



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 藤田 麻由

審査担当者 主査 教授 船橋 誠
副査 教授 藤澤 俊明
副査 教授 飯村 忠浩

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

審査は、審査担当者全員の出席の下、審査担当者が学位論文の内容および関連した学問分野について、申請者に口頭で試問する形式で行われた。

申請者から説明された学位論文の概要は以下のとおりである。

トラネキサム酸 (TXA) に催吐作用があることはよく知られており、特に獣医療においては誤飲・誤食時の治療に催吐薬としてよく用いられる。先行研究により、TXA の悪心・嘔吐誘発機序として、NK1 受容体を介する最後野および孤束核のニューロン活動の増加が示唆されているが、内臓感覚を伝える迷走神経求心路の役割や、TXA 誘発の悪心・嘔吐に関与する神経情報が最後野および孤束核でどのように統合されるのかについては不明であった。そこで本研究では、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 投与によって起こる悪心の誘発機序の詳細を調べた。全ての実験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。CTA 測定実験は次のとおりである。最初の 7 日間で絶水サイクルに馴化させ、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、合計で 3 時間 20 分の自由飲水期間で 1 日に必要な水分摂取を行わせた。実験開始 8 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。実験開始 9 日目は回復日とし、実験開始 10 日目から 15 日目の 6 日間を CTA 測定日とした。TXA 溶液 (1.5 g/kg) の物理的浸透圧は約 452 mOsm と、体液よりも高浸透圧であるため、生理食塩水にマンニトールを添加した高張液による条件付けの成否についても検証した。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。統計学的解析には解析ソフト R を用いて、ダネットの多重比較法を用いた。c-Fos 陽性細胞発現数の解析には解析ソフト Prism を用いて t 検定を行った。有意水準を 5% とし、 $p < 0.05$ 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 ± 1.40 g) と比較して、対照群 ($n=6$) では測定日 1 日目 (5.26 ± 0.78 g) と 2 日目 (12.32 ± 0.90 g) において有意に減少し、VX 群 ($n=6$) では測定日 1 日目 (7.60 ± 0.85 g) 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 誘発の c-Fos タンパク発現は、最後野および孤束核の多くの細胞で認められたが、生理食塩水投与では c-Fos 陽性細胞の発現はほとんど見られなかった。浸透圧刺激による c-Fos タンパク発現は最後野および孤束核の少数の細胞に限られていた (MA 群)。TXA 誘発の c-Fos 陽性細胞数は、対照群の最後野で 286.4 ± 52.1 、孤束核で 1048 ± 113.5 であり、迷走神経切除群の最後野では 128.7 ± 12.7 、孤束核で 485.7 ± 93.5 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 が減弱したと一致していた。以上の結果から、VX 群において CTA の強度が減弱したことから、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、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。

審査担当者からの主な質問は以下のとおりであった。

- (1) 統計学的有意差に関する解釈と表現について
- (2) 条件刺激と無条件刺激を与えるタイミングについて
- (3) TXA 投与から内臓不快感や悪心等の反応が起きるまでの潜時について
- (4) 迷走神経求心路の選択的切除の方法について
- (5) 孤束核の脳内で占める領域の広さについて
- (6) 実験に供したラットの週齢と実験データとの関連について
- (7) c-Fos 陽性細胞数の比較には絶対数と発現割合とどちらが適切かについて
- (8) 迷走神経の部分的関与という表現は適切なのかについて

申請者は専門的知識に基づいて、審査担当者からの全ての質問に対して的確に回答した。また、申請者は本研究によっても未解決な問題点について把握しており、今後の研究課題とすることに言及した。試問により申請者が自ら実験を立案し、それを実行して成果を得たこと、そして成果を学位論文としてまとめることを通じて、関連学問領域における十分な知識を修得したものと判断された。本学位論文の研究内容は新規性を有し、得られた知見は同領域および関連領域における研究の発展に資するものと評価できた。以上のことから、審査員一同は申請者が博士 (歯学) の学位を授与されるに相応しいと判定した。