



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Physiological study of the effects of cisplatin-induced conditioned sweet taste aversion on feeding and drinking behavior in rats [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	魏, 紫茉
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16439号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94907
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Wei_Zimo_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野名称 博士（歯学） 氏 名 魏 紫 茉

学 位 論 文 題 名

Physiological study of the effects of cisplatin-induced conditioned sweet taste aversion on feeding and drinking behavior in rats

(シスプラチン誘発条件付け甘味嫌悪がラットの摂食・飲水行動に与える影響に関する生理学的研究)

キーワード：シスプラチン、悪心、条件付け味覚嫌悪、摂食行動、セロトニン受容体

ラットは甘味溶液摂取と悪心誘発を同時期に連続して経験すると、条件付け味覚嫌悪を獲得し、次の甘味溶液摂取量が減少する。ラットを実験動物として飼育する場合ラット用の固形飼料を用いるが、これには甘味成分は配合されておらず、通常の飼育ではラットは生涯にわたって甘味を体験することはない。このようなラットが初めて甘味溶液を摂取した時には、最初は初めて体験する甘味に対する恐怖（新規恐怖）を示して、安全か否かを注意深く試しながら甘味溶液を摂取する。甘味は生得的にエネルギー源として察知されて快情報となるため、やがて本能的に甘味嗜好性が優位になり、その後甘味溶液摂取量は漸次増加する。ガルシアが条件付け味覚嫌悪（conditioned taste aversion, CTA）の概念を提唱してから今日まで、多くの研究者が CTA の神経機序を明らかにするためにラットおよびマウスを用いた動物実験を行ってきた。これらの殆どは、実験動物に対して 20 時間程度の絶水を強制した後の一定時間（15～30 分）における甘味溶液摂取量を比較している。すなわち、これは、実験動物が口渇に抗ってでも嫌な味の水をどれくらい摂取するのかを評価することに等しい。ここで我々の疑問は、甘味に対する CTA を獲得したラットが、空腹に抗って、嫌な甘味を感じる飼料を摂取するのかということである。空腹は摂食行動を誘発する生理的要因であり、生命維持に不可欠の重要な情動である。

サッカリンに対する CTA を獲得させるために、無条件刺激として催吐性薬物に誘発される悪心（内臓不快感）を用いた。本研究における催吐性薬物としては、急性の悪心を誘発するエメチンと、急性及び遅発性の悪心を誘発するシスプラチン（抗悪性腫瘍薬）を用いた。エメチンはブラジル原産のトコン（*Carapichea ipecacuanha*）の根に含まれるアルカロイドの一つであり、ヒトであれば服用した直後に悪心・嘔吐を強力に誘発する。一方、シスプラチン誘発の悪心・嘔吐は抗悪性腫瘍薬の副作用の一つであり、癌の化学療法と並行して制吐療法を行うことが多い。抗がん剤の副作用で起こる重篤な悪心と嘔吐は、生活の質を低下させるのみならず、食欲不振のため食事量が減り、体力や自然治癒力の低下により、化学療法の治療効果を低下させることも懸念される。その場合、制吐薬としてセロトニン 3 型 (5-HT₃) 受容体の阻害薬の処方が選択肢の一つとされる。

本研究は、エメチンおよびシスプラチン誘発の条件付け味覚嫌悪記憶によって摂食行動が抑制され、そのメカニズムとして 5-HT₃ 受容体を介する神経情報が関与しているという仮説を検証するために行った。

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(実験開始時点で 180-220g)を用いた。我々の先行研究と同様の方法に従い、エメチン(5.54 mg/kg, 1% BW, i.p.)またはシスプラチン (3 mg/kg, 1% BW, i.p.) を無条件刺激とし、サッカリン甘味溶液を条件刺激としてラットに与え、サッカリンに対する CTA を獲得させた。対照群のラットには、無条件刺激として生理食塩水 (1% BW, i.p.) を用いた。実験開始 5 日間(実験 1~5 日目)は飲水・摂食制限のスケジュールに馴化させる期間(飲水トレーニング)とし、飲水可能な時間は午前 10 時から 20 分間と 12 時 20 分からの 3 時間の計 3 時間 20 分、これ以外の時間は絶水期間とし、ラットが飲水時間内に必要な水分摂取を行えるよう馴化させた。また、摂食可能な時間は午後 10 時から 20 分間と 12 時 20 分からの 1 時間、これ以外の時間は絶食期間とした。この後、全ての実験日において同じ絶水と絶食スケジュールで実験を行った。実験 6 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、直後にエメチンまたはシスプラチンを腹腔内投与した。実験 7 日目は回復日とし、1 日 2 回の飲水期間において蒸留水を与えた。実験 8 から 12 日目の 5 日間を測定日 (テスト 1~5) とし、最初の 20 分間で 0.2%サッカリン含有甘味飼料を呈示して、その摂取量を測定した。また、各実験日における、ラットの体重、飲水量、通常飼料の摂取量を測定した。一部のシスプラチン条件付け群では、条件刺激を与える 30 分前またはテスト開始直前に 5-HT₃ 受容体拮抗薬であるオンダンセトロン (0.1 mg/kg, 0.1% BW, i.p.) を投与した。さらに、一部のシスプラチン条件付け群にはテスト 1~5 の 20 分間において、通常飼料を与える実験を行った。

条件付け日と比較して、エメチン投与群ではテスト 1~4 において甘味飼料の摂取量が有意に減少した。シスプラチン投与群では、テスト 1、2 において甘味飼料摂取量の有意な減少を認めた。テスト日に通常飼料を与えた場合には、その摂取量は条件付け日と比較して有意差を認めなかった。オンダンセトロンは事前投与でもテスト日投与でも、シスプラチン群における甘味飼料の摂取量減少を抑制した。対照群では、テスト 1 においても甘味飼料の摂取量は条件付け日と比較して有意差を認めず、テスト期間の経過と共に甘味飼料の摂取量の増加傾向を示した。

これらの結果から、サッカリンの甘味に対して CTA を獲得したラットは、空腹状態においても摂食行動が抑制されることが明らかとなった。また、この摂食抑制は 5-HT₃ 受容体を介して起こっている可能性が示唆された。本研究成果は CTA が摂食行動を変容させる可能性を示唆するものであり、摂食障害の中枢機序に関する研究を進める上で有益な情報を得た。