

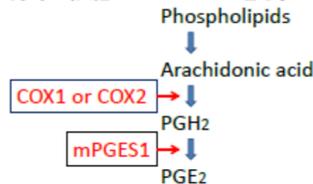
脳血管障害による発熱の分子・細胞メカニズム

背景

- 脳出血や脳梗塞には、しばしば発熱がともなう。
- 発熱は脳病態をさらに悪化させる。
- その発熱のメカニズムと対処法は不明である。

目的

- マウスで脳出血発熱モデルを確立する。
- その分子・細胞メカニズムに迫る。



感染時の発熱には、PGE₂が関与
脳出血時も同様か？

方法

- マウス: Wild(C57Bl/6 male, 8-wk old)
mPGES1KO(male, 8-wk old)
- 脳出血: コラーゲナーゼを脳内に微量注入 (Sigma-Aldrich, 250 nl of 400 unit/ml solution, 90 sec, 10 am-12 am)
- 体温測定: 腹腔内温度をテレメータで測定
- COX 阻害剤 (-10mg/kg): 腹腔内投与
- Prostaglandin E₂ (PGE₂)測定: 脳組織からPGE₂を抽出し、EIA法で測定
- この実験については、大阪工業大学ライフサイエンス実験倫理委員会の承認を得ている。

結果

Fig.1 脳出血の例.コラーゲナーゼを視床下部に注入

Fig.2 青線がコラーゲン注入後の腹腔内温度(T_{ab}) (mean ± S.D., n=5). 赤線は同じマウス一日前同時刻のT_{ab}. T_{ab}は日周リズムのために暗期に上昇する。

COX 非選択的阻害剤

Fig.3 脳出血による発熱は非選択的COX阻害剤(ジクロフェナック、ケトプロフェン)で有意に抑制された。

COX-1 選択的阻害剤

Fig.4 COX-1 選択的阻害剤 (SC560)は脳出血発熱と脳組織のPGE₂量を低下させた。

COX-1 の脳出血領域での分布

COX-1 vW factor merged
Fig.5 脳出血領域ではCOX-1陽性の凝集構造が見られ、それは血小板マーカー(vW factor)と重なった。

COX-2 選択的阻害剤

Fig. 5 COX-2 選択的阻害剤(NS398) は脳出血による発熱とPGE₂量を抑制しなかった。

mPGES1 欠損マウス

Fig.6 野生型マウスでは脳出血により脳組織PGE₂が増加する。mPGES-1 欠損マウスではそれが見られない。
* p<0.001

Fig.7 脳出血による発熱はmPGES1欠損マウスで部分的に抑制された。 *p<0.05

まとめ

- マウスの脳出血による発熱では、
- COX-1がPGE₂の産生と発熱に関与している。
 - 血小板がCOX-1の主要な供給源らしい。
 - mPGES1 がPGE₂ 合成と発熱に関与している。