

## 32. 無麻酔・無拘束ラットを用いた腎からのカリウム排泄低下による高カリウム血症モデルの作製

獨協医科大学

<sup>1)</sup> 小児科学, <sup>2)</sup> 麻酔科学, <sup>3)</sup> 薬理学  
鷹木雄飛<sup>1,3)</sup>, 山田哲平<sup>2)</sup>, 田中-中館佐和子<sup>3)</sup>,  
藤田朋恵<sup>3)</sup>, 吉原重美<sup>1)</sup>

【目的】成人, 小児の高カリウム ( $K^+$ ) 血症の主な原因に腎  $K^+$  排泄低下がある. 特異的な治療薬はない. 本研究では, 小児の腎性高  $K^+$  血症に対する新奇治療薬開発を目指し, 適切な疾患モデルを作製する.

【方法】5 週齢 Wistar-Imamichi 雄性ラットを用いた. 実験群は KCl 溶液と  $K^+$  保持性利尿薬 (アミロイド) 併用群, 対照群は KCl 溶液単独投与群とした. 用量, 用法は, KCl 溶液 2, 3, 4.5, 6 mEq/kg, アミロイド 3 mg/kg の腹腔内投与とした. 投与後代謝ケージに 6 時間静置, 蓄尿後, 麻酔下で下大静脈採血した. 別に既治療薬のフロセミド (FURO) 15 mg/kg を KCl 溶液 6 mEq/kg とアミロイド投与 1 時間後に経口投与し, 5 時間蓄尿後に採血した. 血清, 尿中の  $K^+$ , クレアチニン (Cr) を測定した.

【結果】血清  $K^+$  値は, 実験群 (KCl 2, 6 mEq/kg) で対照群に比べ上昇した (5.2 vs 4.5 mEq/L,  $P=0.039$ , 6.8 vs 4.1 mEq/L,  $P=0.005$ ,  $n=$  各 5). 血清  $K^+$  値は用量依存性に上昇し, 6 mEq/kg で基準値上限 (5.5 mEq/L) を超えた. 尿  $K^+$  値は, 併用群 (KCl 6 mEq/kg) で対照群に比べ低下した (3.4 vs 7.4 mEq/mgCr,  $P=0.009$ ). 併用群 (KCl 6 mEq/kg) への FURO 投与により, 血清  $K^+$  値は対照群に比べて減少傾向であった (6.2 vs 7.1 mEq/L,  $P=0.07$ ,  $n=$  各 5).

【考察】KCl とアミロイドの併用投与により腎性高カリウム血症モデルを作製した. その機序は過剰な  $K^+$  投与と遠位尿細管での  $K^+$ ,  $Na^+$  交換の抑制によることが考えられた. FURO の効果が明らかでなかった理由は, 投与量不足と若齢ラットの高い腎機能によることが考えられた.

【結論】無麻酔・無拘束ラットを用いて, 腎からのカリウム排泄低下による高カリウム血症モデルを作製した.

## 33. 骨髄微小環境におけるアデノシンの骨髄腫細胞への作用

獨協医科大学 埼玉医療センター 糖尿病内分泌・血液内科

田村秀人, 海渡裕太, 岡村隆光, 木口 亨,  
阿久津有, 田中康平, 橋本貢士

【目的】多発性骨髄腫の予後は様々であり, その腫瘍微小環境は病勢進行や予後に大きく影響している. アデノシンは骨髄腫微小環境で産生誘導され, アデノシン A2A レセプター (A2AR) を介してエフェクター T 細胞や NK 細胞を抑制するなど, 免疫抑制因子として働くことが報告されている. 本研究では, アデノシンの骨髄腫細胞に対する効果と予後との関連を明らかにすることを目的とした.

【方法】1) ヒト骨髄腫細胞株 17 種でのアデノシンレセプターの発現を real-time PCR 法で解析した. 2) アデノシンレセプター発現と骨髄腫患者の予後との関連について, データベースおよび自験例を用いて解析した. 3) ヒト骨髄腫細胞株におけるアデノシンの効果について, アポトーシスを Flow cytometry および Western blotting 法を用いて検討した.

【結果】1) アデノシンレセプターのうち, A2AR がほぼ全てのヒト骨髄腫細胞株で発現していた. 2) A2AR 高発現はより長期の全生存期間 (Arkansas, Myeloma Molecular groups:  $n=414$ ) と次治療までの期間 (自験例:  $n=34$ ) に関連していた. 3) A2AR 発現骨髄腫細胞ではアデノシンにより Annexin V 陽性細胞の増加, 活性化された caspase-3 の検出を認め, A2AR 発現レベルとアポトーシス陽性細胞率とは有意に相関していた. さらに, そのアポトーシス誘導には PIM-2 および Myc 遺伝子発現低下が関与していた.

【考察】骨髄腫微小環境においてアデノシンは, A2AR 高発現骨髄腫をアポトーシスに誘導して予後良好に関与する一方, A2AR 低発現骨髄腫では周囲の免疫細胞を抑制し予後不良に関与する可能性が示唆された.

【結論】アデノシンは A2AR を介して骨髄腫細胞をアポトーシスに誘導した. さらに, A2AR 高発現骨髄腫患者では比較的予後良好であった.