



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Effects of area postrema lesions and bilateral subdiaphragmatic afferent vagotomy on emetine-induced conditioned taste avoidance in rats [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	蘇, 韶懿
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第15483号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89373
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shaoyi_Su_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 蘇 韶懿

審 査 担 当 者	主査 教授	船 橋 誠
	副査 教授	飯 村 忠 浩
	副査 教授	山 本 恒 之

学 位 論 文 題 名

Effects of area postrema lesions and bilateral subdiaphragmatic afferent vagotomy
on emetine-induced conditioned taste avoidance in rats

（ラットにおけるエメチン誘発条件付け味覚忌避に対する最後野破壊および横隔膜下両側
迷走神経求心路切除の効果）

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。

エメチンは吐根の根に含まれるアルカロイドで極めて強い催吐作用があり、急性の悪心・嘔吐を誘発することが良く知られている。吐根シロップは家庭用催吐薬として乳児の誤飲に対する緊急処置に使用されていた。エメチンの催吐機序は、胃粘膜への刺激が迷走神経求心路を介して中枢へ伝えられる末梢性のものと最後野および孤束核ニューロンを介する中枢性のものが示唆されているが、特に中枢機序については不明な点が多く残されていた。そこで、学位申請者はエメチン誘発悪心の神経機序の詳細を明らかにするために、化学受容器引き金帯である最後野を破壊したラットと迷走神経求心路を切除したラットを作成して、エメチン誘発悪心を解析する実験を行った。エメチン誘発悪心を評価するために条件付け味覚忌避 (Conditioned Taste Avoidance, CTA) を測定した。全ての動物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（6～7 週齢）を用いた。正常ラットを Intact 群とし、横隔膜下両側迷走神経切除術を行ったラット (VX 群) と最後野破壊を行ったラット (APX 群)、および各 Sham 群を作成して実験に供した。エメチン投与 (5.54 mg/kg, 1%BW, i.p.) を無条件刺激、0.1%サッカリン甘味溶液を条件刺激とした。実験開始から 5 日間で所定の飲水期間（午前 20 分、午後 3 時間）と絶水期間に馴化させた後条件付けを行い、翌日は回復日とし、8 から 13 日目の 6 日間を CTA 測定日とし、午前 20 分間のサッカリン溶液摂取量を測定した。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比較し、CTA 獲得の有無を判定した。データの統計学的解析には Dunnett 法を用い、有意水準 5%で検定を行った。CTA 測定日のサッカリン溶液摂取量は対照群 (n = 5) では、条件付け日 (10.85 ± 1.20 g) と比較して、測定日 1 日目 (2.30 ± 0.41 g) と 2 日目

(5.12 ± 0.99 g)において有意に減少し、Sham VX 群 ($n=5$) では、条件付け日(10.67 ± 1.56 g)と比較して、測定日1日目 (2.98 ± 0.62 g)のみ有意に減少した。Sham APX 群 ($n=5$) では条件付け日(8.77 ± 0.48 g)と比較して、測定日1日目 (1.49 ± 0.48 g)のみ有意に減少した。VX 群 ($n=5$) では、条件付け日(13.08 ± 0.91 g)と比較して、測定日1日目 (2.86 ± 0.96 g)と2日目 (5.34 ± 2.24 g)において有意に減少した。APX 群 ($n=5$) 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見られなかった。本実験の結果から、Intact 群と Sham 群はエメチン投与により CTA を獲得することから、エメチンは無条件刺激として有効であることが確認できた。また、VX 群の CTA 獲得は Intact 群と同程度であり、一方、APX 群では CTA 獲得を認めなかったことから、エメチンによる悪心誘発には最後野を介する神経情報が極めて重要な役割を果たしていることが明らかになった。本研究により、エメチン誘発の悪心は迷走神経求心路からの入力より、最後野を介する入力が強く関与することが示唆された。

審査担当者からの主な質問および意見は以下のとおりであった。

- (1) 吐根シロップの国内販売中止の経緯について
- (2) 迷走神経切除術にカプサイシンを用いた理由について
- (3) 催吐物質によって血中に増加する化学物質とは
- (4) エメチンの最後野への作用機序について
- (5) 消化管や迷走神経におけるエメチン受容体はあるのか
- (6) 各群のサッカリン摂取量の回復経過が一定であることは実験手技の精度に関わること

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、申請者は本研究だけでは未解決な問題点について今後も研究を継続することに意欲を持っていることに言及した。試問により申請者が自ら実験を遂行し、得られたデータを適切に解析し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。