



Title	Vestibular, Central and Gastral Triggering of Emesis; a Study on Individual Susceptibility in Rats
Author(s)	長谷川, 哲
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38504">https://hdl.handle.net/11094/38504</a>
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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名 <sup>は</sup>長 <sup>せ</sup>谷 <sup>かわ</sup>川 <sup>さとし</sup>哲

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 0 8 2 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 5 月 11 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 Vestibular, Central and Gastral Triggering of Emesis;  
a Study on Individual Susceptibility in Rats  
(ラットの動物モデルを用いた動揺病及び  
各種刺激による悪心の個体差に関する研究)

論 文 審 査 委 員 (主査)  
教 授 三 木 直 正

(副査)  
教 授 福 田 淳 教 授 遠 山 正 彌

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

動揺病の発症には個体差が大きいことが知られている。また、ラットにある種の回転刺激を与えると異味症（カオリンのような無栄養物を摂取する行動異常）が誘発されることも知られている。本実験では、異味症がラットの悪心の程度の指標となることを証明し、さらに、それを用いて動揺病発症における個体差の成因について検討することを目的とした。

### 〔方法ならびに成績〕

実験には体重約150gのWister系雄性ラットを用いた。

#### I. 方法

##### 1) 催吐剤投与による異味症

- ① ヒトに対する催吐剤である apomorphine, 硫酸銅をラットに投与し、その後24時間のカオリン摂取量を測定した
- ② ラットに apomorphine を投与する約30分前に、その拮抗剤である domperidone を投与しておき、その後24時間のカオリン摂取量を測定した。

##### 2) 二重回転刺激ならびに催吐剤投与による異味症

- ① 1日1回1時間の二重回転刺激（上下二台の回転台を組合せ、下の台は一定の角加速度（ $\pm 9.9^\circ/s^2$ ）で回転速度を0rpmから25rpmまで減速することをくり返す。ラットを乗せた上の台は、下の台の回転軸より25cm離れた位置に設置し、一定の速度（80rpm）で下の台と逆方向に回転させる）を与え、3日目の回転刺激後24時間のカオリン摂取量を測定した。
- ② 3日目の二重回転刺激後24時間のカオリン摂取量を測定しておき、1週間後に apomorphine または硫酸銅を投与して、その後24時間のカオリン摂取量を測定した。

##### 3) 異味症の制吐剤による抑制機序

1日1回1時間の二重回転刺激を与え、3日目に回転刺激後24時間のカオリン摂取量が2g以上のラットと、apomorphine投与後24時間に2g以上のカオリンを摂取したラットを選別しておき、制吐剤であるdiphenhydramine, domperidone, ondansetron, diphenidolを投与した後、再び同じ刺激を与えてその後24時間のカオリン摂取量を測定した。cisplatinに関しては、その投与群と、直前にこれらの制吐剤を投与した後にcisplatinを投与した群のカオリン摂取量を測定した。

## II. 成績

- 1) ラットにapomorphine, 硫酸銅を投与すると異味症が出現し、そのカオリン摂取量は用量依存性であった。また、apomorphineによる異味症は、その拮抗剤であるdomperidoneにより有意に抑制され、その効果も用量依存性であった。
- 2) 133匹のラットに3日連続の二重回転刺激を与えると、80匹のラットが1.5g以上のカオリンを摂取するようになったが、30匹のラットは、摂取量が0.5g以下であった。
- 3) 二重回転刺激後とapomorphineまたは硫酸銅投与後のカオリン摂取の間には、両者ともに有意の正の相関が認められた。
- 4) diphenhydramine, domperidone, ondansetronは、それぞれ二重回転刺激, apomorphine投与, cisplatin投与によるカオリン摂取のみを有意に抑制し、diphenidolのみは、これら3種類の刺激によるカオリン摂取を全て有意に抑制した。

## 〔総括〕

- 1) ヒトにおける催吐剤(apomorphine, 硫酸銅)がラットに異味症を誘発し、その拮抗剤(domperidone)の投与により異味症が抑制されることから、ラットの異味症はヒトの悪心・嘔吐に対応する行動指標になりうると考えられた。
- 2) ラットの二重回転刺激による動揺病(異味症)の発症には個体差が認められ、動揺病に易罹患性のラットほど、催吐剤投与によっても異味症が発症しやすいと考えられた。
- 3) 二重回転刺激, apomorphine投与, cisplatin投与により誘発される異味症の各々が、diphenhydramine, domperidone, ondansetronといった異なる作用機序を持つ催吐剤によってのみそれぞれ抑制されることは、ラットの異味症発症に異なる経路があることを示しており、さらにdiphenidolが3種類の刺激による全ての異味症を有意に抑制することは、diphenidolがこれらの刺激の共通経路(悪心中枢)に作用していることを示すと考えられた。
- 4) 異なる3種類の刺激による異味症の発症が、互いに正の相関を持つことにより、動揺病や、催吐剤投与による悪心・嘔吐の発症の個体差の一つの要因として、共通経路である悪心中枢の感受性があると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、動揺病発症の個体差の成因、各種薬剤の作用について、異味症を指標として検討を加えたものである。

まず、ラットの異味症がヒトの悪心と同じ3種類の刺激(前庭刺激・CTZ刺激・消化管粘膜刺激)により誘発されることを示し、異味症がラットの悪心に対応する行動指標になることを明らかにした。次に、各刺激による異味症の誘発の間に正の相関が認められることを明らかにし、動揺病発症の個体差の要因の一つとして、3種類の刺激の共通経路である悪心中枢の感受性が考えられることを示した。また、異味症を指標として各種刺激及び薬剤の作用を検討し動揺病における悪心・嘔吐がヒスタミンH1レセプターを介した機序で発症すること、ジフェニドールの制吐作用が悪心中枢に対する直接作用であることを示した。

本研究は、動揺病発症の個体差の解明、悪心・嘔吐の研究方法としての異味症の確立の点で価値ある業績であり、学位論文に値するものである。