

30Q-am08

中大脳動脈閉塞-再灌流障害における膜結合型プロスタグランジンE₂合成酵素の役割

○松尾 由理¹, 太田 梓¹, 深田 哲也¹, 植松 智², 審良 静男², 佐々木 泰治¹ (¹北里大薬, ²阪大微生物病研)

【目的】脳虚血により脳内プロスタグランジン E₂ (PGE₂) 産生量が増加することが知られているが、その機序や役割は不明な点が多い。そこで誘導型で PGE₂ 合成の末端酵素である膜結合型 PGE₂ 合成酵素-1 (mPGES-1) の脳虚血時の役割を解析した。

【方法】SD 系雄性ラット、mPGES-1 欠損型及び野生型マウスを用い、中大脳動脈を 2 時間閉塞した後再灌流し、各実験に用いた。梗塞・細胞死は TTC・TUNEL 染色より、mPGES-1 発現は免疫染色、Western 及び Northern blot 法より解析した。

【結果】ラット虚血モデルにおいて、再灌流 1 日後に梗塞部位である大脳皮質の神経細胞、マイクログリアにおいて mPGES-1 と COX-2 の共誘導が認められた。また、両酵素の誘導が認められる大脳皮質においてのみ、顕著な PGE₂ 産生が認められた。両酵素の発現はともに転写促進を介していたが、時間経過は異なるものであり、mPGES-1 の発現は COX-2 に比べ持続的であった。次にマウス脳虚血モデルにおいて、野生型マウスで認められた虚血による PGE₂ 産生は、mPGES-1 欠損型マウスで完全に消失しただけでなく、梗塞体積や浮腫、神経細胞死も野生型マウスに比べ顕著に抑制された。さらに、虚血による行動異常、運動量の低下も野生型に比べ有意に改善していた。そこで、mPGES-1 欠損マウス脳室内に PGE₂ を投与したところ、野生型マウスと同程度まで梗塞体積や浮腫が増大し、虚血による行動異常、運動量の低下も、野生型マウスと同程度まで増悪した。

【考察】本研究より、脳虚血時に発現誘導する mPGES-1 は、虚血時の PGE₂ 産生に必須であり、脳虚血障害を増悪させる因子であることが示唆された。従って、mPGES-1 は、脳梗塞治療の有効なターゲットになり得るものと期待される。