

氏名	山田 庸介
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 乙 第 3572 号
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者(学位規則第4条第2項該当)
学位論文題名	Abdominal vagi mediate c-Fos expression induced by X-ray irradiation in the nucleus tractus solitarii of the rat X線照射により腹部迷走神経を介して誘導されたラット孤束核でのc-Fos発現
論文審査委員	教授 松尾 龍二 教授 松村 智弘 教授 杉本 朋貞

### 学位論文内容の要旨

#### [緒言]

癌の集学的治療の一つとして放射線療法、化学療法などが頻用されているが、これらの治療に際して悪心が問題となることがある。癌化学療法剤シスプラチン (cis-dichlorodiammineplatinum(II)) の悪心発現機構については、消化粘膜内求心性迷走神経末端上に存在する5-HT<sub>3</sub> 受容体の関与が報告されているが、放射線療法と悪心発現の機構については不明な点が多い。

今回の実験は、放射線療法時の悪心発現が放射線の中樞神経への直接作用であるか、あるいは末梢神経を介した上位伝達によるものであるか、すなわち、悪心発現時の放射線の作用部位とその機構の解明を目的として免疫組織化学的検討を行った。悪心情報の分析にはその情報を統括すると考えられている延髄孤束核 (Nucleus Tractus Solitarii: NTS) での放射線照射時のc-Fos 発現を指標とした。なお、ラットの悪心発現はKaolin 摂取量 (いわゆるpica) を指標に検証した。

#### [材料及び方法]

##### (1) 実験動物

250-350gのSD系雄ラット。

##### (2) X線照射装置の条件

150kV/15mA、filter0.5mmAl/0.2mmCu

照射線量 4Gy (70cGy/min)

照射距離 50cm

##### (3) 免疫組織化学的染色 (streptavidin-biotin 法)

照射2時間後、pentobarbital sodium の腹腔内注射 (50mg/kg) 麻酔下で、灌流固定し、脳幹部を取り出し、凍結下で50 $\mu$ m 切片作製。c-Fos に対する免疫反応の生成物をDAB にて発色した。第4脳室最後野 (Area Postrema: AP) の最吻側を含む切片より50 $\mu$ m 前方の切片上で左側 NTSのc-Fos 陽性細胞数を顕微鏡テレビ上にて計測した。

(実験1) X線照射時の pica の測定。

実験3日前より kaolin (hydrated aluminium silicate) 投与を開始し、順応させた。非麻酔下ラットを拘束状態にし、全身照射群と非照射群の2群に分けてX線照射前後の kaolin 及び MF 飼料摂取量を比較検討した。非照射群は、照射群と同時間のみ拘束した。

(実験2) X線全身照射時または限局照射時の孤束核での c-Fos 発現の検索。

限局照射するために、X線を99%吸収する5 mm厚の鉛版で遮蔽した。非照射群、頭部照射群、腹部照射群、全身照射群の4群に分け、それぞれ照射した。非照射群は、照射群と同時間のみ拘束した。

(実験3) 横隔膜下迷走神経切断状態でのX線照射による c-Fos 発現の検索。

pentobarbital sodium 腹腔内注射麻酔下 (50mg/kg) で横隔膜下で開腹後、両側迷走神経切断した。偽手術群は、横隔膜下で開腹したのみで迷走神経は切断しなかった。開腹手術2日後、実験1と同様の条件で全身照射した。

(実験4) 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬投与下でのX線照射による c-Fos 発現の検索。

5-HT<sub>3</sub> 受容体特異的拮抗薬である tropisetron (3-tropanyl-indole-3-carboxylate hydrochloride) を1mg (2ml)/kg body weight の量で、腹腔内投与し、20分後にX線を実験1と同様の条件で全身照射した。対照群は、tropisetron と同量の生理食塩水を腹腔内投与し、同様の条件で全身照射した。

#### [結果および考察]

- ・ X線照射前後の kaolin 摂取量は、照射後に有意に増加したが、非照射群は、変化なかった。照射後の kaolin 摂取量は非照射群と比べ有意に多く、pica の発現を認めた。この結果より、X線照射により悪心が誘発されていることが判明した。
- ・ 全身照射群と腹部照射群の c-Fos 発現は、それぞれ対照群と頭部照射群に比べ有意に多かった。この結果より、X線照射による NTS での c-Fos 発現に関しては、腹部の末梢神経から中枢へ伝達される経路の存在が示唆された。
- ・ 迷走神経切断群では、疑似手術群に比べ X線照射時の NTS での c-Fos 発現は減少していた。この結果より、X線照射時の NTS への情報伝達には、シスプラチンと同様に腹部迷走神経の関与が明らかとなった。
- ・ tropisetron 投与後のX線照射群は、生理食塩水投与群と比べ、NTS での c-Fos 発現は、有意に少なかった。この結果より、X線照射時の NTS での c-Fos 発現には、5-HT<sub>3</sub> 受容体の関与が示唆された。

#### [結論]

X線照射による悪心発現機構は、シスプラチンと同様に腹部迷走神経末端上に存在する 5-HT<sub>3</sub> 受容体に作用し、迷走神経求心性線維を介して中枢へ情報伝達され、悪心を誘発していることが示唆された。

## 論文審査結果の要旨

癌の集学的治療で悪心が問題となることがある。癌化学療法剤シスプラチンの悪心発現機構についての報告はあるものの、放射線療法の悪心発現の機構については不明な点が多く、報告されているものの多くは、行動実験であり、X線照射による神経情報を直接検討した研究はほとんどない。

本研究では、まず、X線照射によりラットに悪心が実際に誘発されているかをpica発現の行動実験にて証明しており、この実験系を用いて延髄孤束核でのc-Fos発現を検索することで悪心の神経情報伝達経路を解明している。

腹部の末梢神経から中枢へ伝達される経路の存在を、頭部照射群より腹部照射群の方が、c-Fos陽性細胞数が多いことで示している。その経路として腹部迷走神経の関与を、腹部迷走神経切断ラットにX線照射し、腹部迷走神経切断群は、非切断群よりもc-Fos陽性細胞数が減少していることで示している。また、5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬tropisetron投与後、X線照射し、tropisetron投与群は、生理食塩水投与群よりもc-Fos陽性細胞数が減少していることから、悪心の神経情報伝達経路として腹部迷走神経末端上に存在する5-HT<sub>3</sub>受容体の関与することを示している。

本研究は、神経情報をc-Fosの発現を検索することにより、X線照射による悪心発現機構は、腹部迷走神経末端上に存在する5-HT<sub>3</sub>受容体に作用し、迷走神経求心性線維を介して中枢へ情報伝達され、悪心を誘発していることを示しており、悪心の神経情報の解明において、本研究内容は価値あるものである。

したがって、本申請論文は博士（歯学）の学位授与に値するものと判定した。