



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	トラネキサム酸の悪心・嘔吐誘発機序に関する神経生理学的研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	藤田, 麻由
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第14747号
Issue Date	2021-12-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83846
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Mayu_Fujita_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏 名 藤田 麻由

学 位 論 文 題 名

トラネキサム酸の悪心・嘔吐誘発機序に関する神経生理学的研究

キーワード（5つ） トラネキサム酸，悪心・嘔吐，最後野，孤束核，条件付け味覚忌避

トラネキサム酸 (TXA) は天然アミノ酸のリジンに類似した人工アミノ酸で，抗ブラスミン作用があり，止血，抗炎症薬として用いられる．TXA は獣医療においてもヒトと同様の目的で使用されるが，動物においては異物の誤飲・誤食時の催吐薬としても使用される．ヒトでも TXA の副作用として悪心・嘔吐が報告されている．TXA の悪心・嘔吐誘発機序に関する先行研究の多くは犬を用いて実験を行い，TXA の急速静脈内投与により誘発される嘔吐の回数，TXA 用量依存性，誘発までの時間，持続時間を測定している．これらの先行研究では各種制吐薬の効果を調べられ，NK1 受容体の関与が示唆されている．また，他の先行研究では，TXA をラットに 24 時間間隔で 2 回皮下投与するとパイカ行動が誘発されることを利用して，TXA の悪心誘発機序を解析し，ラットにおける TXA の悪心誘発作用には最後野および孤束核のニューロン活動が関与していることが示された．最後野と孤束核には相互の神経連絡と，迷走神経求心路からの密な入力がある．最後野には血液脳関門が欠落しており，薬物が血流を介して到達しやすい．このため，TXA 投与により引き起こされる神経活動の変化が脳幹レベルでどのように統合されるかについて明らかにすることは大変興味深い課題である．先行研究から，TXA の催吐作用に最後野および孤束核のニューロン活動が関与していることは明らかであるが，TXA が最後野および孤束核ニューロンを興奮させる機序については不明な点多く残されている．本研究では最後野および孤束核へは迷走神経求心性線維が投射していることに着目して，迷走神経切除および最後野破壊の外科処置を行ったラットを用いて，TXA 誘発の条件付け味覚忌避 (Conditioned Taste Avoidance, CTA) を測定することにより，TXA 投与による悪心・嘔吐誘発の神経機序に関するデータを収集し，TXA 投与によって起こる神経活動の変化が脳幹レベルでどのように統合されるのかを明らかにすることを目的とした．

本研究は国立大学法人北海道大学動物実験に関する規定を遵守して行った．

実験動物としてSD系雄性ラット（7～10週齢）を用いた。正常ラット（対照群）、横隔膜下両側迷走神経切除術を行ったラット（VX群）および、最後野を破壊したラット（APX群）を実験に供した。ラットは嘔吐しない動物であるため、TXA誘発のCTAを測定して、TXA誘発悪心の指標とした。実験開始から7日間（実験0～6日目）は絶水サイクルに馴化させる期間とした。1日のうち、飲水可能な時間は9時からの20分間と、10時からの3時間とし、3時間20分の自由飲水の期間で1日に必要な水分摂取を行わせた。この後、全ての実験期間において同じサイクルで飲水制限を行った。実験7日目に条件付けとして、最初の20分間で0.1%サッカリンナトリウム溶液を与え、直後にTXA（1.5 g/kg, 1.5% BW）を腹腔内投与した。実験8日目は回復日とし、1日2回の飲水期間において蒸留水のみ与えた。実験9日目から14日目の6日間をCTA測定日とし、最初の20分間サッカリン溶液を呈示して、その摂取量を測定した。各測定日のサッカリン摂取量と条件付け日のサッカリン摂取量を統計学的に比較し、CTA獲得を判定した。

TXA溶液（1.5 g/kg）の物理的浸透圧は約452mOsmと、体液よりも高浸透圧であるため、浸透圧刺激による悪心誘発の可能性を調べた。そこで生理食塩水にマンニトールを添加して実験で使用したTXA溶液と等張に調整した溶液を無条件刺激として正常群に腹腔内投与し、MA群として上述同様のCTA測定を行った。また免疫組織染色によりc-Fos陽性細胞を可視化し、最後野と孤束核の神経活動の指標とした。

CTA測定結果の統計学的解析には解析ソフトRを用いて、一元配置分散分析（one-way analysis of variance）およびダネットの多重比較法（Dunnett's test）を行ない、条件付け日のサッカリン摂取量と各CTA測定日のサッカリン摂取量を比較した。またc-Fos陽性細胞発現数の解析には解析ソフトPrizmを用いてt検定を行った。有意水準5%をとし、p値がこれを下回った場合（ $p < 0.05$ ）を統計的に有意とみなした。

CTA測定日のサッカリン溶液摂取量は条件付け日（16.33 ± 1.40g）と比較して、対照群（n = 6）では測定日1日目（5.26 ± 0.78g）と2日目（12.32 ± 0.90g）において有意に減少し、VX群（n = 6）では測定日1日目（7.60 ± 0.85g）のみ有意に減少した。APX群（n = 5）、MA群（n = 6）では全ての測定日において、サッカリン溶液摂取量の有意な減少は認められなかった。

TXA投与により最後野および孤束核に多くのc-Fos陽性細胞を認めたが、生理食塩水投与ではc-Fos陽性細胞の発現はほとんど認められなかった。MA群では少数のc-Fos陽性細胞を認めた。TXA誘発のc-Fos陽性細胞数は、対照群の最後野で286.4 ± 52.15、孤束核で1048 ± 113.5で、迷走神経切除群の最後野で128.7 ± 12.71、孤束核で485.7 ± 93.50であり、迷走神経切除群は対照群より有意に少ない発現数であった。これらは迷走神経求心路切除による最後野および孤束核の神経活動の減少を示しており、迷走神経切除によってTXA誘発のCTAが減弱したことに一致していた。

本研究の結果から、TXA（1.5 g/kg）の腹腔内投与によりCTAが誘発されること

が分かった。また、TXA 誘発の CTA は迷走神経切除によって減弱し、最後野の破壊で CTA が阻止された。本研究で観察した CTA は TXA の薬理作用によるものであり、高浸透圧刺激によるものではないことも確認できた。VX 群において CTA の強度が減弱されたことから、迷走神経求心性線維が伝える内臓感覚情報は TXA による悪心誘発に部分的に関与していることが示唆された。一方、APX 群では CTA 獲得を認めなかったことから、本研究により、TXA による悪心誘発機序には最後野がより重要な役割をしていることが示唆され、悪心を誘発する神経性情報および液性情報は最後野において統合されている可能性が示された。