

Title	ラットを用いた動揺病の動物モデル
Author(s)	守田, 雅弘
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37529
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	もり 守	た 田	まさ 雅	ひろ 弘
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9287	号	
学位授与の日付	平成2年7月11日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	ラットを用いた動揺病の動物モデル			
論文審査委員	(主査)			
	教授 松永 亨			
	(副査)			
	教授 津本 忠治		教授 三木 直正	

論文内容の要旨

〔目的〕

動揺病の発症機序は未だ明らかでなく、その予防や治療も充分確立されていない。これは、人や動物での実験上、動揺病の症状である悪心や嘔吐からの重症度の定量的判断が困難なことにもよる。最近、嘔吐を起こしにくいラットにおいて、conditioned taste aversionや異味症(pica; 普段食べない無栄養物の摂取行動)などの嘔吐に対応する行動により悪心の程度の定量的評価が可能であると報告されている。そこで、動揺病や宇宙酔いの発症機序の解明ひいては新しい抗動揺病薬の開発を目的として異味症を動揺病の酔いの行動指標としたラットの動揺病の動物モデルの作成を試みた。

〔方法ならびに成績〕

動物は雄ウィスター系ラット、体重約150gを、無栄養物としてカオリン(硅酸アルミニウム)を使用し、刺激後24時間のカオリン摂取量を測定した。

実験1; 抗癌剤であるサイクロフォスファミドをラットに腹腔内投与したところ、投与後のカオリン摂取量に用量依存性を認めた。実験2; 2つの回転様式別に1時間の回転刺激を行った。A群のラットは上下の回転台を組合せ下の台は一定の角加速度で加減速を繰り返し、上の台は一定速度で反対方向に回転させた(DR; ダブルローテーション)。B群のラットは一定速度で上の台のみ回転させた(SR; シングルローテーション)。その結果刺激後のカオリン摂取量はA群で明らかに有意に増加した。実験3; 内耳破壊ラットを作製し、DRを与えた。刺激後のカオリン摂取量は明かに内耳破壊ラットにおいて偽手術ラットよりも減少した。実験4; 抗動揺病薬であるジフェンヒドラミン、メタンフェタミンまたはスコポラミンをDRの直前にラットに腹腔内投与あるいはTTS-スコポラミン(経皮吸収用の製剤)をDRの3

日前に耳介部に張り付けた。その結果、スコポラミン以外の腹腔内投与及びTTS-スコポラミンはDR後のカオリン摂取を有意に抑制した。実験5；動揺病の慣れ（habituation）の現象を調べるため、各々のラットに1日1回、1時間のDRを10日間または11日間与えた。第3日目のカオリン摂取量により、高度感受性群：H群（1.5 g/日以上）と中等度感受性群：M群（0.5～1.5 g/日）に分け、0.5 g/日以下の群は削除した。第3日目の回転終了直後にTTS-スコポラミンの経皮投与またはスコポラミンに拮抗するフィズスチグミンやネオスチグミン（抗コリンエステラーゼ剤）を回転直前に皮下注（第4日目～第7日目）し、第8日目の回転以降は投薬なしに連日回転刺激を与えた。コントロールでは回転第4、5日目をピークにその後カオリン摂取量は徐々に減少し、回転刺激に対して慣れの現象を示した。TTS-スコポラミン投与群では、カオリン摂取量は投薬3日目（回転第6日目）よりM群でコントロールに比し有意に抑制され、投薬終了後3日目ではH、M群とも有意に抑制された。フィズスチグミン投与群では、投薬中はコントロールと差はなかったが、投薬終了後4日目の回転でもカオリン摂取量は減少しなかった（M群で有意差あり）。中枢作用のないネオスチグミン投与群ではいずれも有意差は認めなかった。

〔総括〕

実験1で中毒性物質の用量依存性にカオリン摂取量が増加したことから、異味症が悪心や嘔吐の行動指標として有用であると考えられた。実験2、3でのDRは複雑な刺激によりラットに感覚混乱を生じさせるためSRの時よりも酔いを強くしたと思われる。SRの時よりもDRの時にカオリン摂取量が増加し、内耳破壊ラットにおいてはDRにても異味症が誘発されなかったことは、内耳を介した加速度の変化を併う回転刺激によってラットの異味症が惹起されたことを意味し、ラットの異味症が人の動揺病と共通の発症機序を有し動揺病の結果生じている可能性が示唆された。実験4で人において有効な3つの抗動揺病薬がラットの異味症を指標とした動揺病にも有効であったことから、動揺病の発症機序に関わる神経薬理学的側面が人とラットで同一のものと考えた。さらに動揺病の慣れの現象を観た実験5の結果より、アセチルコリン神経系の活動を抑制するスコポラミンにより慣れの現象が促進され、中枢作用のあるフィズスチグミンにより慣れの現象が抑制されたことより、中枢におけるアセチルコリン神経系が動揺病の慣れの現象に重要な役割を果たしているものと結論した。従って、ラットの異味症を用いた動物モデルは動揺病の簡便な実験系として有用度が高いと思われた。

論文審査の結果の要旨

本研究は宇宙酔い・動揺病の発症機序の解明及び治療薬の開発のため、異味症（カオリン摂取）を指標として、ラットにおいて動揺病の動物モデルの作成に成功したものである。すなわち抗癌剤であるサイクロフォスファミド投与後24時間のカオリン摂取量が用量依存性に増加したところから、異味症が悪心の行動指標になると考えた。そしてより複雑な加速度変化を伴う回転刺激でラットのカオリン摂取量が増加し、内耳破壊ラットでは全く異味症が誘発されなかったことから、ラットの異味症が動揺病の結果生じているものと推測した。さらにヒトの抗動揺病薬を回転刺激時に投与すると、ラットの動揺病にも有効であったこ

とから、神経薬理学的な動揺病の発症機序が人とラットとで類似していると思われた。ラットに回転刺激を連日与えると酔いが生じにくくなり、回転刺激に対して慣れの現象を示した。この慣れの現象はスコポラミンにより促進され、フィズスチグミンにより抑制された。すなわち、中枢におけるアセチルコリン神経系が動揺病の慣れの現象に重要な役割を果たしているものと結論した。ラットの異味症を用いた本動物モデルは動揺病の簡便な実験系として有用度が極めて高いと思われ、本研究は学位を授与するに価するものとする。