

論文審査の結果の要旨

Identical microRNAs regulate liver protection during anaesthetic and ischemic preconditioning in rats: An animal study

肝臓虚血再灌流モデルにおける麻酔プレコンディショニングと 虚血プレコンディショニングの遺伝子発現変化の比較

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 森田 智教

PLoS One (2015 May 14; 10(5): e0125866)

臓器虚血の前に短時間の虚血を行う虚血プレコンディショニング (ischemic preconditioning: IPC) と虚血前に短時間の麻酔薬投与を行う麻酔プレコンディショニング (anaesthetic preconditioning: APC) は重要臓器の虚血再灌流障害に対して保護効果が報告されているが、その詳細な機序は十分解明されておらず、IPC と APC の相違も不明である。一方で、虚血再灌流障害に、non-coding RNA である microRNA (miR) とその標的遺伝子が関与することが示唆され、また本教室では、麻酔薬が臓器における遺伝子発現に影響することを報告してきた。申請者は、IPC と APC が遺伝子発現変動を介して虚血再灌流障害保護効果を示すと推測し、肝臓虚血再灌流モデルを用いて比較検討した。

ラットを対象に対照群、IPC 群、APC 群の 3 群に分けた。対照群では、ペントバルビタール麻酔下に肝左葉・中葉を血流遮断する 70%虚血モデルを作成し、60 分間の虚血の後に 180 分間の再灌流を行った。IPC 群では虚血前に 10 分間の先行虚血と 10 分間の再灌流を施行し、APC 群では 2%セボフルランを 10 分間投与し、その 10 分後に虚血を開始した。虚血前と再灌流後の血漿 AST 値と ALT 値は、対照群に比して IPC 群および APC 群で有意に低値を示した。再灌流後の肝臓から total RNA を抽出し、Taqman low-density array を用いて 384 種の miR を網羅的に測定した。対照群に比して、IPC 群では 208 種、APC 群では 117 種が有意な発現変動を示し、112 種の miR は IPC 群と APC 群で共通の変化を示した。特に、虚血再灌流障害の抑制が報告されている Akt-GAK-cyclin D1 系を抑制する miR-1、miR-17、miR-133、miR-205 は、IPC 群と APC 群に共通して、その発現が低下していた。これらの結果は、肝臓虚血再灌流モデルにおいて、IPC と APC は共通した miR 発現の変動を介して臓器保護効果を示す可能性を示唆した。

第二次審査においては、他の臓器虚血再灌流との相違点、麻酔薬の違いによる効果の相違、IPC と APC が同様な miR 発現変動を示す機序、Akt-GAK-cyclin D1 系以外の系への影響、プレコンディショニングの臨床応用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、肝臓虚血再灌流においてプレコンディショニングによる保護効果を確認し、その機序に miR 発現調整が関与する可能性と、IPC と APC が同じ系を調整している可能性を示した研究であり、麻酔薬による臓器保護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、臨床上的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。