エンドトキシンがラットの心血管系および自律神経系機能に及ぼす影響

萩原与美* 局 博一* 桑原正貴*

エンドトキシンの心血管系や自律神経系機能に対する影響を検討する目的で、無麻酔・無拘束下でラットにエンドトキシンを投与し、テレメトリー法により心拍数、血圧、体温、活動量を記録するとともに、心拍変動解析を行い自律神経系機能に対する影響に関しても検討を行った。エンドトキシンは、心拍数を比較的低濃度から増加させるが、体温および血圧の反応は投与量によって異なることが明らかとなった。また、心拍数、体温、血圧および活動量の日内変動は明期と暗期における差が減少するため不明瞭になることが明らかとなった。そして、日内変動の減少には自律神経系による調節機能の低下が関与している可能性が示唆された。以上の結果から、エンドトキシンによる病態の発現時に、従来の心拍数や血圧値のモニターなどに加えて心拍変動解析により自律神経系機能に関しても評価することは、臨床の場における診断、治療に有効な情報を提供するものと考えられた。

(心電図 21 : No.2, 164 ~ 173, 2001)

I. 緒 言

エンドトキシンはグラム陰性細菌の細胞壁成分であり、生体に対する細菌感染において、種々の病態

Keywords

- 自律神経
- 心拍変動解析
- テレメトリー
- リポポリサッカライド

* 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻比較病態生理学教室

(〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1)

を発現する原因となっている。エンドトキシンの活性の本体はリポポリサッカライド (lipopolysaccharide : LPS) であり、リンパ球B細胞の活性化などによる免疫反応の亢進や造血機能の亢進など、生体に対して有益に働く一方で、発熱や全身性炎症反応症候群、播種性血管内凝固 (DIC) およびエンドトキシンショックを誘発するなど、傷害的に作用することも多い^{1), 2)}。特にエンドトキシンショックは、全身の循環器をはじめとする臓器障害、すなわち、多臓器不全 (MOF) をもたらすため死を招く例も少なくないことから、臨床的にも重要である。病態の発現にかかわるエン

Effects of endotoxin on cardiovascular and autonomic nervous system in rats

Yoshimi Hagiwara, Hirokazu Tsubone, Masayoshi Kuwahara

2000年10月4日 原稿受領 / 2000年12月4日 掲載承認

ドトキシンの細胞レベルでの生物活性は多様であり、マクロファージに対して炎症性サイトカインや、各種ケミカルメディエーター、一酸化窒素(NO)の産生を誘導するほか、顆粒球や血小板、血管内皮細胞など、免疫系および循環系における種々の細胞に影響を及ぼすことが知られている^{3)~5)}。

一方、エンドトキシンは自律神経系にも作用し、短期的な交感神経系の過緊張、および血中カテコールアミン濃度の上昇を誘発することも明らかとなりつつある^{6)~9)}。このことから、感染症や発熱を伴う病態の解析、特に自律神経系機能の変動をエンドトキシン作用という視点から追究することは意義深いものと思われる。これまでに自律神経系機能変化の測定は様々な方法で試みられているが、近年、テレメトリーシステムやホルター心電計を用いて記録された心電図をもとに心拍変動の周期解析法が進展し、自律神経系機能の経時的变化を連続的、客観的に把握することが可能になっている^{10), 11)}。エンドトキシンの心血管系や自律神経系機能に対する影響に関する過去の報告では、ラットなどの小型実験動物を用いて全身麻酔下で行われているものが大部分を占め、記録観察も短時間の例が多く、長時間にわたってエンドトキシンの作用を検討した報告は乏しい。そこで、本研究ではテレメトリーシステムを用いて、無麻酔・無拘束下におけるラットに対するエンドトキシン投与が心拍数、血圧、体温、活動量に及ぼす影響を明らかにするとともに、心拍変動解析を行うことにより自律神経系機能に対する影響に関しても詳細に検討することを目的とした。さらに、エンドトキシントラランスと呼ばれる致死量以下のエンドトキシンに曝露された動物は次に致死量のエンドトキシンに曝露されても耐性を有する現象が知られていることから、エンドトキシンに対する曝露の有無による生体现象への影響の差異に関しても検討を行った。

II. 材料および方法

1. 被験動物

Wistar ラット雄(体重330~460g)16匹を使用した。被験動物は環境制御用チャンバー(三洋電機社製, MIR-553またはMIR-252)内で、環境温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、明暗周期14L:10D(6:00~20:00明期)の条件下で個別飼育、自由摂食・摂水を施された。飼料はラット用標準飼料(オリエンタル酵母社製, MF)を使用した。

2. 送信器埋め込み手術

エンドトキシン投与に先立ち、以下の手順により被験動物12匹に心電図記録用、4匹に血圧測定用テレメーター送信器の埋め込み手術を行った。

被験動物にペントバルビタール(40mg/kg i. p.)麻酔を施した後、心電図記録用テレメーター送信器(Data Science社製, TA10ETA-F20またはTA10EA-F20)をラットの頸背部皮下に埋め込み、胸部双極誘導心電図がA-B誘導に近い形になるよう電極の先を皮下組織に固定した。

血圧測定用テレメーター送信器(Data Science社製, TA11PA-C40)は、腹部を正中切開後、動脈圧測定用カテーテルの先端を腎動脈の遠位部の腹大動脈に挿入し、本体を腹壁の内側に固定した。被験動物は、術後約1週間の回復期を経て実験に使用した。

3. エンドトキシン投与

被験動物は、以下の2群に分けて使用し、以下のプロトコールにより薬物を腹腔内に投与した。また、薬物の投与時間はすべて13:00とした。

実験1:生理的食塩水(大塚製薬社製)を投与後、1~2日目にエンドトキシンとしてリポポリサッカライド(LPS:和光純薬工業社製、または三光純薬工業社製, B. E. coli 026 B6)0.1mg/kgを投与した。さらに各指標の回復を待ち、LPS 1mg/kgを投与した。

実験2:生理的食塩水投与後、1~2日目にLPS 1mg/kgを投与した。

4. 記録および解析

生理的食塩水投与と同時に記録を開始した。心拍数、血圧、体温、活動量を受信ボード(Data Science社製, RLA1020またはCTR-86)を介して受信し、Data Science社製Data Questにより、5分ごとに5秒間ずつ生理的食塩水およびLPS各濃度投与後24時間または48時間にわたって記録した。

また、心電図波形をSoftron社製ECG Processorにより生理的食塩水およびLPS投与後24時間にわたって記録し、心拍変動解析を行った。心拍変動解析は、1時間ごとに連続する20分(約8,000拍)の心電図R-R間隔を抽出し、100msecで再サンプリングした512ポイントを1つのデータセットとしてFFT法によるスペクトル解析を行った。LF, HFの帯域は、それぞれ0.02~1.0Hz, 1.0~3.0Hzとした^{10), 12)}。

さらに得られた値を明期と暗期に分けて比較した。結果は平均値±標準誤差で示し、統計処理はStudent's t-testにより危険率5%以下のものを有意とした。

Ⅲ. 結 果

表1に薬物投与前の心拍数、血圧、体温および活動量の平均値を明期と暗期に分けて示した。各指標とも暗期の方が明期に比較して有意に高い値を示した。

実験1

図1に生理的食塩水、LPS 0.1mg/kgおよび1mg/kgを順次投与した際の心拍数、血圧、体温、活動量の経時的变化を示した。データは、5分ごとに測定した値を30分ごとに平均し、その時間の代表

値として示した。

生理的食塩水投与時には、投与のためのハンドリングによる影響と思われるが、心拍数は一過性に増加した。その後心拍数は減少し、明期の間は300~350bpmのレベルで推移した。そして心拍数は暗期になると増加し、明期には再び減少するという、明瞭な夜行性の日内変動を示した。これに対してLPS 0.1mg/kgおよび1mg/kg投与時には、一過性に増加した後も高値を持続したまま暗期に移行した。体温も同様に、生理的食塩水投与時には、一過性の上昇が認められたものの、漸次減少し、暗期に高く明期に低いという日内変動を示した。LPS 0.1mg/kg投与時には一過性の上昇の後体温は高値を持続する傾向がみられた。しかし、LPS 1mg/kg投与では、体温は漸次下降した。血圧は、生理的食塩水、LPS投与時とも一過性に上昇するが、暗期明期を通してLPS投与により生理的食塩水投与時に比較して約20mmHg高いレベルで推移し、ばらつきが大きくなる傾向が認められた。活動量は、生理的食塩水投与時には、暗期に上昇する明瞭な夜行性の日内変動を示した。LPS投与時にもこの傾向は認められたが、特に暗期における活動量は濃度依存的に抑制された。

図2に明期と暗期における心拍数、体温、血圧および活動量に対するLPSの影響を示した。心拍数は、LPS投与により、明期において生理的食塩水投与に比較して有意に高かった。体温は、LPS 0.1mg/kg投与においては、明期に生理的食塩水投与に比較して有意な上昇が認められた。しかしながらLPS 1mg/kg投与時には、明期暗期ともに体温は有意に

表1 正常なラットにおける心拍数、血圧、体温、活動量のコントロール値

	心拍数(回/分)	平均血圧(mmHg)	体温(℃)	活動量(回/時)
明期	313±3	96±1	37.0±0.2	232±50
暗期	370±4*	99±1*	37.7±0.2*	728±89*

平均±標準誤差 * : p<0.01 明期 vs 暗期

図1 リポポリサッカライドが心拍数、血圧、体温、活動量に及ぼす影響の経時的変化
生理的食塩水(A)、リポポリサッカライド0.1mg/kg(B)および1mg/kg(C)を順次投与し、データは5分ごと
に測定した値を30分ごとに平均し、その時間の代表値として示した。

低下した。血圧は、LPS投与により、明期には生理的食塩水投与に比較して濃度依存的に有意な上昇を認め、暗期にも生理的食塩水投与に比較して上昇する傾向がみられた。活動量は、LPS投与により、生理的食塩水投与に比較して明期暗期とも抑制される傾向を示した。特に暗期活動量は、LPS投与により、生理的食塩水投与に比較して濃度依存的に有意に低下した。各指標の明期と暗期との間の差は、LPS 0.1mg/kg投与時の血圧および1mg/kg投与時の体温を除いて、すべて暗期の方が明期に比較して高い値を示した。

図3、4に生理的食塩水およびLPS投与時の心拍変動解析による結果を示した。LPS 0.1mg/kgおよび1mg/kg投与により、LF成分、HF成分およびLF/HF比ともに減少する傾向がみられたが、LPS 0.1mg/kg投与による影響は、1mg/kg投与よりも顕

著だった。LPS 0.1mg/kg投与時において、LF成分およびLF/HF比は、暗期に生理的食塩水投与に比較して有意に減少した。LF/HF比は、LPS 1mg/kg投与時には明期においても生理的食塩水投与に比較して有意な減少を示した。LF成分およびLF/HF比は、生理的食塩水投与時には、暗期に高く明期に低い値を示したが、LPS 0.1mg/kg投与により、暗期に低く、明期に高い値を示した。HF成分は生理的食塩水投与時には明期に高く、暗期に低い値を示し、これはLPS投与によっても変わらなかった。

実験2

図5に生理的食塩水投与およびLPS 1mg/kg投与後の心拍数と体温の経時的変化を示した。LPS 1mg/kg投与により、心拍数、体温とも一過性に上昇した後低下し、再び暗期に高値を示した。投与1日目には、暗期から明期に移行しても生理的食塩水

図2 明期と暗期における心拍数、体温、血圧および活動量に対するリポポリサッカライドの影響

各項目とも左が明期を右が暗期を示す。* : $p < 0.05$ 生理的食塩水投与時の明期との比較, †† : $p < 0.01$ 生理的食塩水投与時の暗期との比較, # : $p < 0.05$, ## : $p < 0.01$ 明期と暗期の比較。

投与時のように明瞭な減少は認められなかった。一方、投与2日目には、生理的食塩水投与時と同様に減少する傾向がみられた。そこで、生理的食塩水投与後とLPS 1mg/kg投与後1日目について心拍変動解析を行い比較した(図6)。LPS 1mg/kg投与によって、LF成分、HF成分およびLF/HF比ともに生理的食塩水投与に比較して顕著に減少した。LF成分は、生理的食塩水投与時には、明期に比較して暗期の方が有意に高かったが、LPS 1mg/kg投与により明期と暗期との差が消失した。また、生理的食塩水投与とLPS 1mg/kg投与との間では、LF成分に明期では差が認められなかったが、暗期にLPS 1mg/kg投与において有意に減少した。一方HF成分は、LPS 1mg/kg投与により、生理的食塩水投与に比較して明期暗期ともに有意な減少がみられた。生理的食塩水投与では明期に高く、暗期に低い傾向を示したが、この差はLPS 1mg/kg投与によってさ

らに顕著になった。また、LF/HF比は、明期暗期ともLPS 1mg/kg投与によって生理的食塩水投与に比較して有意に減少し、生理的食塩水投与時に認められた明暗期間の有意差が、LPS 1mg/kg投与によって消失した。

表2に実験1と実験2によるLPS 1mg/kg投与時の心拍数、LF成分、HF成分およびLF/HF比を明期と暗期とに分けて示した。心拍数は、明期暗期とも、実験1の方が実験2に比較して有意に低かった。暗期のLF成分と、HF成分およびLF/HF比は明期暗期ともに、実験1の方が実験2に比較して有意に高かった。

IV. 考 察

エンドトキシンは感染症の病態生理を解明するうえで医学・獣医学領域において重要な因子である。エンドトキシンによって誘発される古典的な臨床症状と

図3 リポポリサッカライドが心拍変動解析に及ぼす影響の経時的変化

白丸が生理的食塩水投与群、十字丸と黒丸はリポポリサッカライド 0.1mg/kgおよび1mg/kgを示す。

して、発熱、血圧の低下、虚脱などがあげられる。そして、これまでにエンドトキシンに関する生化学、分子生物学、内分泌学および免疫学的側面から多くの研究成果が報告されてきた。しかしながら、比較病態生理学的観点からの研究は少ないのが現状である。

実験的にエンドトキシンによる生体への影響を調べる研究においては様々なモデルが使用されているが、その多くは末梢にLPSを投与するものである。末梢に投与されたLPSは免疫系反応を賦活し、マクロファージなどによって産生される炎症性サイトカインが直接的もしくは間接的に、視床下部-下垂体-副腎系の活動を活発にする。免疫系反応の強さや生

体の状態によって情報伝達の程度や経路も異なると考えられている。急性期の反応においては、LPSがコルチコトロピン遊離因子(CRF)を増加させ、ACTHの分泌を促進することが知られている。さらに、プロスタグランジン、カテコールアミン、NOおよびサイトカイン自身の有する作用によって心血管系や自律神経系機能に影響が及ぶものと推測される。

本研究の結果についてみてみると、エンドトキシンによる古典的な臨床兆候とされている顕著な血圧の低下や体温の上昇は観察されなかった。一般的に、エンドトキシンは血圧低下を起こす¹³⁾といわれているが、ラットにおいてはLPSが血圧に影響を及ぼさ

図4 明期と暗期における心拍変動解析に対するリポポリサッカライドの影響

各項目とも左が明期を右が暗期を示す。* : $p < 0.05$ 生理的食塩水投与時の明期との比較, †† : $p < 0.01$ 生理的食塩水投与時の暗期との比較, # : $p < 0.05$, ## : $p < 0.01$ 明期と暗期の比較。

図5 高濃度のリポポリサッカライドが心拍数、体温に及ぼす影響の経時的変化

生理的食塩水投与1日目(A)と、リポポリサッカライド1mg/kg投与1日目(B)と2日目(C)の24時間における変化を示した。

図6 高濃度リポポリサッカライド投与が心拍変動解析に及ぼす影響

各項目とも左が明期を右が暗期を示す。* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ 生理的食塩水投与時の明期との比較,
† : $p < 0.05$, †† : $p < 0.01$ 生理的食塩水投与時の暗期との比較, # : $p < 0.05$ 明期と暗期の比較。

ない¹⁴⁾, あるいは血圧を上昇させる¹⁵⁾という報告もあることから, 実験方法や投与方法によっても血圧反応に及ぼす影響が異なるものと考えられた。

一方, 体温は0.1mg/kgの投与で明期に有意な上昇が認められたものの, 1mg/kg投与によっては逆に明期暗期を通して有意に低下した。高濃度のLPSは体温を低下させる^{16), 17)}という報告もあることや, 予備実験において1mg/kgを投与したラットで死亡した固体も数例認められたことから, 投与量1mg/kgはラットにとって比較的高濃度であった可能性が示唆された。

ラットは夜行性の動物であり, 心拍数, 血圧, 体温および活動量は明期に低く暗期に高い日内変動を示すことが知られている^{18), 19)}。本実験においても, 生理的食塩水を投与した対照群では, これらの指標に明瞭な夜行性の日内変動が観察された。心拍変動解析の結果から, 明期には副交感神経系機能が, そして暗期には交感神経系機能が優位になることが明らかとなり, 心血管系機能の日内変動は自律神経系による調節機能の変化が影響を及ぼしている可能性

が示唆された。

一方, LPSの投与により心拍変動解析の各指標に有意な低下がみられ, 特に, 明期における副交感神経系機能の低下によって, 心拍数は一日を通して比較的高値に維持されるものと考えられた。全体的にみると, 自律神経系機能が交感・副交感神経系ともに低下し調節機構として健全な働きを消失した状態に陥っており, 生体におけるこのような状態が活動量の低下や嗜眠の誘発にも関連していると推測された。

一般的に, エンドトキシントレランスはマクロファージから産生される炎症性メディエータが減少するために生じるものと考えられている^{20)~27)}。その機序としては, 細胞における受容体への結合やシグナル伝達系を介した変化が重要であると考えられている。LPSによるアラキドン酸代謝物やサイトカインの産生は, G蛋白($G_i \alpha$)を介して行われるが, トレランスを誘導されたラットのマクロファージでは, 特に $G_i \alpha_3$ の活性低下が認められている^{28), 29)}。

LPS 1mg/kgを0.1mg/kgを投与した後と単独で投与した場合における心拍数や心拍変動解析に及ぼす

表2 リポポリサッカライド感作の有無が心拍数および心拍変動解析に及ぼす影響

		実験 1	実験 2
心拍数(回/分)	明期	342±3	367±4*
	暗期	371±4	393±3*
LF power (msec ²)	明期	6.8±0.8	5.3±1.1
	暗期	6.5±0.6	4.4±0.8*
HF power (msec ²)	明期	1.0±0.1	0.7±0.1*
	暗期	0.9±0.1	0.6±0.1*
LF/HF ratio	明期	6.8±0.6	5.1±0.5*
	暗期	8.1±0.8	5.6±0.9*

実験1は0.1mg/kgのリポポリサッカライド投与1日後に1mg/kgのリポポリサッカライドを投与した際の結果。

実験2は0.1mg/kgのリポポリサッカライドを投与せずに1mg/kgのリポポリサッカライドを投与した際の結果。

平均±標準誤差 *：p<0.05 実験1 vs 実験2

影響を比較すると、LPSにより誘発される反応の程度は明らかに単独で投与したときの方が重篤であった。本実験では、サイトカインやプロスタグランジンなどの液性因子については測定していないが、上述したように、これらの産生が低下することによりエンドトキシントレランスが生じたため、反応に差異が出現したものと考えられた。このことは、エンドトキシントレランスが獲得された状態では、心血管系や自律神経系は比較的健全な機能を維持できることを示唆している。生体にとって心血管系や自律神経系機能が正常に保たれることは、恒常性を維持するためにも重要であることから、エンドトキシントレランスは生命を維持するうえで合目的的に働い

ているものと考えられた。

〔文 献〕

- 1) Lynn WA, Golenbock DT : Lipopolysaccharide antagonists. Immunol Today 13 : 271, 1992
- 2) Morrison DC, Pollack M, Spitzer JJ, Ulevitch RJ, Vogel SN, McSeegan E : Bacterial endotoxins and pathogenesis of gram-negative infections : current status and future direction. J Endotoxin Res 1 : 71, 1994
- 3) Glauser MP, Zanetti G, Baumgartner JD, Cohen J : Septic shock. Pathogenesis. Lancet 338 : 732, 1991
- 4) Korneva EA, Rybakina EG, Orlov DS, Shamova OV, Shanin SN, Kokryakov VN : Interleukin-1 and defenseins in thermoregulation, stress, and immunity.

- Ann NY Acad Sci 813 : 465, 1997
- 5) Xie J, Joseph KO, Bagby GJ, Giles TD, Greenberg SS : Dissociation of TNF- α from endotoxin-induced nitric oxide and acute-phase hypotension. Am J Physiol 273 : H164, 1997
 - 6) Jones SB, Westfall MV, Sayeed MM : Plasma catecholamines during E. coli bacteremia in conscious rats. Am J Physiol 254 : R470, 1988
 - 7) Kannan H, Tanaka Y, Kunitake T, Ueta Y, Hayashida Y, Yamashita H : Activation of sympathetic outflow by recombinant human interleukin-1 β in conscious rats. Am J Physiol 270 : R479, 1996
 - 8) Qi M, Zhou ZZ, Wurster RD, Jones SB : Mechanisms involved in the rapid dissipation of plasma epinephrine response to bacterial endotoxin in conscious rats. Am J Physiol 261 : R1431, 1991
 - 9) Zhou ZZ, Wurster RD, Qi M, Jones SB : Sympathoadrenal activation in sinoaortic-denervated rats following endotoxin. Am J Physiol 260 : R739, 1991
 - 10) Hashimoto M, Kuwahara M, Tsubone H, Sugano S : Diurnal variation of autonomic nervous activity in the rat. Investigation by power spectral analysis of heart rate variability. J Electrocardiol 32 : 167, 1999
 - 11) Kuwahara M, Suzuki A, Tsutsumi H, Tanigawa M, Tsubone H, Sugano S : Power spectral analysis of heart rate variability for assessment of diurnal variation of autonomic nervous activity in miniature swine. Lab Anim Sci 49 : 202, 1999
 - 12) Kuwahara M, Yayou K, Ishii K, Hashimoto S, Tsubone H, Sugano S : Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat. J Electrocardiol 27 : 333, 1994
 - 13) Koyama S, Manning JW : Role of sympathetic nerve activity in endotoxin induced hypotension in cats. Cardiovasc Res 19 : 32, 1984
 - 14) van den Berg C, van Amsterdam JG, Bisschop A, Piet JJ, Wemer J, deWildt DJ : Septic shock : no correlation between plasma levels of nitric oxide metabolites and hypotension or lethality. Eur J Pharmacol 270 : 379, 1994
 - 15) Carlson DE, Babus JK, Nguyuza N, Melhem-Stancofski H, Eastridge BJ : Role of endotoxin in the response to experimentally induced bacteremia in chronically prepared rats. Am J Physiol 272 : R1562, 1997
 - 16) Romanovsky AA, Shido O, Sakurada S, Sugimoto N, Nagasaka T : Endotoxin shock : thermoregulatory mechanisms. Am J Physiol 270 : R693, 1996
 - 17) Romanovsky AA, Simons CT, Szekely M, Kulchitsky VA : The vagus nerves in the thermoregulatory response to systemic inflammation. Am J Physiol 273 : R407, 1997
 - 18) Buttner D, Wollnik F : Spontaneous short-term fluctuations in the daily pattern of heart rate, body temperature and locomotor activity in the laboratory rat. Lab Anim 16 : 319, 1982
 - 19) Makino M, Hayashi H, Takezawa H, Hirai M, Saito H, Ebihara S : Circadian rhythms of cardiovascular functions are modulated by the baroreflex and autonomic nervous system in the rat. Circulation 96 : 1667, 1997
 - 20) Chang CC, McCormick CC, Lin AW, Dietert RR, Sung YJ : Inhibition of nitric oxide synthase gene expression in vivo and in vitro by repeated doses of endotoxin. Am J Physiol 271 : G539, 1996
 - 21) Flohe S, Heinrich PC, Schneider J, Windel A, Flohe L : Time course of IL-6 and TNF alpha release during endotoxin-induced endotoxin tolerance in rats. Biochem Pharmacol 41 : 1607, 1991
 - 22) Granowitz EV, Porat R, Mier JW, Orencole SF, Kaplanski G, Lynch EA, Ye K, Vannier E, Wolff SM, Dinarello CA : Intravenous endotoxin suppresses the cytokine response of peripheral blood mononuclear cells healthy humans. J Immunol 151 : 1637, 1993
 - 23) Mengozzi M, Ghezzi P : Cytokine down-regulation in endotoxin tolerance. Eur Cytokine Network 4 : 89, 1993
 - 24) Szabo C, Thiemermann C, Wu CC, Perretti M, Vane JR : Attenuation of the induction of nitric oxide synthase by endogenous glucocorticoids accounts for endotoxin tolerance in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 91 : 271, 1994
 - 25) Takano M, Yokoyama K, Yayama K, Itoh N, Okamoto H : Endotoxin-induced enhancement of angiotensinogen synthesis in the liver : decreased response following repeated endotoxin exposure. Biol Pharmaceutical Bull 16 : 917, 1993
 - 26) Zingarelli B, Chen H, Caputi AP, Halushka PV, Cook JA : Reorientation of macrophage mediator production in endotoxin tolerance. Prog Clinical Biol Res 392 : 529, 1995
 - 27) Zingarelli B, Halushka PV, Cook JA : Increased nitric oxide synthesis during the development of endotoxin tolerance. Shock 3 : 102, 1995
 - 28) Makhoulouf M, Ashton SH, Hildebrandt J, Mehta N, Gettys TW, Halushka PV, Cook JA : Alterations in macrophage G proteins are associated with endotoxin tolerance. Biochim Biophys Acta 1312 : 163, 1996
 - 29) Cook JA : Molecular basis of endotoxin tolerance. Ann NY Acad Sci 851 : 426, 1998