

## 論文審査の結果の要旨

### Volatile anaesthetic sevoflurane ameliorates endotoxin-induced acute lung injury via microRNA modulation in rats

吸入麻酔薬セボフルランは microRNA の調整を介してエンドトキシン誘発性肺障害を緩和する

日本医科大学大学院医学研究科 外科系疼痛制御麻酔科学分野

大学院生 大槻 達郎

Biomedical Reports 2015 年掲載予定

non-coding-RNA の一種である microRNA (miRNA) は種々の病態に関わることが報告されているが、本教室では、麻酔・麻酔薬が種々の臓器における miRNA 発現を調整することを報告してきた。一方、代表的吸入麻酔薬であるセボフルランは、臨床的に臓器保護作用があるとされるが、その機序は明確にされていない。申請者は、セボフルランがもつ肺保護作用に miRNA が関与すると仮定し、エンドトキシン誘発性肺障害モデルにおいて、セボフルランの miRNA 発現変化におよぼす影響を検討した。

ラットを対象に、10 mg/kg の Lipopolysaccharide 投与 (LPS) 群、LPS 投与後 2 時間から 2 %セボフルランを投与した (LPS+Sevo) 群、および LPS 非投与 (対照) 群にわけ、純酸素による人工呼吸下に 6 時間維持し、動脈血ガス分析およびバイタルサインの測定を行った後、断頭し肺を摘出した。炎症反応に関連した IL-6、TNF- $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B の mRNA 発現量を測定するとともに、TaqMan low-density array (TLDA) を用いて、376 種の miRNA 発現量を網羅的に測定した。動脈血ガス分析では、対照群に比して、LPS 群で著明な酸素化能・ガス交換能の障害を認めたが、LPS+Sevo 群では、その障害の程度が有意に改善した。LPS 投与により炎症性サイトカインおよび NF- $\kappa$ B の mRNA 発現量増加を認めたが、セボフルラン投与によりその発現が有意に抑制された。LPS 投与により、15 個の miRNA に発現変化が認められ、その内、セボフルラン投与により、炎症促進的に作用するとされる miR-155 の発現抑制と、炎症抑制的に作用するとされる miR-let7i の増加が認められた。これらの結果は、セボフルランに肺保護作用と炎症性サイトカインの mRNA 抑制作用があることを示すとともに、これらの作用機序に miRNA 発現変化が関与している可能性を示唆した。

第二次審査においては、他の麻酔薬の影響との相違点、抗炎症性サイトカインへの影響、他臓器における炎症への影響、実験モデルにおける LPS 投与量と人工呼吸の影響、miR 発現の起源細胞と標的細胞等につき幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な応答がなされた。

本研究は、全身麻酔薬セボフルランによる肺保護作用と炎症性サイトカイン発現抑制の関連を確認し、その機序に miRNA 発現調整が関与する可能性を初めて示した研究であり、麻酔薬による抗炎症作用における分子生物学的検討に重要な基礎的知見を与え、機序解明における研究の方向性を示し、臨床上麻酔管理の安全性に寄与する有意義な研究であるという結論がなされた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。