

論文内容の要旨

Expression profiles and circulation dynamics of
rat mesenteric lymph microRNAs

ラット腸間膜リンパ液由来マイクロ RNA の発現様式と
リンパ管を介した体内配分

日本医科大学大学院医学研究科侵襲生体管理学分野

大学院生 倉橋 和嘉子

Molecular Medicine Reports (2016) 掲載予定

【目的】

腸間膜リンパ液は小腸からの脂肪、間質から水分、電解質などの吸収、輸送、また免疫細胞の循環などを行い、体内の恒常性を維持する役割を担っている。また、外傷の分野では、出血性ショック後肺障害をはじめとする遠隔臓器障害の発現に、虚血腸管より産生される腸間膜リンパ液が重要な役割を担うことが報告され

()は蛋白質をコードしている 分 の つであり、その塩基配列に対して 標的 に結合し、その翻訳を抑制することで遺伝子ネットワークを制御 どの 輸送体を介して細胞外に放出され、体液(血液、尿など)中に存在し、近傍および遠隔の細胞に取り込まれ、そのレシピエント細胞内でも機能することが示唆されている。腸間膜リンパ液中の脂質、蛋白質などの組成は いるが、 のプロファイルは明かにされていない。

今回、正常ラ リンパ液 (リンパ)の発現プロファイリングとその生化学的特徴付けを行うとともに、腸間膜リ を介したリンパ 内配分解

系雄ラット(非 週齢) 膜リンパ管よりリンパ液()を採取し細胞成分を除いた細胞成分フリーリンパ液 血 ()により、 の網羅的かつ定量的発現プロファ 析を行った。次に、リンパ の安定性を調べる に細胞成分フリーリン で 置 ()の安定性を にて定 。さらに、リンパ液のどの分画に が存在するか、超遠心機 内小器官分 の含有量を にて定 量解析 に、腸間膜リンパ管を経由したリンパ の臓器への取 析するため、ラット小 トで発現していない そ の培養 有した を作製した。同 をラット腸間膜リンパ管本幹より注入し、 分後に血液を生食で灌流し、臓器 肝臓、脾 た。 にて の取り込み量を定量 解析した

【結】

レー解析から、アレーに搭載されてい 種 のうち、正常ラット リンパ液に 種の が検出された。そのうち 種は血漿にも はリンパ液のみに検出された。血漿のみに認めた 種 った。血漿とリンパ液での発現に有意に差を認めた 種でありそのうちリンパ 高く発現していたものは 種であった。

次に、リン 生 として安定性を解析したが、リンパ液中の 、 の発現量 放置により、徐々に分解され、 時間後 始時 (時間 以下に有意に減少した。また、ラット血漿 も放置開始時の 以下に有意に減少した。さらに、超遠心機を用いて回収した分画(細胞・核、ミトコンドリア・ライゾゾー

ム、マイクロソーム、細胞基質の各分画)において の含有量を定量解析してみると、細胞・核分画に一番多くの含有を認めるとともに を含むマイクロソーム分画が検出された。また、細胞基質を含む分画 が検出され。

最 を含 を用いて腸間膜リンパ管本幹を介した の体内配分解析を行ったが、解析した臓器(肺、肝、脾、腎) が検出され、特に肺組織に最も多く取り 。

【考察】

今回の網羅的発現解析から、ラット腸 液中の 発現プロファイルを初めて明らかにすることができた たリンパ は、血漿 と共通していたが、有 発現 た 種の を同 すること リンパ の特徴付けから、 の細胞由来の の と同様に 細胞外小胞)に が存在していることが確認された。さらに、リ 細胞成分フリー して非小胞由来の も存在しているこ れた。ヒトの血漿 は室温で長時間安定であることが報告され 今回のラッ および血漿 は急 されないが、ヒト血漿 より不安定である結果を示しており、種間の相違によるものとも考察されるが、その非安 、さらには非小胞由来の 結合分子 同定が今後の課題として残された。

膜リンパ管本 由来のリンパ 分解から、肺組織はリンパ を取り込む主要な組織であ にした。ラット尾静脈より を 分を調 報告では、 由来の は肝臓や脾臓に多く取り込まれ、次いで肺に取り た。リンパ管経由と静脈経由による の体内 は、リ かの成分により を含む が影響(凝集など)を受け 、実験に用いた細胞株の違いによる 表面分子の特性の違いによる可能性も推測され、さらなる解 ある。腸間膜リンパ管本幹を介したり の肺組織への集積の新知見は、リンパ が肺を構成している細胞に取り込まれ、その遺伝子発現を修飾する可能性を示唆しており、出血性ショック後肺障害発生の病態解明に新たな展開をもたらす可能性を秘めている。今後、出血性ショックモデ 用いて、出血性ショッ 後肺障害におけるリンパ の役割解明に努めたい。