

Title	Establishment of an Animal Model for Radiation-induced Vomiting in Rats Using Pica
Author(s)	山本, 浩一
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/43897
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏 名	やまもと こういち 山 本 浩 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (保健学)
学 位 記 番 号	第 1 7 7 0 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科保健学専攻
学 位 論 文 名	Establishment of an Animal Model for Radiation-induced Vomiting in Rats Using Pica (ラットのパイカ行動を指標とした放射線宿酔動物モデルの確立)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 大和谷 厚 (副査) 教 授 彼末 一之 教 授 井上 修

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

放射線照射から約 1 時間後に生じる悪心・嘔吐などの上部消化器症状を放射線宿酔と呼ぶ。これまでの研究から、この症状は放射線によって上部消化管粘膜内のクロム親和性細胞から遊離したセロトニン (5-HT) が 5-HT₃ 受容体と結合することにより発症すると考えられている。臨床でも 5-HT₃ 受容体遮断薬 (オンダンセトロン) は放射線宿酔の治療・予防薬として用いられているが、一方で、オンダンセトロンは放射線照射後の嘔吐は 40% の患者にしか効果がないとの報告もあり、詳細な発症機構は解明されていない。

放射線宿酔の予防法・治療法を検討する上で、実験動物を用いる基礎実験が不可欠であるが、ラットやマウスなどの齧歯類動物は嘔吐反射がないため、この領域の研究には用いられることはほとんどなかった。しかし、ラットに催吐作用のある刺激を与えると異味症 (パイカ) が生じてカオリンなどの通常の餌としては異常な物に対して食欲を示し、このパイカ行動は制吐剤の前投与によって抑制できるとの報告に着目し、本研究では、放射線宿酔の程度をラットのパイカ行動により定量評価できるか否かについて検討した。

【方法ならびに成績】

8 週齢 Wistar 系雄性ラット (日本 SLC) をカオリン・餌・水が自由に摂取できる個別ケージに収容し、7 時点灯 - 19 時消灯となる明暗サイクル下で飼育した。購入翌日より前日から 24 時間の餌・カオリン摂取量を経日的に測定した。放射線によって誘発されるパイカ行動はラットの個体差に影響を受けるため、購入後 4 日目にリニアック (三菱電機: EXL-6SP) からの 4MV X 線で全身照射 (スクリーニング照射: 4 Gy) を行い、パイカ行動を惹起したラットのみ実験に使用した。

スクリーニング照射から 1 週間の回復期間を設け、餌・カオリン摂取量が安定していることを確認した上で、X 線で全身照射 (2.8 Gy) を行った。加えて、4 Gy の全身照射によって惹起されるパイカ行動がオンダンセトロンの前投与によって抑制できるか否か検討した。さらに、腹部と頭部に照射野を局限する部分照射 (4 Gy) を行い、照射前後のカオリン摂取量がどのような影響を受けるのかについても検討した。

36 匹中 31 匹ラットはスクリーニング照射によってパイカを惹起した。全身照射により線量に依存したカオリン摂取量の増加が見られた（非照射群（n=3）、 0.05 ± 0.03 g（n=3）；2 Gy 照射群（n=3）、 0.38 ± 0.09 g；4 Gy 照射群（n=3）、 1.27 ± 0.32 g；8 Gy 照射群、 3.55 ± 0.58 g； $F(3, 8) = 23.27$ ； $P < 0.01$ ）。また、オンダンセトロン（2 mg/kg）の腹腔内投与は 4 Gy 全身照射によるパイカ行動を有意に抑制することができた（コントロール群（n=4）、 1.49 ± 0.33 g；オンダンセトロン投与群（n=5）、 0.75 ± 0.11 g； $F(1, 7) = 42.00$ ； $P < 0.01$ ）。部分照射では両群ともカオリン摂取量は照射後に増加したが、その増加は頭部照射では軽微にとどまり、腹部照射では顕著に現れた（頭部照射（n=5）、 0.06 ± 0.01 g；腹部照射（n=5）、 0.37 ± 0.05 g； $F(1, 8) = 15.86$ ； $P < 0.01$ ）。

【総括】

放射線宿酔の発症率が高いとされる全身照射群・腹部照射群で明らかなカオリン摂取量の増加が認められ、オンダンセトロンの前投与が全身照射後のカオリン摂取量の増加を抑制できた。以上の結果から、パイカ行動を指標とすればラットも放射線宿酔の研究にも応用が可能であるという事実を見出した。この研究は、遺伝子改変動物などを用いることにより、*in vivo*において分子レベルでの放射線による急性障害の解析を可能とする端緒を開いたと考えられる。

なお、副論文では、(1)同じ齧歯類動物のマウスもパイカ行動を利用することで悪心・嘔吐の研究に応用可能であること、(2)抗癌剤による急性・遅発性嘔吐にもラットのパイカ行動が応用できることを報告した。

論文審査の結果の要旨

放射線被曝は生体に軽微なものから、重篤なものまで様々な障害を与える。臨床的には悪性腫瘍の放射線療法、骨髄移植の際の全身照射などでの 1-2 Gy 以下の照射であっても、照射から数時間-数日を経て現れる急性障害がしばしば経験される。放射線の急性障害のうち皮膚・粘膜障害や造血臓器への影響などについては組織・細胞・遺伝子レベルでの研究・解析は進められている。しかし、悪心・嘔吐・倦怠感など全身の症状として現れ、全動物を用いてその生体反応を見なければならぬものについては、十分に解析できているとは言えない。本研究は、放射線照射による不快感、いわゆる「放射線宿酔」に焦点を絞り、その発症機構を解明するためのモデル動物を開発する研究を行った。

放射線宿酔の基礎的研究を行う上で、実験動物を用いる基礎実験が不可欠であるが、ラットは嘔吐反射を示さないため、この領域の研究には用いることは困難だと考えられていた。しかし、催吐作用のある刺激を与えると、カオリンなどの通常の餌としては異常なものを摂取するパイカ行動を惹起するという報告に着目し、学位申請者は放射線宿酔の程度をラットのパイカ行動により定量評価できるか否かについて検討した。その結果、臨床的にも放射線宿酔の発症率が高いとされる全身照射・腹部照射で明らかなカオリン摂取量の増加が認められ、5-HT₃ 受容体遮断薬のオンダンセトロンの前投与が全身照射後のカオリン摂取量の増加を抑制できた。以上のことから、パイカ行動を指標とすればラットも放射線宿酔の研究にも応用が可能であるという事実を見出すことができた。

このモデル動物の開発は、放射線宿酔を含めて放射線照射による急性障害を *in vivo* で評価し、さらにその分子機構での解析を可能とし、高く評価できる。以上の審査結果から、本論文は博士（保健学）の学位授与に値すると考えられる。