その培地中に種々の濃度のテネリグリプチンを添加してレポーターアッセイ系による PPAR γ の活性化作用を解析した。その結果テネリグリプチンは培地中 10~50

μM の間で濃度依存的にレポーター遺伝子の発現を活性化した。一方で選択的 PPAR γ アンタゴニストである GW 9662 の存在下でもこのテネリグリプチンの活性化は阻害されなかったことから、PPAR γ のリガンド結合部位以外への作用による活性化メカニズムが考えられる。

Current Practice and Outcomes of Peritoneal Dialysis in the Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 102-109)

日本医科大学武蔵小杉病院における腹膜透析療法の現状と治療成績

住祐一郎^{1,2} 酒井行直^{1,2} 大塚裕介^{1,2} 鈴木安奈¹
麦島康司¹ 大塚智之¹ 鶴岡秀一²

¹日本医科大学武蔵小杉病院腎臓内科

²日本医科大学大学院医学研究科腎臓内科学

背景と目的: 約 35 年前に慢性腎不全に対する腹膜透析 (PD) による治療が確立された。合併症の予防および患者の QOL の向上のために、様々な革新がなされてきた。今回、われわれは日本医科大学武蔵小杉病院における約 20 年間の腹膜透析治療の実態と成果をまとめ、長期予後改善に対する考察を行った。

方法: 1999 年 9 月から 2017 年 8 月までに当院において新規導入および加療を行った腹膜透析患者 114 名を対象に導入後の継続期間、生存期間、腹膜透析導入時の腎機能、年齢、原疾患、計画的導入、DM および腹膜炎の有無、各種血液検査項目を検討した。

結果: 全患者の PD 期間は 35.62 ± 29.88 (Mean \pm SD) 月であった。5 年間の継続率と生存率はそれぞれ 40.41% と 55.74% であった ($p = 0.0061$)。しかし、65 歳以上の患者では、継続率と生存率に有意差はなかった ($p = 0.1250$)。また、原疾患が糖尿病性腎症の症例とそれ以外の症例について生存率と継続率を比較したところ、有意差は認められなかった ($p = 0.1334$, $p = 0.7140$)。Cox 比例ハザードモデルにより、年齢 ($p = 0.0455$) および T-Cho ($p = 0.0494$) は、PD 離脱に影響を与える独立した危険因子として同定された。

PD 継続期間に影響を与える因子の検討を行ったところ、重回帰分析では腹膜炎 ($p = 0.0063$) および LDL-Cho ($p = 0.0087$) が有意な因子であった。当院における腹膜炎発症率は 0.077 回/患者・年であった。腹膜炎のリスク

因子の検討をステップワイズ法にて多変量解析を行ったところ、PD 継続期間 ($p = 0.0009$) と LDL-C ($p = 0.0054$) が独立した危険因子として同定された。

結論：この研究によって、PD 療法への継続には腹膜炎の予防に加え、LDL コレステロールが予後規定因子になる可能性が考えられた。腹膜炎予防のための正確かつ清潔な操作のための技術習得に加えて、コレステロールをはじめとした適正な栄養状態の評価が重要であると再認識された。

Variation in the Phenotype of Photosensitive Cells Produced from Human Fibroblast Cell Lines

(J Nippon Med Sch 2018; 85: 110-116)

ヒト線維芽細胞由来光感受性細胞は細胞株の起源により表現型が異なる

石井俊行¹ 尹 成珠¹ 世古裕子² 梅澤明弘³
金田 誠¹

¹日本医科大学大学院医学研究科感覚情報科学分野

²国立障害者リハビリテーションセンター研究所感覚機能系障害研究部視覚機能障害研究室

³国立研究開発法人国立成育医療研究センター生殖・細胞医療研究部

背景：体細胞から分化し作製された視細胞は、移植や薬物のスクリーニングに有用なツールとなることが期待されている。われわれは以前に、ダイレクトリプログラミング法によりヒト線維芽細胞を光感受性細胞に分化させる方法を報告した。人工多能性幹細胞 (iPS) や胚性幹細胞 (ES) から誘導された細胞では、分化した細胞の特性が細胞株の起源により異なる場合があることが報告されている。しかしながら、ダイレクトリプログラミング法により作製された光感受性細胞の特性が、細胞株の起源により影響を受けるかどうかについては明らかになっていなかった。

方法：異なる起源をもつ2種類の線維芽細胞株から、ダイレクトリプログラミング法により作製した光感受性細胞について、形態学的ならびに生理学的に比較検討した。

結果：分化誘導された細胞は、いずれの細胞株を由来とする細胞においても、コントロール群の細胞よりも細胞体が大きく、細胞体から出る突起の数が多かった。しかしながら、形態の変化の程度は、2つの細胞株間で有意に異なっていた。それに加えて、光に対する生理学的な応答も2つの細胞株間で異なっていた。両細胞株において、外向き電流 (視細胞様応答) を示す細胞が認められたが、1つの細胞株では内向き電流 (光感受性網膜神経節細胞様応答) を示す細胞も認められた。

細胞株では内向き電流 (光感受性網膜神経節細胞様応答) を示す細胞も認められた。

結論：以上の結果から、ダイレクトリプログラミング法により異なる細胞株から作製された光感受性細胞は、異なる表現型を示す可能性が示唆された。