



Title	Prostaglandin D2 Protects Neonatal Mouse Brain from Hypoxic Ischemic Injury
Author(s)	谷口, 英俊
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48934
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 谷 口 英 俊

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 2 1 4 7 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 19 年 5 月 21 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科生体統合医学専攻

学 位 論 文 名 Prostaglandin D₂ Protects Neonatal Mouse Brain from Hypoxic Ischemic Injury
(プロスタグランジン D₂ は新生児マウス脳を低酸素虚血刺激から保護する。)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 大 菌 恵一

(副査)
教 授 遠 山 正 彌 教 授 内 山 安 男

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) の病態では、炎症反応が関与することが知られている。プロスタグランジン (PG) D₂ は脳内で最も多い PG で末梢では炎症作用を媒介したり、脳ではマイクログリアに存在することが報告されている。今回我々は、HIE モデルマウスを作成し、HIE における PGD₂ とその関連分子の発現を解析し、それらの役割を検討した。

〔 方法ならびに成績 〕

【方法】日令 7 の野生型 C57BL/6J (WT) マウスの頸動脈を麻酔下に結紮した。その後、8 %酸素に 30 分間暴露させ、低酸素解除 10 分後、1 時間後、24 時間後、7 日後に安楽死させ脳を摘出した。10 分後の脳内 PGD₂ 量を EIA 法により測定し、PGD 合成酵素 (HPGDS、L-PGDS)、PGD 受容体 (DP1、DP2) の発現を免疫染色と定量的 RT-PCR により解析し、これら PGD₂ 関連分子のノックアウト (KO) マウスと WT マウスで、24 時間後と 7 日後の脳病変の面積を解析ソフト計測し、レーザードブラー血流計にて脳血流を測定し、脳浮腫の程度は 24 時間後に大脳含有水分量を計測し比較した。また大阪府立母子保健総合医療センターに保存されている HIE 剖検脳と Non-HIE 剖検脳で HPGDS の発現を比較した。

【結果】HIE マウス脳内の PGD₂ は Sham-control の 90 倍に上昇し、この上昇率は他の PG (PGE₂、PGF₂α) より高いものであった。HPGDS と DP1 は 1 時間後にそれぞれマイクログリアと血管内皮に発現し、共に 24 時間後の虚血側大脳半球で発現が増加した。PGD₂ 産生上昇がほとんど起こらない HPGDS-L-PGDS ダブル KO マウスと DP1-KO マウスでは病変は WT マウスより悪化しており、一方で DP2-KO では有意な変化が認められなかった。また HPGDS-KO の方が L-PGDS-KO より PGD₂ の産生が抑制されており、HPGDS では中等度の病変悪化が認められ L-PGDS では変化がなかったことから PGD₂ の作用は濃度依存性であることが明らかになった。これらより主に HPGDS-PGD₂-DP1 を介した PGD₂ による神経保護作用が確認された。DP1 は 1 時間後までは血管内皮のみに発現しており、HPGDS-L-PGDS ダブル KO マウスと DP1-KO マウスでは脳血流の低下が急激で、さらに前者では血流

回復が遅延した。これらのマウスでは電子顕微鏡所見で1時間後の血管内皮細胞の核の凝縮と細胞質の著明な変性、血管周囲浮腫の増加、基底膜の脱落を認めた。また24時間後では高度の脳浮腫を呈した。HIE剖検脳ではHPGDS陽性細胞はマウスと同様、マイクログリアであり、細胞数も著明に増加していた。

〔 総 括 〕

PGD₂はDP1を介し、血管内皮細胞を低酸素虚血刺激から保護することが判明した。その結果、PGD₂-DP1は虚血後の血流回復の確保と血液脳関門の安定性に寄与していることも示唆された。脳血流の自己調節能や脳浮腫が病態に関与するとされるHIEにおいては、PGD₂およびDP1シグナルの作用を増強する方法が脳保護につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

新生児低酸素性虚血性脳症（HIE）は小児期に神経学的後遺症を残す主要な病態である。HIEには炎症誘起物質の関与が報告されている。筆者らは炎症作用を媒介し、脳内で最も多いプロスタグランジン（PG）であるPGD₂の役割について解析を行った。HIEのモデルマウスにおいてPGD₂の2つの合成酵素（HPGDS-L-PGDS）のダブルノックアウト（KO）マウスとDP1（PGD₂の受容体）-KOマウスでは病変はWTマウスより悪化していた。DP1は低酸素解除直後では血管内皮のみに発現し、上記KOマウスでは脳血流の低下が急激で回復が遅く、血管内皮細胞の著明な変性と脳浮腫の拡大を認めた。筆者らはPGD₂はDP1を介し、血管内皮細胞を保護している。これによりPGD₂は虚血後の血流回復の確保と脳浮腫の軽減に寄与していると結論づけた。本研究はHIEにおいてPGD₂が脳保護作用を有することを包括的に証明したものであり、学位の授与に値すると考えられる。