

# 論文要旨

## **Orexin neurons are indispensable for prostaglandin E<sub>2</sub>-induced fever and defence against environmental cooling in mice**

高橋 佳子

これまでの研究から、ストレス時の体温上昇には視床下部に存在するオレキシン (ORX) 含有ニューロンが不可欠である事が明らかになった。ORX ニューロンがより広い熱産生システムに関与しているか否か検討するため、ORX 遺伝子ノックアウトマウス (ORX-KO)、ORX 含有ニューロン特異的破壊マウス (ORX-AB)、ならびに対照野生型マウス (WT) を用い、炎症性発熱を模したプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 脳室内投与や寒冷暴露 (5°C) を行い体温変化を記録した。また、免疫組織化学実験では、以前の実験で ORX-KO マウスの ORX ニューロンにおける LacZ の染色率が低かったため、ORX ニューロンで GFP が発現する ORX-KO;ORX-GFP マウスを使用した。以前行ったストレス時の体温上昇の実験結果と同様に、ORX-KO マウスでは PGE<sub>2</sub> 投与時の体温上昇及び寒冷暴露下での体温保持が減弱していなかったが、ORX-AB マウスでは減弱していた。PGE<sub>2</sub> によるシバリングも ORX-AB マウスで減弱していた。ORX-KO マウスも ORX-AB マウスも暑熱環境 (39°C) での反応は正常だった。WT マウスでも ORX-KO マウスでも PGE<sub>2</sub> の脳室内投与や寒冷暴露によって ORX ニューロンが活性化され、c-fos の発現が増加した。逆行性トレーサーの縫線核への投与により、直接かつ間接的な ORX ニューロンからの投射が明らかとなり、後者は ORX-AB マウスでも保持されるようである。さらに、WT マウスにおいて、ORX 受容体拮抗薬は PGE<sub>2</sub> による発熱を阻害しないが、グルタミン酸受容体拮抗薬は PGE<sub>2</sub> による発熱を阻害することを発見した。

これらの結果より、ORX ニューロンはストレス時の熱産生にとどまらず、多方面にわたる熱産生過程において重要であると考えられる。さらに、ORX ニューロンに含まれるグルタミン酸が PGE<sub>2</sub> による発熱に関連していると考えられる。