

## 背景

microRNA(miRNA)は DNA からタンパクへの転写・翻訳過程に作用し、遺伝子の発現を制御している non-coding RNA である。近年、miRNA は感染症やがん等の様々な病態に関わっていることが明らかになっており、麻酔薬によっても発現が変化する。

一方、吸入麻酔薬 Sevoflurane には炎症に対する臓器保護作用があることが確認されているが、具体的なメカニズムに関しては不明な点が多い。

本研究では、Sevoflurane が持つ肺保護作用に miRNA が関わっていると仮定し、エンドトキシン誘発性急性肺障害モデルにおいて、Sevoflurane による miRNA の発現変化を検討した。

## 方法

Wistar ラットを Control 群、LPS 群、LPS+Sevoflurane 群の 3 群に分け (各群 n=8) 、すべての群で鎮静下に気管切開し、純酸素で人工呼吸を開始した。最初に Lipopolysaccharide(LPS) 10mg/kg (Control 群では生食) を静脈より投与した。投与後 2 時間経過した時点から、2%セボフルラン (Control 群と LPS 群では純酸素) を 4 時間吸入させた。LPS 投与後 6 時間の時点でバイタルサイン・血液ガスを測定し、直ちに肺の摘出を行い、376 種類の miRNA を網羅的に測定した。同時に LPS による炎症に関連するタンパクである IL-6、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B の mRNA の発現も解析した。

## 結果

LPS 群で著明な酸素化能・ガス交換能の障害を認めたが、LPS+Sevoflurane 群では有意に障害の程度が改善した。炎症性サイトカインの mRNA の増加も Sevoflurane 投与によって抑制された。測定した 376 個の miRNA の内、Control 群と比較して LPS 群では 15 個の miRNA に有意な発現変化を認めた。これらの miRNA の内、LPS+Sevoflurane 群では LPS 群と比較し、miR-155 の発現が抑制、miR-let7i の発現が増加していた。

## 考察

ラット急性肺障害モデルにおいて、セボフルランは肺保護作用と炎症性サイトカインの mRNA の抑制作用があることが確認され、同時に microRNA の発現に影響を及ぼすことが分かった。今回、LPS 群と LPS+Sevoflurane 群の間で有意差があった 2 つの miRNA は LPS に対する免疫応答に関わることが知られており、miR-155 は炎症促進的、let-7i は炎症抑制的な作用を有する。Sevoflurane 投与によって miR-155 が減少し、miR-let7i が増加したことは、Sevoflurane の炎症抑制作用に一致する。この発現変化は Sevoflurane の肺保護作用の機序に部分的に関与していると考えられる。