



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_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 魏 紫茉

主査 教授 船 橋 誠
審査担当者 副査 教授 飯 村 忠 浩
副査 教授 大 廣 洋 一

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)

学位申請論文の公聴会が開催され、申請者が研究内容を発表した後、質疑応答が行われた。審査担当者からも学位申請論文の内容および関連した学問分野について質問があった。

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。

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いながら嫌な味の水を摂取しないことを評価するに等しい。ここで我々の最初の疑問は、甘味に対する CTA を獲得したラットが、空腹に抗いながら甘味を呈する飼料を摂取しないのかということである。また、急性の悪心・嘔吐を誘発するエメチンと、急性及び遅発性の悪心・嘔吐を誘発するシスプラチンを無条件刺激とした場合、摂食行動への影響が異なるのか、さらに、制吐薬として用いられるセロトニン 3 型（5-HT₃）受容体の阻害薬は奏功するのかに興味を持った。そこで、我々はエメチンおよびシスプラチン誘発の CTA 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動実験を行った。

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、SD 系雄性ラット（実験開始時点で 7 週齢）を用いて動物実験を行った。先行研究に従い、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）は絶水と絶食のスケジュールに馴化させるトレーニング期間とし、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 時間とし、また、摂餌可能な時間は午前 10 時から 20 分間と 12 時 20 分からの 1 時間として、ラットが時間内に必要な水分と餌の摂取を行えるよう馴化させた。この後、全ての実験日において同じス

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、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と蒸留水を呈示して、各摂取量を測定した。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、甘味に対する CTA を獲得したラットは、空腹状態においても甘味飼料の摂取が抑制されることが明らかとなった。また、この摂餌抑制は 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である。

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) 摂餌と摂水のスケジュールは独自のプロトコールなのか
- (2) 飲水量と飲水比の整合性について
- (3) 抗悪性腫瘍薬の副作用で起こる悪心、嘔吐に対する臨床で用いられる制吐薬について
- (4) 5-HT₃ 受容体を介する悪心・嘔吐誘発は中枢性と末梢性のいずれの機序で起こるのか
- (5) 統計的解析方法について
- (6) 今後の展望について

申請者は、審査担当者からの質問に対して真摯に回答するよう努めた。申請者は、実験を計画通り遂行し、データを収集して統計学的解析を行い、研究内容を学位論文としてまとめることを通して、行動生理学の専門的研究法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。