

25X-am04S

ラット虚血再灌流傷害肺における miR-133a-3p 発現低下による RhoA/Rho-kinase 系亢進の可能性

○有村 美紀¹, 安藤 友美¹, 花崎 元彦², 片山 浩², 千葉 義彦¹ (¹星薬大・生理分子科学, ²川崎医大・麻酔・集中治療 3)

【目的】移植医療において今なお大きな問題となるのは、移植後の臓器に発生する虚血再灌流 (ischemia-reperfusion: I-R) 傷害である。これはドナーから摘出されて血流が途絶した臓器が、レシピエントに移植されて血流再開した際に臓器機能障害を来すものである。この I-R 傷害のメカニズムを解明することは移植医療の成績向上という大きな臨床的意義を持つが、未だ不明な点が多い。一方、近年 miRNA によるタンパク質発現制御が明らかにされ、各種疾患との関連性が注目されている。本研究では、ラット I-R 傷害肺を用いて miRNAs 発現変動の網羅的解析を行い、関与する miRNA 分子種およびその標的遺伝子の同定を試みた。

【方法】Wistar 系雄性ラットを pentobarbital (40 mg/kg, *i.p.*) 麻酔下、気管切開、人工呼吸 (一回換気量 8 mL/kg, 70 回/min) を行い vecuronium (1 mg/kg/hr, *i.v.*) にて不動化させ、動脈血圧および動脈血液ガスのモニタリング下、肺門部にて肺動静脈をクランプすることにより左肺を 30 分間虚血 (I) 状態にした。その後クランプを解放して血流を確認し、左肺を 60 分間再灌流 (R) して肺 I-R 傷害モデルを作製した。R 終了後に左肺を摘出し、total RNA およびタンパク質サンプルを調製した。

【結果および考察】Sham 群をコントロールとして miRNA マイクロアレイ解析を行ったところ、I-R 群で 70 種類以上の miRNAs に 2 倍以上の発現減少あるいは増加が認められた。リアルタイム RT-PCR 法を用いて検討を行ったところ I-R 群で miR-133a-3p の有意な発現低下が確認でき、TarBase 等のデータベース検索よりそのターゲットとして RhoA が推測された。実際に、I-R 群の肺組織において RhoA タンパク質発現の有意な増加が認められた。したがって、miR-133a-3p 発現低下による RhoA/Rho-kinase 系の亢進が肺 I-R 傷害に関与している可能性が示唆された。