

## 全身麻酔薬と周術期管理：microRNA を介した機序

石川 真士

日本医科大学付属病院麻酔科・ペインクリニック

## General Anesthesia and Perioperative Management via microRNA

Masashi Ishikawa

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Nippon Medical School Hospital

## Abstract

General anesthetics have various effects such as anesthetic effects, organ protective effects against ischemia-reperfusion injury/inflammatory and onco-/anti-cancer effects. General anesthetics have been revealed to change about 1.5% of gene expressions and to control biological activity. But a part of gene expression changes induced by general anesthesia have been found not to be associated with protein expression changes. Since the discovery of post-translational modification by microRNAs (miRNAs), it has become clear that intracellular signaling and cell-to-cell communication are complicated mechanisms. miRNAs are, in turn, expected to influence the effects of general anesthesia. Previous reports revealed that the miRNA expression changes induced by general anesthetics 1) depend on the organ, and 2) depend on the anesthetics. It has also been shown that general anesthetics can provide renal and lung protection via miRNAs. Furthermore, miRNA is one of the treatment targets that can be expected to be applied in perioperative management. However, to date, only a few studies have been published in the field of perioperative management via miRNA. Because post-translational modification by miRNAs involves a complicated mechanism, it is necessary to confirm the effect of general anesthetics via miRNAs in clinical research. In future, accumulation of further knowledge might contribute to selecting the optimal anesthesia method in consideration of each patient's comorbidities.

(日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 72-80)

**Key words:** microRNA, general anesthesia, perioperative management

## はじめに

全身麻酔下の外科手術は世界的に増加傾向である。麻酔の目的は鎮静、鎮痛、無動、有害反射の抑制により、手術にて発生する侵襲から身体を守り、安全な手

術を提供することにある。全身麻酔薬はその使用経験、臨床研究の結果に基づき使用されているが、作用機序は明らかになっていない。全身麻酔で使用される薬剤は、セボフルラン、デスフルラン、イソフルランなどの吸入麻酔薬、プロポフォールやミダゾラムといった静脈麻酔薬、麻薬性鎮痛薬、筋弛緩薬などが挙

Correspondence to Masashi Ishikawa, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: masashi-i@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

げられる。これら薬剤は麻酔作用を示すのみではなく、虚血再灌流障害や炎症に対する臓器保護効果、癌細胞に対する抗腫瘍効果あるいは腫瘍促進効果と様々な臓器、疾患に対しても作用する。しかし、分子生物学的検討が行われることは少なく、その機序は不明な点が多い。麻酔薬が疾患に与える影響、疾患の遺伝学的な特徴を明らかにすることは、各疾患に合わせた治療効果の高い周術期管理につながる。われわれの研究結果も踏まえて、麻酔薬、周術期に関わる疾患について遺伝学的検討、特に microRNA (miRNA) に着目し解説する。

### 麻酔薬の作用：遺伝子発現制御

われわれ、臨床医にとって全身麻酔薬は日々使用している安全な薬剤である。しかし、その作用を遺伝学的に検討した研究の歴史は浅い。2005年にマイクロアレイ法を用いて麻酔薬による包括的な遺伝子発現変化が報告された<sup>1</sup>。健常ラットに臨床投与量である4.5%セボフルランを6時間投与後、血液、脾臓、腎臓、肝臓、肺、心臓、脳を摘出し、約12,000遺伝子の発現変化を測定している。その結果、約1.5%の遺伝子が発現変化しており、セボフルランは1) 脳内日内変動遺伝子発現の抑制、2) 肝臓における薬物代謝関連遺伝子発現、3) 肺循環系における血管緊張調整遺伝子発現に影響を与えることがわかった。この報告以後、麻酔薬による各臓器、疾患に与える影響を遺伝学的に検討した報告がされるようになった。吸入麻酔薬は肺血管において血管収縮/弛緩関連遺伝子を同時に発現させること<sup>2</sup>、肝臓での薬物代謝関連遺伝子発現変化は吸入麻酔薬、静脈麻酔薬と薬剤によって異なること<sup>3</sup>が明らかになった。

麻酔薬が生体活動へ影響を与えるためには、発現した遺伝子がタンパクへと翻訳される必要がある。機能的、構造的タンパクの変化を大規模、網羅的に解析するプロテオミクス解析を用いて、脳における吸入麻酔薬、静脈麻酔薬の影響が検討された<sup>4</sup>。遺伝子発現変化と同様に、吸入麻酔薬、静脈麻酔薬と薬剤によってタンパク発現は異なっていた。しかし、タンパク発現は遺伝学的検討から予想された結果と異なるものであった。

以上の結果より、麻酔薬は遺伝子発現変化を介し生体に影響を与えることが明らかとなったが、麻酔薬により誘導される遺伝子発現からタンパク発現に一連の関連性が見いだされなかった。この研究の過程で、小分子RNAが翻訳過程でタンパク発現を修飾する現象

が示され、麻酔薬の作用にも関係していることが示唆された。本過程を明らかにすることは、麻酔薬の作用の解明、ひいては、患者、疾患毎に適切な麻酔薬を選択する一助となることが期待され研究が進んでいる。

### microRNAの性質と作用様式

翻訳後修飾の主体としてmiRNAをはじめとする小分子RNAの関与が明らかとなっている。miRNAはタンパクをコードしない塩基長20~24塩基のシングルストランド小分子RNAである。その作用はRNA干渉により標的とするmessenger RNA (mRNA)の発現を抑制することであり、これを翻訳後修飾と言う<sup>5</sup>。タンパクをコードしている遺伝子は全塩基対の2%以下でしかなく、転写される遺伝子の大部分は非タンパクコードRNAを生み出す<sup>6</sup>。つまり、タンパク発現の多様性はmiRNAらの翻訳後修飾によるものである。先に述べた、麻酔薬による遺伝子発現変化とタンパク発現変化の不一致は翻訳後修飾によるものと理解できる。

miRNAは1993年に初めて線虫<sup>7,8</sup>より、2001年になって脊椎動物より発見された<sup>9</sup>。その後、数千種類のmiRNAが同定されており、miRNAは発生や分化などあらゆる生命活動の調整や疾患の発生に重要な役割を担っていることが報告されている。さらに、miRNAの発現パターンは臓器、細胞によって異なり、この差異が各組織独自機能の基礎となっている<sup>5,10</sup>。miRNAの生合成(図1)は、RNAポリメラーゼIIによりゲノムよりmiRNA前駆体であるステムループ構造のprimary miRNAが転写される<sup>11</sup>。primary miRNAは核内でRNaseIII様酵素であるDroshaらマイクロプロセッサ整合体に切断され、70塩基対程度のヘアピン構造のprecursor miRNAとなる。precursor miRNAはExoirtin-5により細胞質へと輸送され、Dicerの切断を受けることで3'突出末端を有する22塩基程度の二本鎖RNAとなる。これがArgonauteを含むRNA誘導サイレンシング複合体を形成し、成熟した一本鎖miRNAとなる<sup>12,13</sup>。miRNAはターゲットとするmRNAの3'非翻訳領域へ結合し、その相補性の違いにより翻訳抑制やmRNAの分解促進を起こし、遺伝子発現を抑制する(図2)。つまり、完全に一致した配列でなくてもmiRNAは作用するため、1つのmiRNAは多数のmRNAの翻訳制御を担う。同様に1つのmRNAは多数のmiRNAの翻訳制御を受けるため、非常に複雑なタンパク発現制御機構であると言える。miRNAは細胞内の翻訳抑

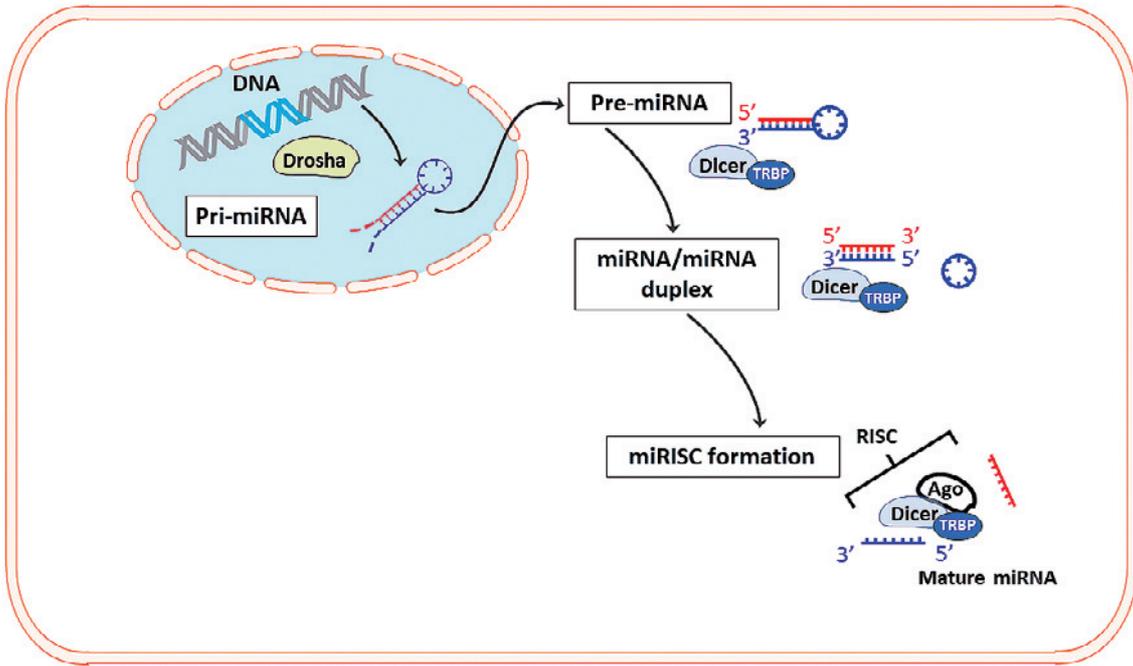


図1 microRNA の生合成  
RISC : RNA-induced silencing complex, TRBP : trans-activation response RNA binding protein

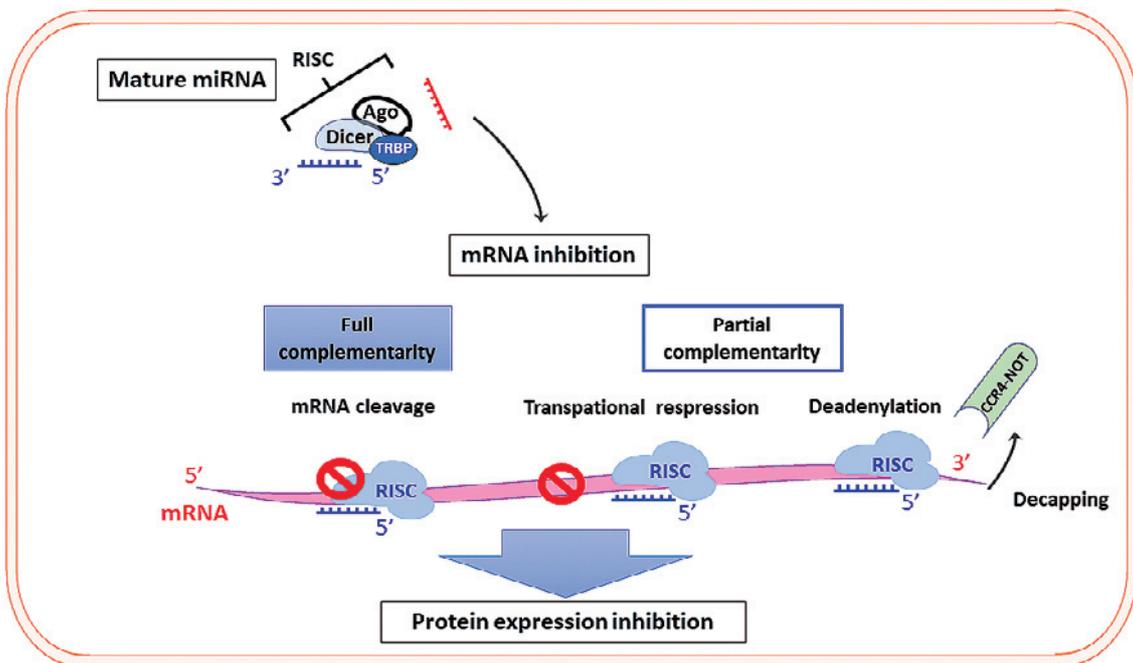


図2 microRNA の作用

制だけではなく、エクソソームのような小胞に包まれることで細胞外に放出される。これにより近傍もしくは遠隔の細胞に影響を与える cell to cell communication としての機能も有する<sup>14</sup> (図3)。

### miRNA を用いた治療

miRNA は疾患の発生や進展に関わっているため、miRNA の研究は新たな治療ターゲットとして創薬へとつながっている。疾患により発現低下した miRNA を外的に補充する、あるいは、発現亢進した miRNA

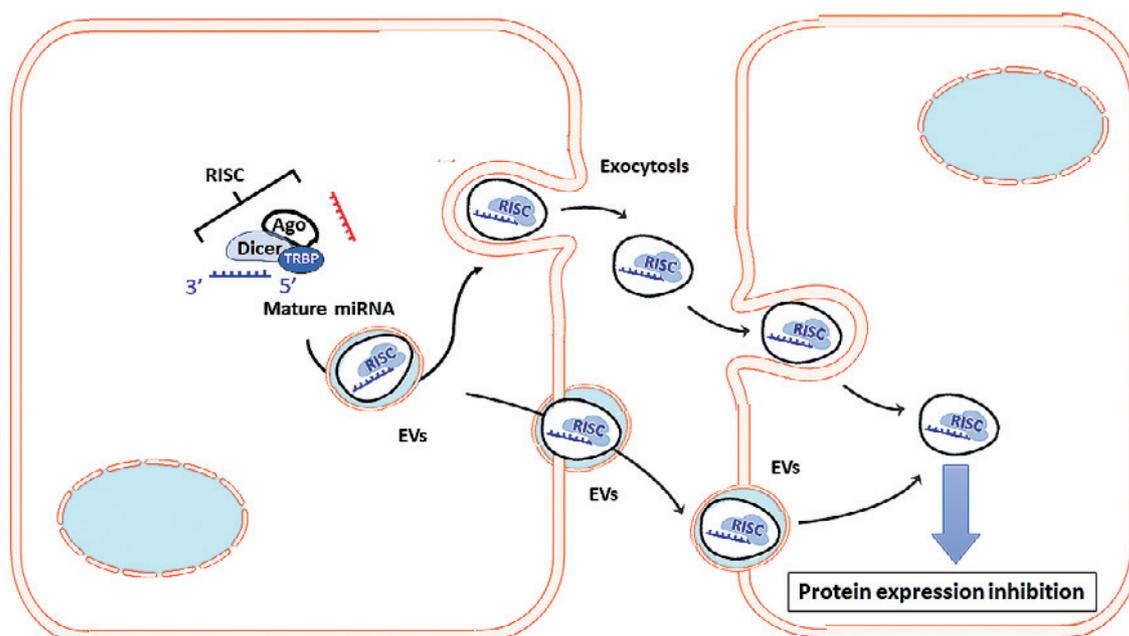


図3 microRNAによる細胞間コミュニケーション  
EVs: Extracellular vesicles

を阻害することにより治療効果を発揮する。既に癌、心血管系疾患、炎症性疾患、先天性疾患を対象に研究が進んでいる。miR-122は肝臓に最も発現しているmiRNAであり、C型肝炎ウイルスの複製にも関わる。miR-122阻害薬はHCV治療薬として開発され、第II相臨床試験を終了しHCVウイルスの抑制をしたと報告されている<sup>15</sup>。また、悪性胸膜中皮腫や非小細胞肺癌に対しmiR-16補充療法が開発中である<sup>16</sup>。

以上のように、miRNAは多種多様な生命活動や疾患にも関わるが、周術期管理となると未だ研究は不十分である。周術期に疾患特有のmiRNAsを抑制する麻酔薬の使用、あるいは、miRNAs薬剤投与が生命予後改善をもたらす可能性がある。そのため、周術期管理に関わる疾患や麻酔薬のmiRNA発現変化を理解することは、より最適な周術期管理を提供するために重要である。

## 周術期とmiRNA

### I. 術後疼痛とmiRNA

術後疼痛管理も麻酔の大きな役割の1つである。フェンタニルをはじめとしたオピオイドは嘔気、嘔吐だけではなく呼吸抑制をもたらす、低酸素血症など重篤な合併症を発生させる可能性がある。そのため、オピオイドに加えて、アセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬、区域麻酔と複数の方法を組み合わせる

multimodal analgesicsが推奨されている<sup>17</sup>。現状は対症療法しか手段がなく、その機序を明らかにする必要がある。

術後疼痛の発生機序として炎症、免疫反応や虚血再灌流障害が挙げられるが、その発生にもmiRNAは関与している<sup>18-20</sup>。神経障害時には脊髄後根神経節細胞よりmiR-21を含んだExtracellular vesicles (EVs)を放出しマクロファージの成熟を促進する<sup>21</sup>。外科侵襲モデルにおいても末梢組織、中枢神経においてmiRNAの発現は有意に変化する。切開創においてmiR-203の発現が低下し、Phospholipase A2-activating proteinの発現亢進を介してアラキドン酸カスケードに影響を与える<sup>22</sup>。miR-124-3p、miR-141は炎症性疼痛モデルの中枢神経で発現低下しており、それに相反するようにInterleukin-6 (IL-6)、IL-6レセプター、IL-1BやTumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )といった炎症性メディエーターの上昇を認める<sup>23,24</sup>。

miRNAは急性期疼痛だけではなく、それに引き続いて起こり得る慢性疼痛にも重要な役割を果たす。複合性局所疼痛症候群症例では18種の血中miRNA発現が変化している。特に、miR-532-3pは複合性局所疼痛症候群2型においてIL-1レセプターやVascular endothelial growth factor (VEGF)を介して、疼痛強度に関連している。さらに、miR-206-5p、miR-361-3pやmiR-30dも疼痛強度と相関している<sup>25</sup>。前述したように、術後疼痛はオピオイドを主に使用する。しか

し、オピオイドが miRNA を介してオピオイド耐性を誘導し、治療に難渋することがある。オピオイド使用は中枢神経あるいは脊髄後根神経節細胞レベルにて、疼痛刺激下で miR-93-5p の上昇あるいは miR-365, miR-219-5p, miR-338 の減少を、疼痛刺激がない環境下では miR-223-3p の発現亢進を誘導しモルヒネ耐性を形成する<sup>26-28</sup>。

## II. 癌と miRNA

癌領域は miRNA 研究が特に進んでいる領域である。miRNA は癌細胞において細胞周期、発生や分化、遊走、免疫応答と様々な細胞活動に関与している。その作用は腫瘍細胞抑制作用と促進作用に大別される。miR-34a は正常組織で高く発現している腫瘍細胞抑制 miRNA であり、癌細胞の 5'-C-phosphate-G-3'メチル化に関与している<sup>29</sup>。肺癌、乳癌、尿路上皮癌、子宮頸癌では miR-34a は発現低下しており癌細胞の進展に寄与している<sup>30</sup>。また、12 の miRNA から構成される *let-7* family は代表的な癌遺伝子の 1 つである Ras 遺伝子をターゲットとし腫瘍細胞抑制作用を示す。一方で、miR-17-92 cluster は乳癌、大腸癌、肺癌、膀胱癌、前立腺癌、胃癌で発現亢進し腫瘍細胞の分化、血管新生を促進している<sup>31</sup>。miR-21 は主要な癌関連 miRNA の 1 つである。そのターゲットは phosphatase and tensin homolog (PTEN)<sup>32</sup>, programmed cell death 4<sup>33</sup>, BTG antiproliferation factor 2<sup>34</sup> と癌進展を抑制する重要なタンパクであり、それらの発現抑制を介して腫瘍細胞促進効果を示す。miRNA の発現は癌細胞の種類、進行度によっても異なる複雑なものである。

## III. 臓器障害と miRNA

手術、麻酔の技術進歩にも関わらず術後臓器障害による周術期死亡が米国の死因第 3 位<sup>35</sup> となっており、周術期管理は重要な研究課題である。miRNA は臓器障害の進展機序にも関わっている。特に、生命予後に影響を与える肺障害、心筋障害、腎障害についてまとめる。

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) は一次性、あるいは敗血症などに続発する二次性の急性肺障害で、炎症に伴う肺浮腫から高度の低酸素血症を来す疾患である。集中治療室にて人工呼吸管理を必要とする重症症例の 23% が ARDS へ進展し、その死亡率は 46% に及ぶと報告されている<sup>36</sup>。しかし、ARDS を予防あるいは直接的に治療する薬剤は未だになく、主要な治療法は一回換気量や輸液制限といった肺保護戦略のみである<sup>37</sup>。炎症から ARDS 進展に至る機序として複数の

miRNA が報告されている。miR-155 は感染やエンドトキシンに暴露された肺胞マクロファージで発現亢進する miRNA であり、肺障害を促進させる作用を有する<sup>38</sup>。miR-155 は免疫系を抑制する suppressor of cytokines signaling-1 を抑制し炎症増悪につながる。一方で、炎症抑制効果のある miRNA も存在する。miR-146a は Lipopolysaccharide (LPS) に誘導された単球にて発現亢進し、抗炎症作用を示す<sup>39</sup>。miR-223 は ARDS マウスモデルにて肺内での IL-6, chemokine ligand 1 の抑制を介して組織障害、炎症を抑制し、肺保護作用を有する<sup>40</sup>。

急性心筋梗塞は冠動脈狭窄による心筋虚血に起因し、周術期死亡の主因を担っている。その中でも非心臓手術後心筋障害はトピックスとなっている。これは非心臓手術後に起こり、症状や心電図異常を伴わない心筋障害で高感度トロポニン T の測定によって診断されるものである。軽微な心筋障害のようであるが、術後 30 日以内死亡のリスク因子となることが示されている<sup>41</sup>。心筋障害において miR-31 は心筋トロポニン T, E2F transcription factor 6, nuclear receptor subfamily 3 group C member 2, metalloprotease inhibitor 4 をターゲットとし障害を進展させる。ラット心筋障害モデルにて心筋細胞内の miR-31 発現抑制が心機能改善をもたらした<sup>42</sup>。現在、虚血性心疾患の治療法としてカテーテル治療などが確立しているが、心筋細胞内の miR-31 発現抑制をする薬剤の開発が新たな治療法の可能性として見いだされた。心筋障害下では細胞は低酸素環境にあるが、低酸素やそれによって誘導される hypoxia inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) は miR-210 を誘導し、心筋細胞の低酸素環境への順応を促す<sup>43,44</sup>。実際にアポトーシス細胞に比べ、生存心筋細胞内で miR-210 の発現は亢進している<sup>45</sup>。

急性腎機能障害は感染症、薬剤、手術などにより引き起こされる急激な腎機能の低下であり、生命予後不良、慢性腎臓病へとつながる。しかし、有効な治療法はない。ラット虚血再灌流障害における網羅解析では 13 種の miRNA が有意に発現亢進し、12 種が低下していた<sup>46</sup>。その中でも miR-687 は虚血再灌流モデルの腎皮質や低酸素環境下の腎培養細胞において極めて上昇していた。低酸素環境下において HIF-1 $\alpha$  が miR-687 を誘導し、PTEN をターゲットとし細胞障害をもたらしていた<sup>47</sup>。H2A histone family member X (H2A.X) と heme oxygenase-1 (HO-1) は DNA 障害や酸化ストレスに対する保護作用がある<sup>48,49</sup>。miR-24 は H2A.X と HO-1 を翻訳抑制することにより尿細管や内皮細胞のアポトーシスを促進する<sup>50</sup>。miR-494 は

虚血再灌流障害の腎組織において速やかに発現亢進し activated transcription factor 3 をターゲットとする。miR-494 の発現亢進は IL-6 などの炎症性メディエーターや NF- $\kappa$ B 依存性の炎症性反応を誘導し、アポトーシスをもたらす腎機能障害につながる<sup>51</sup>。

### 麻酔と microRNA

前述のように麻酔薬の作用には miRNA による翻訳後修飾が関与しているとの仮説をもとに、われわれは健常ラット肝臓<sup>52</sup>において吸入麻酔薬セボフルラン、静脈麻酔薬プロポフォールによる miRNA 発現変化について検討した。健常ラットに臨床用量かつ等力価であるセボフルラン 2.4%, プロポフォール 600  $\mu$ g/kg/min をそれぞれ 6 時間投与後に肝臓を摘出し、373 種の代表的な miRNA 発現変化パターンを解析した。セボフルランにて 27 種、プロポフォールにより 39 種の miRNA の発現変化を認め、miRNA 発現パターンは薬剤によって異なった。その後、他臓器でも同様に miRNA 発現変化を測定した。肺<sup>53</sup>および脳<sup>54</sup>においても 50~80% の miRNA に発現変化を認めた。これら結果より麻酔薬による miRNA 発現変化は、1) 臓器によって異なる、2) 薬剤によって異なる、3) 同薬剤の臨床使用範囲内の濃度による発現パターンに差はないということが分かった。つまり、麻酔薬は薬剤、臓器ごとに異なる多数の miRNA 発現変化を誘導し、複雑な作用を持つと考えられる。

#### I. 麻酔と miRNA : 臓器保護効果

麻酔薬の miRNA を介した作用の研究として、虚血再灌流障害、敗血症による臓器障害に対する保護作用の報告が散見される。ラット脳虚血再灌流障害モデルにおいてセボフルランのプレコンディショニングが miR-181a/X chromosome-linked inhibitor-of-apoptosis protein を介して脳保護作用を示す<sup>55</sup>。プロポフォールは敗血症に伴う腎障害モデルにおいて miR-290-5p/C-C motif chemokine 2 を介して障害を減弱化させることができる<sup>56</sup>。敗血症モデルではその他にも吸入麻酔薬が肺障害<sup>57</sup>、肝<sup>58</sup>や腎<sup>59</sup>における虚血再灌流障害に対する miRNA を介した保護作用を有することが明らかになっている。

#### II. 麻酔と miRNA : 癌

細胞増殖を誘導する細胞内情報伝達経路の ERK 経路、細胞外マトリックスの分解やサイトカインの活性をもたらす matrix metalloproteinase (MMP) は麻酔

薬の癌への作用に重要な役割を果たす。大腸癌細胞ではセボフルランは miR-203 発現亢進により ERK 経路と MMP-9 を抑制し癌の浸潤と遊走移動を阻害する<sup>60</sup>。さらに、セボフルランは miR-637 を誘導することで protein kinase B (Akt) を抑制し、神経膠腫細胞の浸潤や遊走を抑制する<sup>61</sup>。プロポフォールは miR-199a 亢進により MMP-9 を抑制し肝細胞癌の浸潤を阻害<sup>62</sup>し、miR-143/MMP-13 経路を介して骨肉腫細胞の増殖を抑制する<sup>63</sup>。一方で、イソフルランは miR-21 を介して癌細胞の活動性を促進させる<sup>64</sup>。

さらに、麻酔薬が miRNA を介して cell to cell communication に変化を与えることも示されている。細胞間の情報伝達として細胞表面の ligand-receptor 間の相互作用による直接的なものや、サイトカインやホルモンといったメディエーター分泌によって行われる間接的なものがある<sup>65,66</sup>。EVs は間接的な細胞間伝達のキャリアであり、生体内において血液や尿、唾液など様々なものに分泌、循環しており、miRNA を運搬している。miR-143/145 はアテローム性動脈硬化症において血球と血管内皮細胞との連携を図り、その進展に関わっている<sup>67</sup>。同様に癌の進展についても分泌された miRNA の関与が示されている。EVs にて運搬された miR-150 が chicken cellular homolog (C-Myb) を抑制することで腫瘍細胞の遊走能や浸潤能をコントロールし、腫瘍細胞の活動性を亢進させる<sup>68</sup>。静脈麻酔薬プロポフォールはヒトにおいて腫瘍細胞の分化能や遊走能を担う mRNA をターゲットとする miRNA の分泌パターンを変化させ、腫瘍抑制効果を示す可能性がある<sup>69</sup>。

### 結語

miRNA をはじめとする non-coding 小分子 RNA が発見されて以降、細胞内シグナリングや細胞間コミュニケーションがより複雑な機構であることがわかった。この機構の解明とともに miRNA をターゲットとする薬剤が開発された。周術期管理への応用が期待されるが、miRNA を介した麻酔薬の生体内あるいは疾患における作用、機序の研究は未だ少ない。さらに、臨床研究によって麻酔薬の作用を確認が必要と、この研究分野が臨床応用に至るまでの課題は多い。しかし、今後の研究の進展による更なる知見の集積により各患者背景を考慮した最適な麻酔方法の選択、治療につながる周術期管理が可能となる。

Conflict of Interest : 小野薬品工業株式会社より研究費として奨学寄附金を受領している。

### 文 献

- Sakamoto A, Imai J, Nishikawa A, et al.: Influence of inhalation anesthesia assessed by comprehensive gene expression profiling. *Gene* 2005; 356: 39–48.
- Takemori K, Kobayashi K, Sakamoto A: Expression of pulmonary vasoactive factors after sevoflurane anaesthesia in rats: a quantitative real-time polymerase chain reaction study. *Br J Anaesth* 2008; 100: 190–194.
- Nakazato K, Yoshida Y, Takemori K, Kobayashi K, Sakamoto A: Expressions of genes encoding drug-metabolizing enzymes are altered after sevoflurane, isoflurane, propofol or dexmedetomidine anesthesia. *Biomed Res* 2009; 30: 17–24.
- Tsuboko Y, Sakamoto A: Propofol anaesthesia alters the cerebral proteome differently from sevoflurane anaesthesia. *Biomed Res* 2011; 32: 55–65.
- Ambros V: The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431: 350–355.
- Boon RA, Jae N, Holdt L, Dimmeler S: Long Noncoding RNAs: From Clinical Genetics to Therapeutic Targets? *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1214–1226.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V: The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843–854.
- Wightman B, Ha I, Ruvkun G: Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993; 75: 855–862.
- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T: Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853–858.
- Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al.: A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007; 129: 1401–1414.
- Herrera-Carrillo E, Berkhout B: Dicer-independent processing of small RNA duplexes: mechanistic insights and applications. *Nucleic Acids Res* 2017; 45: 10369–10379.
- Kim VN, Han J, Siomi MC: Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 126–139.
- Carthew RW, Sontheimer EJ: Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642–655.
- van Niel G, D'Angelo G, Raposo G: Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018; 19: 213–228.
- Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al.: Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013; 368: 1685–1694.
- van Zandwijk N, Pavlakakis N, Kao SC, et al.: Safety and activity of microRNA-loaded minicells in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma: a first-in-man, phase I, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1386–1396.
- Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD: Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin* 2017; 35: e115–e143.
- Neudecker V, Brodsky KS, Kretsch S, Ginde AA, Eltzschig HK: Emerging Roles for MicroRNAs in Perioperative Medicine. *Anesthesiology* 2016; 124: 489–506.
- Neudecker V, Yuan X, Bowser JL, Eltzschig HK: MicroRNAs in mucosal inflammation. *J Mol Med (Berl)* 2017; 95: 935–949.
- Neudecker V, Haneklaus M, Jensen O, et al.: Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome. *J Exp Med* 2017; 214: 1737–1752.
- Park CK, Xu ZZ, Berta T, et al.: Extracellular microRNAs activate nociceptor neurons to elicit pain via TLR7 and TRPA1. *Neuron* 2014; 82: 47–54.
- Sun Y, Li XQ, Sahbaie P, et al.: miR-203 regulates nociceptive sensitization after incision by controlling phospholipase A2 activating protein expression. *Anesthesiology* 2012; 117: 626–638.
- Liu CC, Cheng JT, Li TY, Tan PH: Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in the rat spinal cord under inflammatory pain conditions. *Eur J Neurosci* 2017; 46: 2713–2728.
- Shen WS, Xu XQ, Zhai NN, Zhou ZS, Shao J, Yu YH: Potential mechanisms of microRNA-141-3p to alleviate chronic inflammatory pain by downregulation of downstream target gene HMGB1: in vitro and in vivo studies. *Gene Ther* 2017; 24: 353–360.
- Orlova IA, Alexander GM, Qureshi RA, et al.: MicroRNA modulation in complex regional pain syndrome. *J Transl Med* 2011; 9: 195.
- Wang J, Xu W, Zhong T, et al.: miR-365 targets beta-arrestin 2 to reverse morphine tolerance in rats. *Sci Rep* 2016; 6: 38285.
- Hu XM, Cao SB, Zhang HL, et al.: Downregulation of miR-219 enhances brain-derived neurotrophic factor production in mouse dorsal root ganglia to mediate morphine analgesic tolerance by upregulating CaMKIIgamma. *Mol Pain* 2016; 12.
- Xiao WF, Li YS, Lou W, et al.: MicroRNA-93-5p may participate in the formation of morphine tolerance in bone cancer pain mouse model by targeting Smad5. *Oncotarget* 2016; 7: 52104–52114.
- Cui X, Zhao Z, Liu D, et al.: Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in Kazakh patients with esophageal carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 20.
- Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al.: Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2999–3004.
- Olive V, Li Q, He L: mir-17-92: a polycistronic oncomir with pleiotropic functions. *Immunol Rev* 2013; 253: 158–166.
- Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T: MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 647–658.
- Gaur AB, Holbeck SL, Colburn NH, Israel MA: Downregulation of Pcd4 by mir-21 facilitates glioblastoma proliferation in vivo. *Neuro Oncol* 2011;

- 13: 580–590.
34. Liu M, Wu H, Liu T, et al: Regulation of the cell cycle gene, BTG2, by miR-21 in human laryngeal carcinoma. *Cell Res* 2009; 19: 828–837.
  35. Bartels K, Karhausen J, Clambey ET, Grenz A, Eltzschig HK: Perioperative organ injury. *Anesthesiology* 2013; 119: 1474–1489.
  36. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al: Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 2016; 315: 788–800.
  37. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD: Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377: 1904–1905.
  38. Wang W, Liu Z, Su J, et al: Macrophage micro-RNA-155 promotes lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice and rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 311: L494–L506.
  39. Nahid MA, Pauley KM, Satoh M, Chan EK: miR-146a is critical for endotoxin-induced tolerance: IMPLICATION IN INNATE IMMUNITY. *J Biol Chem* 2009; 284: 34590–34599.
  40. Neudecker V, Brodsky KS, Clambey ET, et al: Neutrophil transfer of miR-223 to lung epithelial cells dampens acute lung injury in mice. *Sci Transl Med* 2017; 9.
  41. Writing Committee for the VSI, Devereaux PJ, Biccari BM, Sigamani A, et al: Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA* 2017; 317: 1642–1651.
  42. Martinez EC, Lilyanna S, Wang P, et al: MicroRNA-31 promotes adverse cardiac remodeling and dysfunction in ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol* 2017; 112: 27–39.
  43. Camps C, Buffa FM, Colella S, et al: hsa-miR-210 Is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1340–1348.
  44. Gou D, Ramchandran R, Peng X, et al: miR-210 has an antiapoptotic effect in pulmonary artery smooth muscle cells during hypoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303: L682–L691.
  45. Hu S, Huang M, Li Z, et al: MicroRNA-210 as a novel therapy for treatment of ischemic heart disease. *Circulation* 2010; 122: S124–S131.
  46. Wei Q, Bhatt K, He HZ, Mi QS, Haase VH, Dong Z: Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 756–761.
  47. Bhatt K, Wei Q, Pabla N, et al: MicroRNA-687 Induced by Hypoxia-Inducible Factor-1 Targets Phosphatase and Tensin Homolog in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1588–1596.
  48. Cook PJ, Ju BG, Telese F, Wang X, Glass CK, Rosenfeld MG: Tyrosine dephosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions. *Nature* 2009; 458: 591–596.
  49. Olszanecki R, Rezzani R, Omura S, et al: Genetic suppression of HO-1 exacerbates renal damage: reversed by an increase in the antiapoptotic signaling pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F148–F157.
  50. Lorenzen JM, Kaucsar T, Schauerte C, et al: MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2717–2729.
  51. Lan YF, Chen HH, Lai PF, et al: MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 2012–2023.
  52. Ishikawa M, Tanaka S, Arai M, Genda Y, Sakamoto A: Differences in microRNA changes of healthy rat liver between sevoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 2012; 117: 1245–1252.
  53. Tanaka S, Ishikawa M, Arai M, Genda Y, Sakamoto A: Changes in microRNA expression in rat lungs caused by sevoflurane anesthesia: a TaqMan(R) low-density array study. *Biomed Res* 2012; 33: 255–263.
  54. Goto G, Hori Y, Ishikawa M, Tanaka S, Sakamoto A: Changes in the gene expression levels of microRNAs in the rat hippocampus by sevoflurane and propofol anesthesia. *Mol Med Rep* 2014; 9: 1715–1722.
  55. Zhang Y, Shan Z, Zhao Y, Ai Y: Sevoflurane prevents miR-181a-induced cerebral ischemia/reperfusion injury. *Chem Biol Interact* 2019; 308: 332–338.
  56. Zheng G, Qu H, Li F, Ma W, Yang H: Propofol attenuates sepsis-induced acute kidney injury by regulating miR-290-5p/CCL-2 signaling pathway. *Braz J Med Biol Res* 2018; 51: e7655.
  57. Otsuki T, Ishikawa M, Hori Y, Goto G, Sakamoto A: Volatile anesthetic sevoflurane ameliorates endotoxin-induced acute lung injury via microRNA modulation in rats. *Biomed Rep* 2015; 3: 408–412.
  58. Morita T, Ishikawa M, Sakamoto A: Identical MicroRNAs Regulate Liver Protection during Anaesthetic and Ischemic Preconditioning in Rats: An animal study. *PLoS One* 2015; 10: e0125866.
  59. Yamamoto M, Morita T, Ishikawa M, Sakamoto A: Specific microRNAs are involved in the renoprotective effects of sevoflurane preconditioning and ischemic preconditioning against ischemia reperfusion injury in rats. *Int J Mol Med* 2020; 45: 1141–1149.
  60. Liu J, Yang L, Guo X, et al: Sevoflurane suppresses proliferation by upregulating microRNA-203 in breast cancer cells. *Mol Med Rep* 2018; 18: 455–460.
  61. Yi W, Li D, Guo Y, Zhang Y, Huang B, Li X: Sevoflurane inhibits the migration and invasion of glioma cells by upregulating microRNA-637. *Int J Mol Med* 2016; 38: 1857–1863.
  62. Zhang J, Zhang D, Wu GQ, Feng ZY, Zhu SM: Propofol inhibits the adhesion of hepatocellular carcinoma cells by upregulating microRNA-199a and downregulating MMP-9 expression. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013; 12: 305–309.
  63. Ye Z, Jingzhong L, Yangbo L, Lei C, Jiandong Y: Propofol inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells by regulation of microRNA-143 expression. *Oncol Res* 2013; 21: 201–207.
  64. Liao H, Xiao Y, Hu Y, et al: Methylation-induced silencing of miR-34a enhances chemoresistance by directly upregulating ATG4B-induced autophagy through AMPK/mTOR pathway in prostate cancer. *Oncol Rep* 2016; 35: 64–72.
  65. Scholkmann F, Fels D, Cifra M: Non-chemical and non-contact cell-to-cell communication: a short

- review. *Am J Transl Res* 2013; 5: 586–593.
66. Davis DM, Sowinski S: Membrane nanotubes: dynamic long-distance connections between animal cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 431–436.
67. Rader DJ, Parmacek MS: Secreted miRNAs suppress atherogenesis. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 233–235.
68. Zhang Y, Liu D, Chen X, et al: Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration. *Mol Cell* 2010; 39: 133–144.
69. Buschmann D, Brandes F, Lindemann A, et al: Propofol and Sevoflurane Differentially Impact MicroRNAs in Circulating Extracellular Vesicles during Colorectal Cancer Resection: A Pilot Study. *Anesthesiology* 2020; 132: 107–120.

(受付：2021年2月17日)

(受理：2021年3月29日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。