

28SI-am05Q

LPS 誘発 sickness behavior に対する新規プロスタノイド受容体 CRTH2 の関与
○羽場 亮太¹, 新谷 紀人¹, 王 海波¹, 尾中 勇祐¹, 早田 敦子^{1,2}, 橋本 均^{1,2,3},
平井 博之⁴, 永田 欽也⁴, 中村 正孝⁵, 馬場 明道¹(¹阪大院薬・神経薬理, ²阪大院
医附・子どものこころ分子研セ, ³連合小児発達, ⁴Bio Medical Laboratories, ⁵東京
医歯大・疾患遺伝子実験セ)

【背景・目的】CRTH2 は近年同定された prostaglandin (PG) D₂ の新規受容体であり、末梢免疫系における機能が示されている。我々はこれまでに CRTH2 mRNA の脳内発現分布を明らかにするとともに、CRTH2 が日内リズム調節や自発運動量の調節に関与することを見出している。一方、lipopolysaccharide (LPS) は脳内 PG 産生を亢進させること、自発運動量、摂食量、体重、新奇物体に対する探索行動をいずれも減少させる (sickness behavior) ことが知られている。そこで今回、LPS 誘発 sickness behavior に対する中枢 CRTH2 の関与を明らかにする目的で、CRTH2 拮抗薬(ラマトロバン)、CRTH2 遺伝子欠損(KO)マウスを用いた検討を行った。

【方法】8-12 週齢の雄性野生型マウス、CRTH2-KO マウス(Balb/c 系統)を用いた。ラマトロバンは 30 mg/kg の用量で腹腔内投与した。1-5 μg の LPS を腹腔内投与した後に自発運動量、摂食量、体重、物体探索行動の変化を解析した。LPS による各神経核の活性化は抗 c-Fos 抗体を用いた免疫染色により評価した。

【結果】ラマトロバンは LPS による自発運動量、摂食量、体重の減少に影響を与えなかったが、物体探索行動の減少を特異的に抑制した。また、CRTH2-KO マウスにおいて、LPS 誘発物体探索行動の減少が特異的に消失していた。さらに KO マウスでは、LPS の刺激を脳内へ伝達する中継神経核である孤束核(NTS)において LPS 誘発 c-Fos 発現誘導が野生型マウスと同等に認められたものの、扁桃体中心核(CeA)、視床下部室傍核(PVN)における c-Fos 発現誘導が有意に減弱していた。

【結論】以上のことから、CRTH2 が LPS 誘発物体探索行動の減少に特異的に関与することが示されたとともに、LPS 誘発物体探索行動の減少に CRTH2 を介した CeA や PVN の活性化が関与している可能性が考えられた。