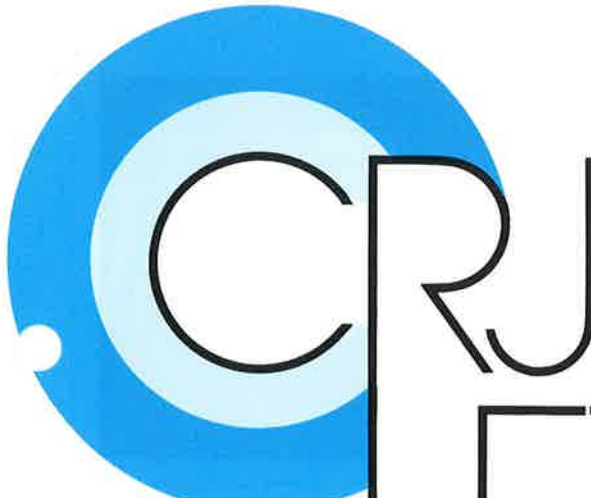


Vol.7 No.2
September 1994



CRJ
LETTERS

— 卷頭論文 —

嘔吐のモデル動物としてのフェレット

Charles River
Japan Inc.  FROM THE
HAND OF THE
VETERINARIAN
TO RESEARCH.

嘔吐のモデル動物としてのフェレット

北海道医療大学薬学部薬理学教授 南 勝

緒 言

嘔吐に関する研究では、再現性良く嘔吐を惹起する動物を探すことが重要である。マウス、ラットならびにモルモットなどのポピュラーな実験動物が嘔吐を起こさないのは周知の事実である。現在、嘔吐の観察や制吐薬のスクリーニング・テストに最も信頼を得ているのは肉食動物のネコ、イヌならびにフェレットである。ただし薬物によって一度嘔吐を起こしたことがあるネコやイヌは学習能力が良いので制吐薬の投与によっても嘔吐を起こす。セロトニン(5-HT)に関する国際シンポジウムにおいて嘔吐のモデル動物として科学的に評価されたフェレット(写真1)について自験例を中心に稿を進める。

1. 各種実験動物の嘔吐モデルとしての評価

従来から広く使用されてきたイヌ、ネコと比較しながら論述する。

1) ラット、マウス、ウサギ。

嘔吐中枢があると言われる最後野(Area Postrema)の形状が、嘔吐をしないラットやマウスなどのげっ歯目、ウサギの属する兎目ではヒトなどと異なる(図1)。ラットは嘔吐をしないが、アポモルヒネの静注により、かみつき行動や床なめ行動などの嘔吐反応に近縁な常同行動を起こす。またラットに毒物を与えたり、放射線を照射したり、動揺病を引き起こすとカオリンなどの無栄養物を摂取する。これは、異味症(pica)と言われ、悪心や嘔吐に対応した行動であり、ヒスタミンの関与が考えられている¹⁾。制癌剤によっても異味症は起こるが、異味症に

写真1 フェレット



より制吐薬の効果判定をすることは一般的に認められていない。

2) ハト

ハトは、ジゴキシシン、グルカゴンおよび硫酸銅によって明瞭な嘔吐反応を呈する²⁾。ジゴキシシンによるハトの嘔吐はクロルプロマジンおよび頸部迷走神経切断によって抑制され、硫酸銅嘔吐は迷走神経切断によってのみ抑制される²⁾。したがって、ハトはある種の嘔吐の作用点があるのか、末梢にあるのかを検出するのに有効である。しかし、ハトの媒介するビールスが容易にヒトの肺感染症を惹起するので使用が躊躇される。ハトの制癌剤誘起性嘔吐についての報告は見られない。

3) スンクス

食虫目トガリネズミ科のスンクス(suncus murinus)が制癌剤などにより嘔吐することが齊藤、松木らによって発見された³⁾。霊長目も食虫目から直接分かれたと考えられており、他の哺乳動物より霊長目に近縁であるとみなされている。スンクスの嘔吐もヒトと同様に、ほぼ全身を使った協調的な反射運動であり、あくびや流涎とは明確に区別できる。スンクスはretching(空嘔吐)を示さないでvomit(嘔吐)する。アポモルヒネやジギタリスなど化学受容体引金帯(CTZ)に作用して嘔吐を誘起すると言われる薬物によっては嘔吐を起こさないが、シスプラチンやシクロホスファミドなどの制癌剤で再現性よく嘔吐する。シスプラチンによる嘔吐は、5-HT₃拮抗薬や迷走神経切断で完全に抑制され、セロ

著者プロフィール

南 勝



医学博士。
北海道大学医学部医学科 1964年卒業、同大学院修了後、同大医学部附属衛生検査技師学校講師。1981年同大医学部薬理学講師を経て助教授。1985年米国ミシガン大学医学部薬理学教室に留学。翌年帰国後、東日本学園大学薬学部薬理学教授(1994年4月より校名変更)となる。
研究テーマは自律神経系の薬理学、フェレットを用いてセロトニンと嘔吐に関する研究、SHRSPを用いて脳血管性痴呆の薬物療法に関する研究などを行っている。
趣味は磯釣り(30年)。



トニン投与によるスunksの嘔吐も迷走神経切断で遮断される⁴⁾。これらのスunksの実験結果から5-HT₃拮抗薬の主たる作用点が末梢にあるであろう⁴⁾と考えられた。ラットやマウスは毒物を選別する能力 (taste aversion) が非常に発達しているために嘔吐が不必要と言われている。スunksは、嗅球が発達しているが選別能力に欠けるものと想像されている。スunksを研究に用いるときの利点は、小型であるために取り扱いやすく、ヒトに感染症による事故を起こしたことがない点である。少量の薬物でスクリーニングが出来る。一方、小型(雄が50-70g 雌が30-50g)であるために特定の神経核の破壊実験や嘔吐中枢の組織学的検索が困難である。嘔吐に関連のある延髄の最後野の形状がヒト、イヌ、ネコやフェレットと異なる。特筆すべきは、スunksが動揺によって容易に嘔吐することである。大掛かりな装置を使用しても動揺により嘔吐にまで至る動物は少ないので、動揺病のモデルとしては最も適した動物と言えよう。

4) フェレット

腫瘍免疫の研究などに使用されていたフェレットがプラチナ誘導体によって嘔吐を引き起こすことが発見され最初に報告されたのは1982年であった⁵⁾。アポモルヒネやジギタリスによる嘔吐に種差がある。シスプラチンはイヌ、ネコをはじめ嘔吐を起こす動物すべてに嘔吐を起こす。フェレットは、シスプラチンの用量に依存して嘔吐を惹起する。図2に示すように、シスプラチンの5mg/kg (i.p.) では嘔吐を惹起しないが、7mg/kgでは2/3が、10mg/kg

kgではほとんど全例が嘔吐を発現する⁶⁾。ヒトの嘔吐反射は前 (pre-ejection)、中 (ejection)、後 (post-ejection) の3相に分けることができる。フェレットも嘔吐の前に流涎、床なめ行動、下顎すり合わせやあとずさりなどのヒトの嘔吐の前駆症状あるいは嘔気に類似する常同行動を起こす。嘔吐の後に再び前相に戻る。胃内容を吐出しない場合をカラ嘔吐 (retching) と呼び、胃内容物を吐出すると嘔吐 (vomiting) とする (写真2)。胴体が約50cmと長いためにretchingあるいはvomitingの頻度を数えるのに適している。ネコのretchingやvomitingをカウントして記載したのはMcCarthy and Borisonである⁷⁾。この考え方をフェレットに応用したのがStablesらである⁸⁾。シスプラチンによる嘔吐はフェレットでは投与後約2時間で発現する⁶⁾が、これはシスプラチンによるイヌの嘔吐発現時間と一致する。嘔吐の観察時間は原法⁹⁾では2時間と短い。嘔吐はシスプラチン投与4-5時間まで持続する⁶⁾ので、行動観察 (図3) は少なくとも6時間は観察したほうが良い。制吐薬の前処置によってシスプラチンの嘔吐発現時間は有意に遅延する⁶⁾が、これは制吐薬の血中濃度に依存した現象である^{6,7)} (図4)。シスプラチンは再現性よく用量依存的にフェレットに嘔吐を起こすので、制吐薬の薬効を検索するのに有用な薬物とみなすこともできる。Retchingやvomitingの頻度に加えて、嘔吐発現までに要する時間 (latency) ならびに嘔吐持続時間 (duration) などを記録し嘔吐行動を数値化することにより、薬効を評価することができる (図3)。

図1-A ラット脳の延髄最後野(棒状)(H-E染色)

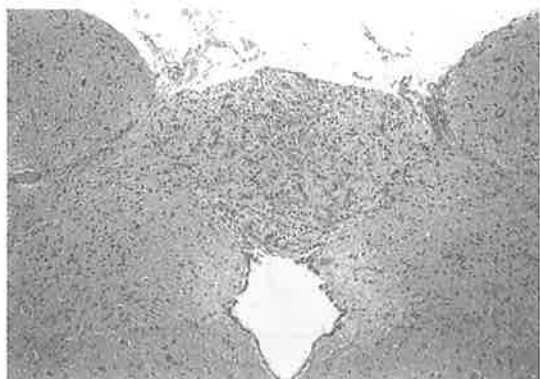
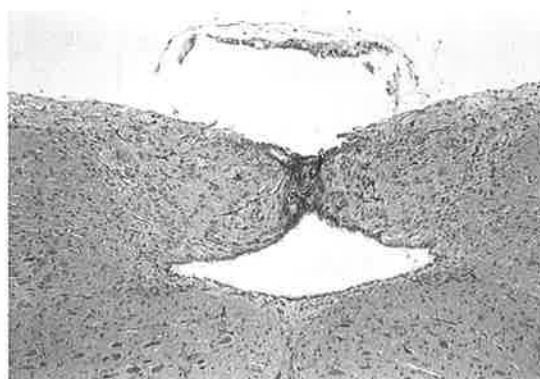


図1-B フェレット脳の延髄最後野(一對)(H-E染色)



シスプラチンによる嘔吐発現用量で比較すると、フェレットはイヌより2-3倍感度が低い。フェレットにおいて見られるシスプラチンによる毒性、すなわち体重減少、食欲不振、腎機能低下、白血球減少ならびに消化管の病理学的変化は他の動物に見られる変化と質的にほとんど差異はない¹⁰⁾。フェレットはプラチナ系制癌剤の他、非プラチナ系のシクロホスファミドやX-線照射などの化学療法によっても嘔吐を惹起する。無機化合物の硫酸銅経口投与¹¹⁾によってもまた、ウレタン麻酔下で迷走神経を刺激してもフェレットは再現性よく嘔吐を起こす。したがって、種々の催吐物質による嘔吐の研究に普遍的に応用できるものと思われる。フェレットは、イヌ

と比べて身体が小であり、胴長であることが観察に利となる。また、純系のイヌやネコと比べて購入コストが低いこともメリットの一つである。北国原産なので摂氏26度を超える暑さには体調を崩して嘔吐や下痢を招来するので、夏期は注意しなければならない。嘔吐実験には一般に雄が使用される。雌性フェレットは性周期によって嘔吐惹起物質であるドパミン血中濃度が異なるためか、嘔吐反応に差異が見られる。週令と体重によって嘔吐の頻度に差異が見られるので、薬物の影響を検討する際には一定の週令のもので、しかも毎度対照群をとって検討すべきである。

写真2 フェレットの嘔吐
左図はretching、右図はvomiting

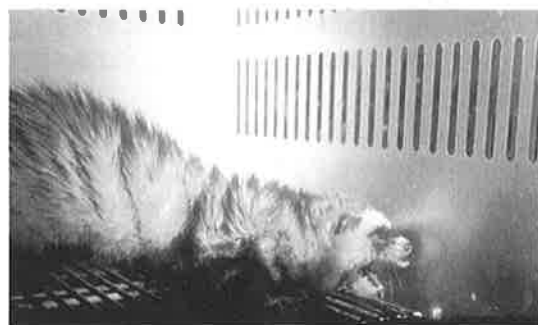
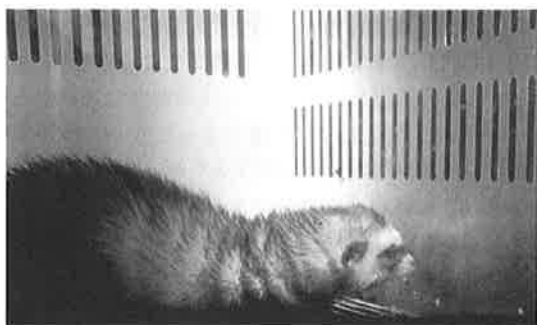


図2 フェレットはCisplatinの用量に依存して嘔吐する

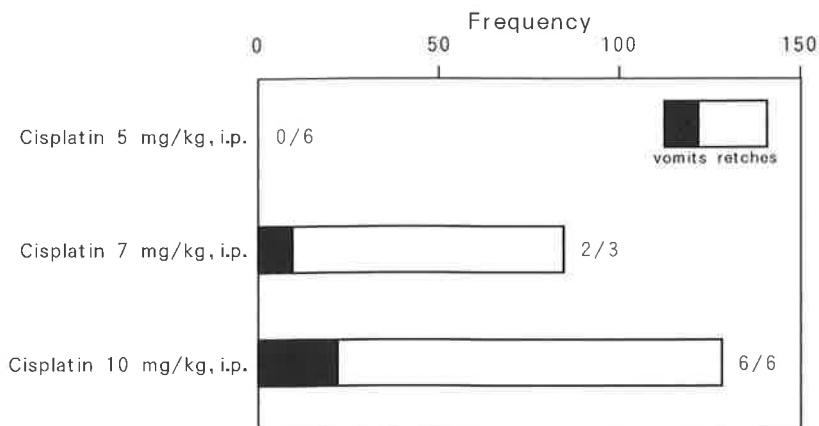




図3 フェレットの嘔吐行動に対する観察記録プロトコール

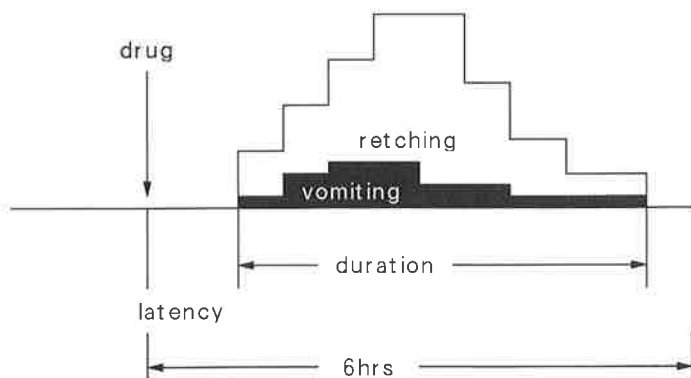
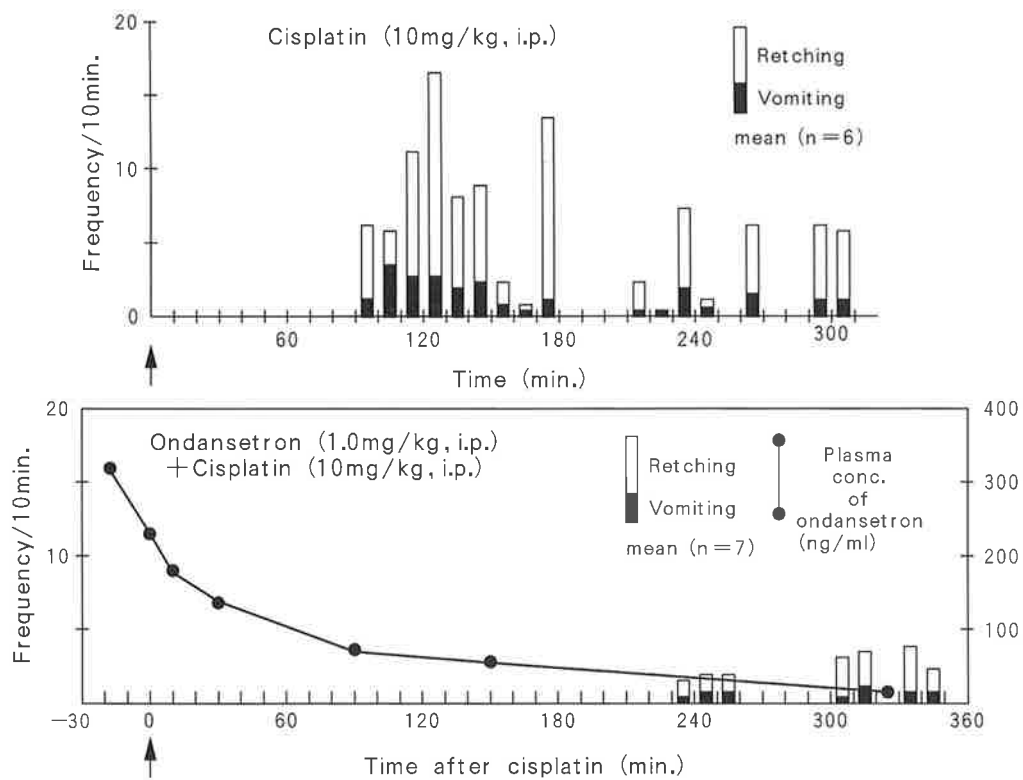


図4 シスプラチンによるフェレットの嘔吐モード（上図）と5-HT₃拮抗薬（ondansetron）の血中濃度曲線（下図）との関連性



2. フェレットを用いた嘔吐の研究

1) 制癌剤による嘔吐

シスプラチンを脳室内に投与するとおよそ4分でフェレットは嘔吐を起こすが、静脈内投与あるいは腹腔内投与では90ないし120分後に嘔吐する。硫酸銅は5分以内に嘔吐を発現するが、制癌剤の種類によっては嘔吐発現時間が異なる(図5)。シスプラチンが腸管や肝で代謝を受け、他の嘔吐惹起物質に変化し、作用している可能性もある。松木らはフリーラジカル化したシスプラチンがタイムラグを置かずに嘔吐させることをunksで見出している。また、制癌剤によってタンパク合成が抑制され、エンケファリンなどの神経伝達物質がタイムラグをおいて延髄最後野で上昇¹²⁾するのではないかとされている。制癌剤の代謝酵素阻害によって5-HT、ヒスタミン、サブスタンスPあるいはキニンの運命が延長し、消化管内で蓄積する¹³⁾。我々もシスプラチンによって5-HT合成の律速酵素活性が亢進し、代謝酵素活性が抑制されることを見出している¹⁴⁾(図6)。制癌剤は消化管内のクロム親和性(EC)細胞に直接働いて局所的に神経活性物質の5-HTなどを遊離する(写真3)が、一部はEC細胞近くの毛細血管(写真3のCa)にトラップされて門脈、肝をへて全身循環に入る。神経活性物質が消化管で遊離され求心性線維(写真3のN)を刺激する場合は迷走神経切除が有効であるが、体液性物質として延髄最後野を刺激する場合は迷走神経切除が無効と思われる。制癌剤は、その薬理作用により宿命的にturnoverの速い組織に分布するので、消化管の細胞の障害を惹起する。消化管内でのエンドトキシンの上昇は嘔吐の頻度に相関する。エンドトキシンはPG合成を刺激することに

よって、あるいは β -エンドルフィン分泌を促して嘔吐を惹起する¹⁵⁾。エンドトキシンによる発熱後、脳内の β -エンドルフィンが脳脊髄液中に漏れ、その後循環血中に流れる。エンドトキシンの発熱に伴う嘔吐を含む行動異常はナロキソンの投与によって改善される¹⁵⁾。PGあるいはLipoxygenase生成物の上昇は迷走神経求心性線維の活性増大を起こす。

写真3 フェレット腸管のクロム親和性細胞(EC)
Lu: 体腔側 Cap: 毛細血管 N: 神経線維

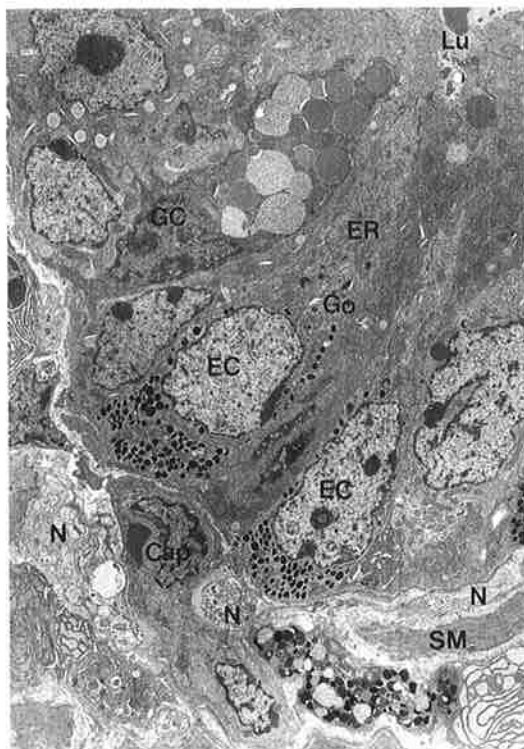
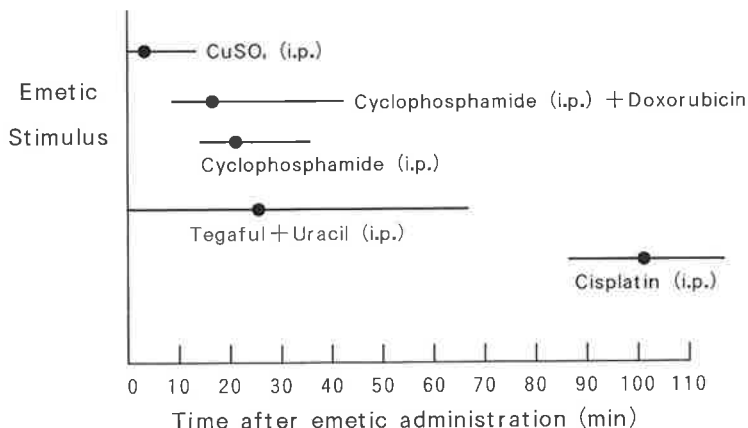


図5 催吐薬の種類によって嘔吐発現時間が異なる。





2) フェレットの嘔吐と5-HT₃レセプター

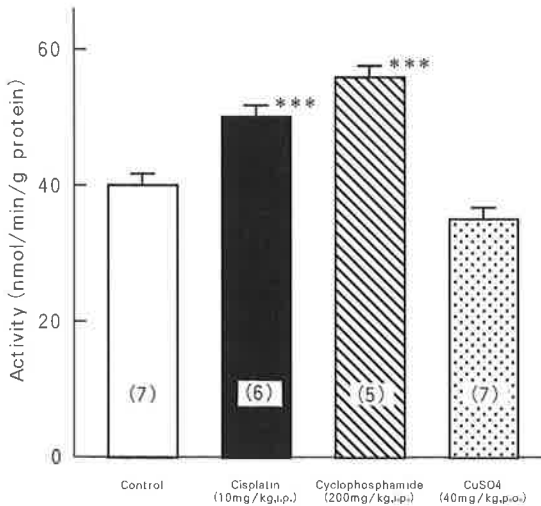
Bradley らの分類¹⁶⁾ 以来、5-HTレセプターのサブタイプについては多くの総説が発表されたが、ここでは嘔吐に関わる5-HT₃レセプターに限定して論述する。メトクロプラミドの通常用量はドパミン(D₂)レセプターに拮抗するが制癌剤による嘔吐を抑制しない。メトクロプラミドの大量は制癌剤誘起性嘔吐を抑制し、これが5-HT₃レセプター拮抗作用によるものと考えられ¹⁷⁾、次いで種々の5-HT₃拮抗薬が開発された。5-HT₃レセプター選択性の強い薬物が制癌剤誘起性嘔吐の他にX線照射による嘔吐にも効果が有ることが判明した。これらの研究は殆どがフェレットを用いたものであった。5-HT₃レセプターへの結合実験が、嘔吐しないラットの大脳皮質などを使って行われていることには問題もある。5-HT₃拮抗薬には種属特異性があるのではないかと危惧されたが、ヒトでフェレットの実験結果が追試され評価された。

全身の5-HTのうち90%以上は消化管のEC細胞内に存在している(写真3の不整な黒く見える顆粒)。そこには求心性線維(写真3のN)のターミナルがある。消化管障害によって遊離された5-HTは迷走神経に分布する5-HT₃レセプターを刺激し、求

心性繊維が嘔吐中枢を興奮させるものと考えられる。フェレットにおいて5-HT₃拮抗薬の主たる作用点は腹部内臓神経の求心性ニューロンならびに延髄最後野が考えられている。

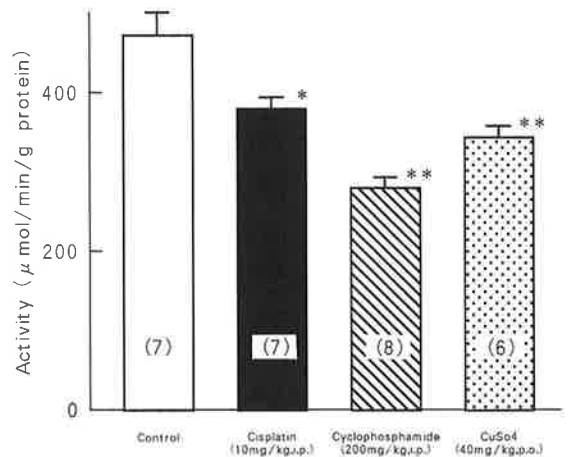
制癌剤治療中遊離されるアラキドン酸、サブスタンスP、フリーラジカルなどが5-HTの作用を増強するものと考えられている。制癌剤による嘔吐が数日にも及ぶのを遅延性嘔吐(delayed emesis)と呼ぶ。一旦活性化された求心性ニューロンは一定の時間持続する。ヒトの水痘に局所的塗布した5-HTは5-HT₃レセプターを活性化させ、数日間も痛みに対する感受性増大が持続する。延髄最後野の5-HTによる発火も長く持続する。シスプラチンによる嘔吐は、5-HT₃拮抗薬の用量に依存して抑制される⁶⁾(図7)。フェレットは硫酸銅の用量に依存して嘔吐を惹起するが、この嘔吐も5-HT₃拮抗薬によって抑制される¹¹⁾(図8)。シスプラチンによる嘔吐は5-HT₂レセプタ拮抗薬のケタンセリンによっては抑制できない。また、5-HT₃アゴニストである2-メチル-5-HTの延髄最後野への投与によって嘔吐が惹起され、これが5-HT₃拮抗薬によって抑制される¹⁸⁾ことなどより、5-HTのレセプターのうち特に5-HT₃が嘔吐に関係しているものと思われる。

図6-A フェレット腸管粘膜のセロトニン合成酵素活性(TPH)に及ぼす各種催吐薬の影響



Values represent the mean \pm SE, (n).
***p < 0.001 vs control.
Abbreviation: TPH = Tryptophan hydroxylase.

図6-B フェレット腸管粘膜のモノアミン酸化酵素(MAO)活性に及ぼす各種催吐薬の影響



Values represent the mean \pm SE, (n).
** p < 0.05, *** p < 0.001 vs control;
Abbreviation: MAO = Monoamine oxydase.

図7 シスプラチンによるフェレットの嘔吐は5-HT₃拮抗薬の用量に依存して抑制される。

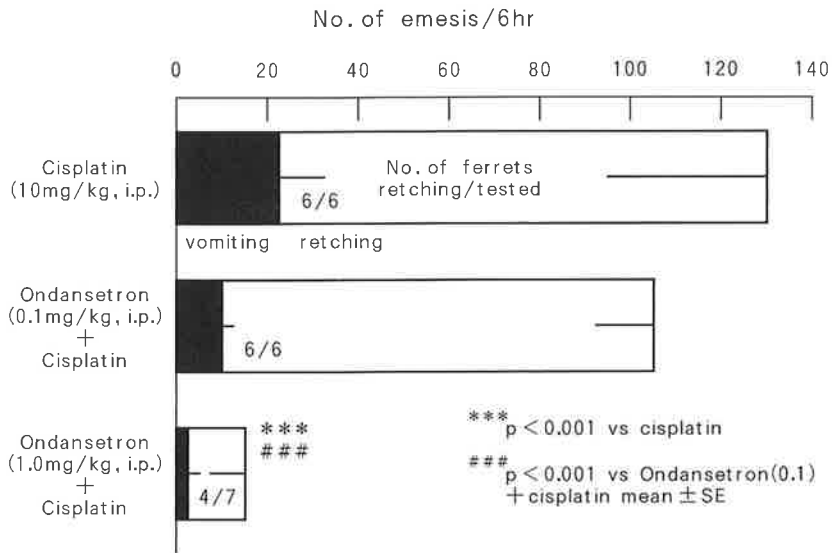
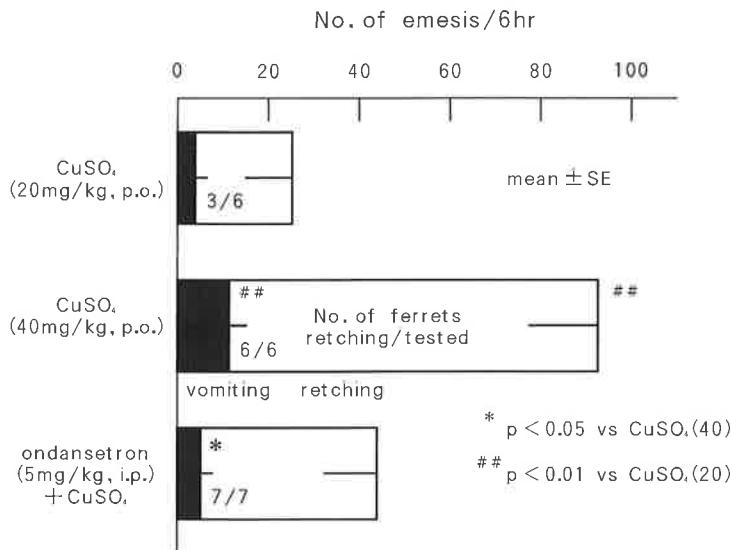


図8 フェレットは硫酸銅の用量に依存して嘔吐の頻度が増すが、5-HT₃拮抗薬前投与は硫酸銅による嘔吐を有意に抑制する。



3) フェレット腸管ならびに延髄最後野の5-HT含量

制癌剤によって腸管の5-HT上昇が起こる(図9)。嘔吐中枢のある延髄最後野の5-HT含量もシスプラチンやシクロホスファミドによって有意に上昇する。また硫酸銅によっても腸管と最後野の5-HT上昇が起こる。Parachlorophenylalanin (PCPA)によって5-HTの合成を阻害すると、フェレットの嘔吐は抑制される¹⁹⁾。5-HTは通常は血液-脳関門

を通過しないが、嘔吐に関係する延髄最後野は血液脳関門が不完全である。5-HTは消化管の他、肝からの求心性線維を活性化させAPのニューロンも活性化させる¹³⁾。ヒトに5-HTの前駆体を投与すると嘔気や嘔吐が出現するが、シスプラチンのように重症にもならないし持続もしない。嘔吐は求心性線維の末端に5-HTが高濃度に蓄積したときに惹起される。少量の5-HTの遊離は消化管では食事中など常に起こっているため、一定量以上の5-HTが嘔吐中枢への刺激となるものと思われる。制癌剤の投与によって消化管の粘膜は障害を受ける。腹部迷走神経切離は制癌剤による嘔吐を抑制する¹⁹⁻²⁰⁾(図10)とともに5-HT含量が有意に抑制される²⁰⁾(図9)。5-HT₃拮抗薬の前投与によっても嘔吐中枢の5-HT上昇が抑制される²⁰⁾。5-HT₃拮抗薬は5-HTの合成や代謝に影響を与えない。レセプターレベルでの5-HTの遮断が主たる薬理作用である。したがって5-HT₃

拮抗薬の主たる作用点は腸管での5-HTレセプター遮断にあると思われる。換言すると、5-HT₃拮抗薬は化学的な迷走神経切断によって嘔吐中枢での制癌剤による5-HT上昇を抑制したものと示唆される。同じ用量で比較すると、腹腔内投与したものより経口投与した5-HT₃拮抗薬の方がより制限嘔吐作用が強い²¹⁾(表1)。より高濃度の5-HT₃拮抗薬が腸管粘膜より吸収され腸管に分布する迷走神経の5-HT₃レセプターに到達したためと考えられる。



4) フェレット求心性迷走神経活動測定の意義

横隔膜レベルの迷走神経は無髄で消化管の平滑筋や粘膜から出た求心性線維を含んでいる。フェレットの腸管に分布する迷走神経線維の数は2~3万で、その80%が求心性線維である。迷走神経を切断すると、シスプラチンによる嘔吐の85%が抑制される²¹⁾(図10)。求心性迷走神経活動は、5-HT₃の選択的アゴニストである2メチル-5-HTの用量に依存して上昇する²²⁾。フェレットの求心性迷走神経活動は、

シスプラチン投与90分に有意に上昇し嘔吐行動と平行する²²⁾(図11)。硫酸銅の場合は、投与直後に迷走神経活動は上昇し嘔吐行動と一致する²²⁾(図12)。この求心性迷走神経活動の変化はラットでも同様に見られる現象である。迷走神経活動は5-HT₃拮抗薬の前投与によってその上昇が抑制されるが、上昇した後も5-HT₃拮抗薬投与によって直ちに抑制される(図13)。

図9 延髄最後野 (area postrema) の制癌剤によるセロトニン (5-HT) 上昇は5-HT₃拮抗薬 (ondansetron) や迷走神経切離によって有意に抑制される。

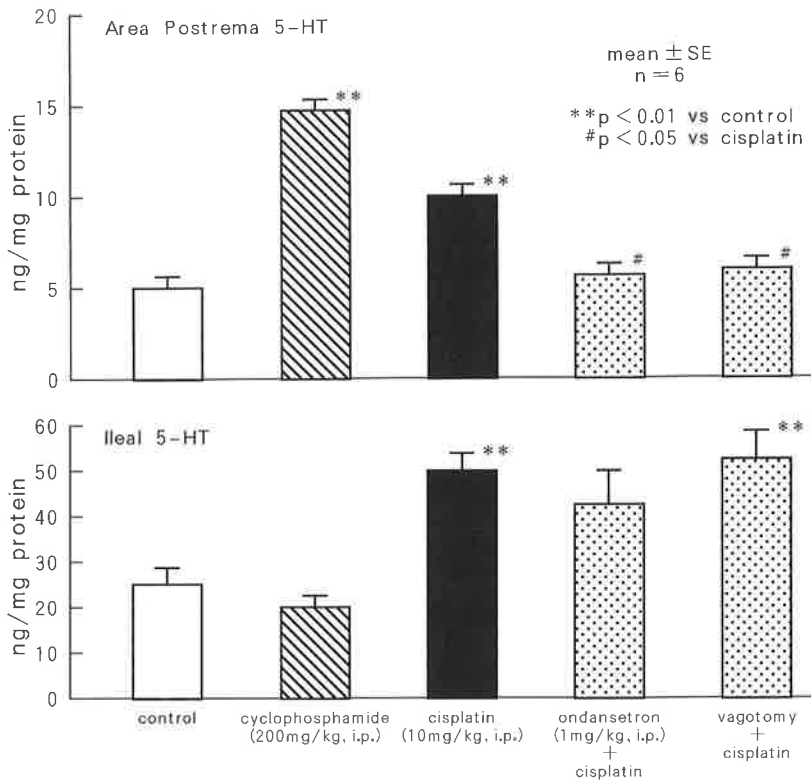
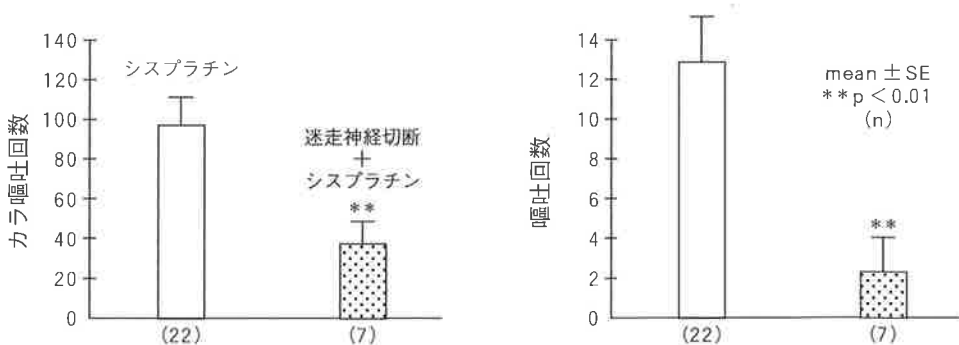


図10 迷走神経切離術の制吐効果



5) フェレットEC細胞よりの5-HT脱顆粒

フェレットにシスプラチンを投与し摘出した腸管をin vitroで電気刺激し単位時間に遊離する5-HTを測定すると、無投薬群のフェレットと比較して有意に高値を示し、しかも嘔吐行動や迷走神経活動の上昇する時間と一致する¹⁴⁾ (図14)。5-HT₃拮抗薬はこの系に投与しても脱顆粒する5-HT量には影響しない。

今後、フェレット腸管のEC細胞を培養し5-HT遊離を測定することが可能になると、嘔吐実験の代替法として応用できるものと思われる。EC細胞より脱顆粒した5-HTは一部毛細血管に入るが、門脈にマイクロダイアリース法で5-HTを測定することも可能である。しかし、この方法を含め血中の5-HTを測定することは血小板由来の5-HTを除外することができないので注意が必要である²³⁾。

表1 フェレットにおけるシクロホスファミドの嘔吐に対するオンダンセトロン経口投与の制吐効果

薬物 (mg/kg)	嘔吐動物 (/tested)	カラ嘔吐 回数	嘔吐回数	発現時間 (min)	嘔吐持続時間 (min)
シクロホスファミド (200) (i.p.)	6/6	119.2	17.5	21.2	167.2
オンダンセトロン(1.0) (i.p.) +シクロホスファミド(200)	4/6	13.3 ^{***}	2.0 ^{***}	274.3 ^{***}	79.5
オンダンセトロン(1.0) (p.o.) +シクロホスファミド(200)	0/6	0 ^{***}	0 ^{***}		

^{***}p < 0.001 vs シクロホスファミド
i.p.=腹腔内投与、p.o.=経口投与

図11 シスプラチンによる腹部迷走神経求心性線維の活動は嘔吐行動と平行する。

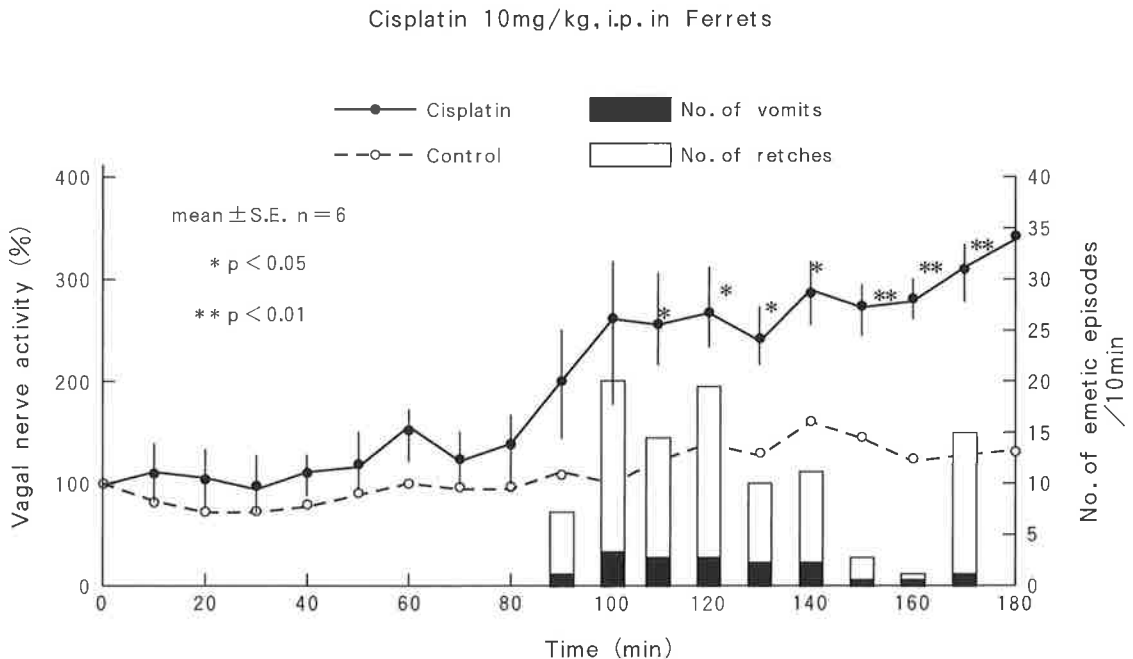




図12 硫酸銅によるフェレット迷走神経活動(折れ線)と嘔吐行動との関連図

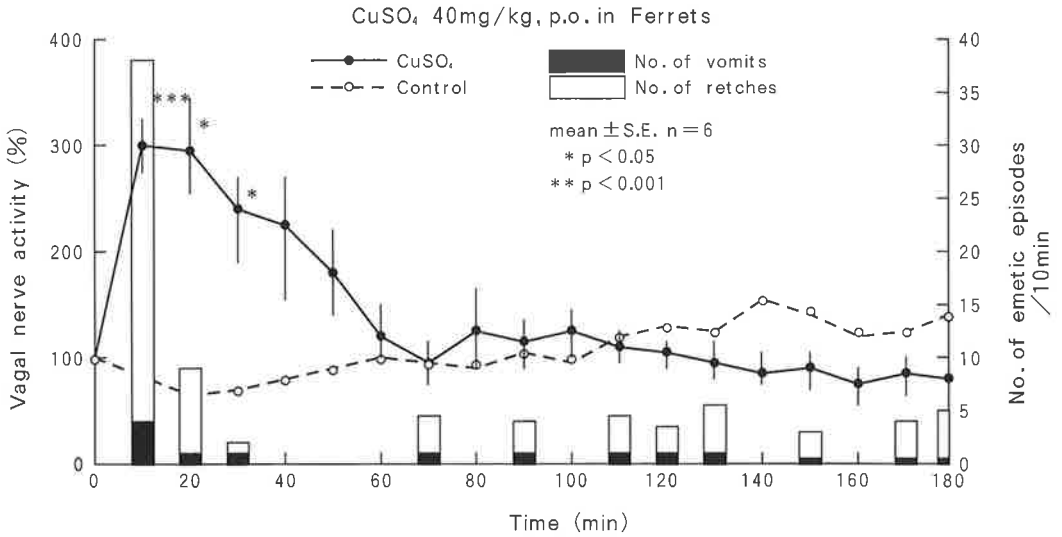


図13 5-HT拮抗薬(N3389)はシスプラチンによる迷走神経活動の上昇を注射直後に低下させる。

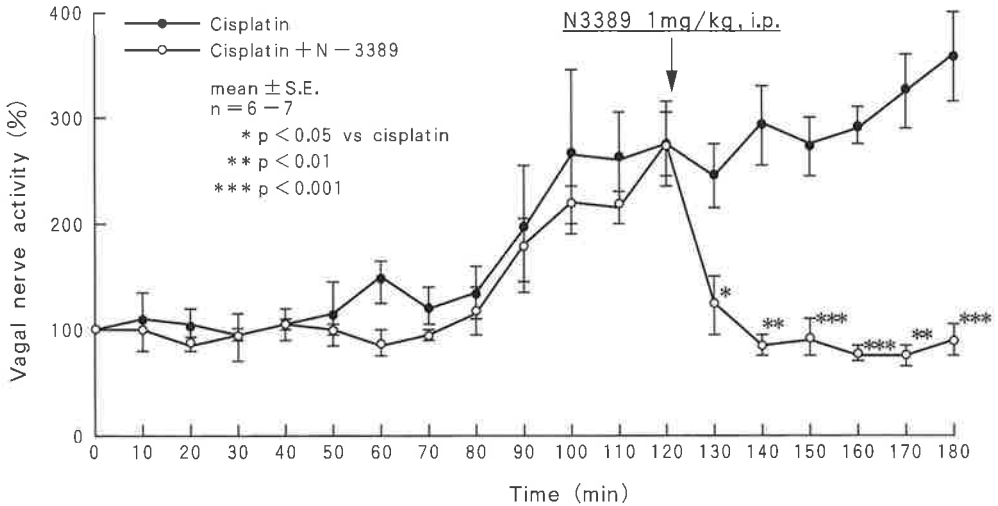
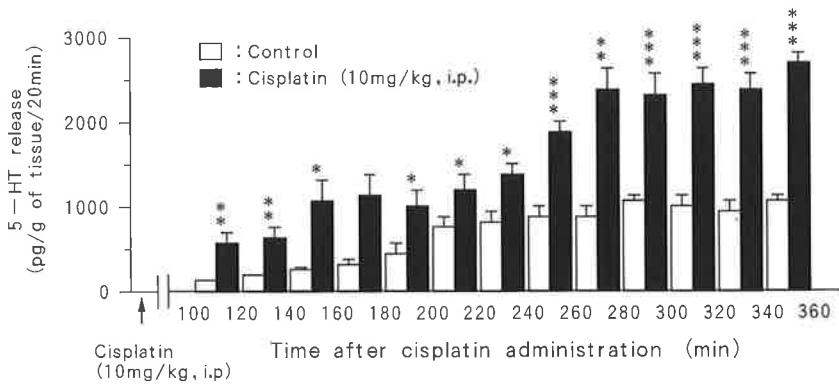


図14 フェレット摘出腸管標本よりのセロトニン遊離に及ぼすシスプラチン前投与の影響

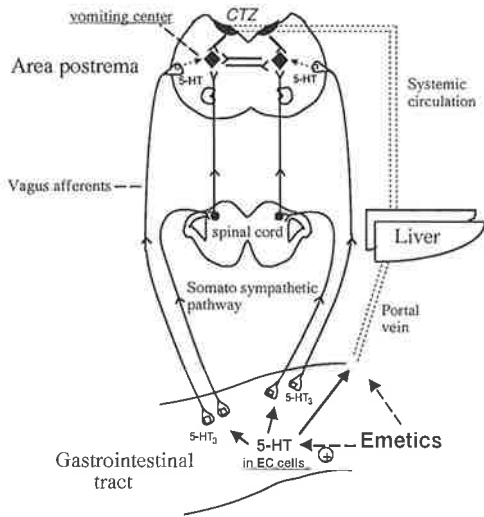


Values represent the mean ± SE, (n = 6). *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs control. Abbreviation : 5-HT = 5-Hydroxytryptamine.

3. 嘔気と嘔吐

嘔気は嘔吐とは少し次元が異なる。痛みを伴わず、上腹部のムカムカする不快感があり冷汗が出て、しかし嘔吐に至らないものを嘔気としている。自覚症状として訴えられる。客観的にしかも定量的に研究することが困難である。嘔吐中枢より脳幹に至る部位が嘔気の中枢と思われている。嘔気は嘔吐の前兆であって嘔吐を惹起しない用量が引き起こす行動異常であるとは必ずしも言えない。嘔吐と異なり嘔気は消化管とは無関係に出現する。しかしながら、嘔気が起こったときに逆蠕動などの消化管の異常運動が起こる²⁴⁾ので、消化管を使用した研究も必要である。フェレットの実験では5-HT₃拮抗薬は嘔吐を減少させるとともにretchingも有意に減少させる。ヒトへの応用でも自覚症状である嘔気が5-HT₃拮抗薬によって有意に抑制されている²⁵⁾。しかし、retchingを嘔気に関連のある行動として見なすことができるか否かについては今後の検討課題である。

図15 嘔吐発現に関わる嘔吐中枢 (vomiting center)、化学受容器引金帯 (CTZ)、最後野 (area postrema) と迷走神経求心路ならびに腸管との関連図



4. 嘔吐の発現と嘔吐中枢

制癌剤、X線照射の他に脳圧亢進、麻酔薬、心理的ストレス、妊娠などが嘔吐の誘因となる。妊娠は別にして、嘔吐は体内に取り込んだ有害な物質を体外に排除する防御システムの一つである。神経性あるいは体液性の情報が入ってくる延髄の嘔吐中枢は嘔吐反応を統括すべく脳幹に位置している。解剖学的に孤束核(NTS)、小細胞性網様体(PCRF) および内臓一体性運動神経核の複合体より成り立ち、第4脳室底の最後野の傍にある²⁶⁾。古典的CTZ²⁷⁾は最後野に存在する。PCRFが嘔吐中枢としての機能を有しているという説があるが、解剖学的証明はされていない。

腹部の情報は主に迷走神経を介して嘔吐中枢に至り、肝臓にて処理しきれなかった有害物質あるいは体液性因子はCTZのある最後野を経て嘔吐中枢に至る^{13, 26, 27)} (図15)。

最後野は頸動脈体のように非常に血管に富み、椎骨動脈より血流を受ける。毛細血管網が取り巻いて血液を供給しているので血液脳関門としての機能が不完全である。そのことがむしろ嘔吐惹起物質の検知には至適部位にあると言える²¹⁾。最後野は嘔吐の他に体液性因子の影響を受けて血圧調節、睡眠ならびに摂食行動にも関与している²⁸⁾。化学受容器引金帯と言われるゆえんである。

CTZ中の生体内化学検知器は、種々の種類の内因性あるいは外因性化学物質を感度良く検出する。最後野のニューロンは5-HT、ガストリン、ヒスタミン、ニューロテンシン、サブスタンスPやエンケファリンによって興奮する^{13, 28)}。これらの物質はすべて末梢の消化管内で増加したものである。腹部で起こった病変によって迷走神経の求心性線維を介して嘔吐を起こす物質の場合でも最後野剔除で嘔吐が抑制されるし、体液性の入力が行より最後野を刺激する薬物の場合でも最後野剔除が有効である¹³⁾。迷走神経切断のみで硫酸銅による嘔吐を抑えることはできないし、最後野剔除のみでも完全に抑制できない²⁷⁾。最後野の神経化学的研究の結果、多くの化学伝達物質、それらの結合レセプターあるいは関連酵素の存在が明らかになった²⁹⁾。5-HT、DA、NE、ソマスタチン、サブスタンスP、VIP、L&M-エンケファリン、CCK、GABAなどの化学伝達物質D₂、H₂、α₂、CCK ENK、Mレセプターおよびコリンエステラーゼ、コリンアセチルトランスフェラーゼ、脱炭酸酵素、エンケファリナーゼ、チロシン水酸化酵素、ドパミンβ-水酸化酵素などである。



謝 辞

以上紹介しましたフェレットを用いた研究は、齋藤秀哉教授、吉岡充弘助教授（北大医学部・薬理）、中村仁志夫助教授（北大医療短大・病理）、矢嶋俊彦教授（北海道医療大歯学部・解剖）、門間芳夫教授（北海道医療大基礎教育部・自然科学）ならびに教室員の平藤雅彦助教授、遠藤泰助手、浜上尚也助手など多くの研究者との共同研究により得られた成果をまとめたものです。ここにあらためて感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Takeda, N., Morita, M., Kubo, T., Yamatodani, A., Watanabe, T., Wada, H. and Matsunaga, T. *Acta Otolaryngol.* 101:416-421, 1986.
- 2) Uchiyama, T., Kaneko, A. and Ito, R. J. *Med. Soc. Toho. Japan.* 25(5. 6):912-914, 1978.
- 3) Ueno, S., Matsuki, N. and Saito, H. *Life Sci.* 41:513-518, 1987.
- 4) Torii, Y., Saito, H. and Matsuki, N. *Japan. J. Pharmacol.* 55:107-113, 1991.
- 5) Florczyk, A. P., Schurig, J. E. and Bradner, W. T. *Cancer Treat. Rep.* 66(1), 187-189, 1982.
- 6) Endo, T., Minami, M., Monma, Y., Yoshioka, M., Saito, H., Kinami, J., Toshimitsu, Y. and Parvez, H. *Biogenic Amines* 7(6):525-533, 1990.
- 7) McCarthy, L. E. and Borison, H. L. *Am. J. Physiol.*, 226:738-743, 1974.
- 8) Stables, R., Andrews, P. L. R., Bailey, H. E., Costall, B., Gunning, S. J., Hawthorn, J., Naylor, R. J. and Tyers, M. B. *Cancer Treat. Rev.* 14: 333-336, 1987.
- 9) Minami, M., Endo, T., Monma, Y. and Shiroshita, Y. *J. Toxicol. Sci.*, 16(Suppl. II): 35-39, 1991.
- 10) Schurig, J. E., Bradner, W. T. and Huftalen, J. B. *Cisplatin: Current status and new developments.* New York, Academic Press, Inc., pp 227-236, 1980.
- 11) Endo, T., Minami, M., Monma, Y., Yoshioka, M., Saito, H., Toshimitsu, Y. and Parvez, S. H. *Biogenic Amines*, 8(2):79-86, 1991.
- 12) Harris, A. L. *Lancet* i:714-716, 1982.
- 13) Andrews, P. L. R., and Hawthorn, J. *Baillière's Clin. Gastroenterol.* 2:141-168, 1988.
- 14) Endo, T., Takahashi, M., Minami, M., Yoshioka, M., Saito, H. and Parvez, S. H. *Biogenic Amines.* 9(5/6):479-489, 1993.
- 15) Carr, D. B., Bergland, R., Hamilton, A., Blume, H., Kasting, N., Arnold, M., Martin, J. B. and Rosenblatt, M. *Science* 217(27): 845-848, 1982.
- 16) Bradley, P. B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J. R., Humphrey, P. P. A., Middlemiss, D. N., Mylecharane, E. J., Richardson, B. P. and Saxena, P. R. *Neuropharmacology* 25:563-576, 1986.
- 17) Miner, W. D. and Sanger, G. J. *Br. J. Pharmac.* 88:497-499, 1986.
- 18) Higgins, G. A., Kilpatrick, G. J., Bunea, K. T., Jones, B. J. and Tyers, M. B. *Br. J. Pharmac.* 97:247-255, 1989.
- 19) Andrews, P. L. R. and Hawthorn, J. *Neuropharmacol.* 26:1367-1370, 1987.
- 20) Endo, T., Minami, M., Monma, Y., Yoshioka, M., Saito, H. and Parvez, S. H. *Biogenic Amines.* 9(3):163-175, 1992.
- 21) 遠藤泰, 南勝, 浜上尚也, 富樫真美子, 根本昌宏, 門間芳夫, 吉岡充弘, 齋藤秀哉. *TDM研究*, 10(2):94-96, 1993.
- 22) 根本昌宏, 遠藤泰, 南勝, 富樫真美子, 門間芳夫, 吉岡充弘, 齋藤秀哉. *臨床薬理*, 24 (1):243-244, 1993.
- 23) Yoshioka, M., Kikuchi, A., Matsumoto, M., Ushiki, T., Minami, M. and Saito, H. *Res. Comm. Chem. Pathol, Pharmacol.*, 79(3):370-376, 1993
- 24) Leslei, R. A. *Cell. Mol. Neurobiol.* 6:95-120, 1986.
- 25) Carmichael, J., Cantwell, B. M. J., Edwards, C. M., Rapeport, W. G. and Harris, A. L. *Br. Med. J.* 297:110-111, 1988.
- 26) Andrews, P. L. R., Rapeport, W. G. and Sanger, G. L. *Trends Pharmacol. Sci.* 9, 334-341, 1988.
- 27) Borison, H. L. and Wang, S. C. *Pharmacol. Rev.* 5:193-230, 1953.
- 28) Borison, H. L., Borison, R. and McCarthy, L. E. *Fed. Proc.* 43, 2955-2958, 1984.
- 29) Palkovitz, M. *Neurochem. Int.* 7:213-219, 1985.



日本チャールス・リバーからのお知らせ

Charles River Japan Ferret Workshop Animal Model in Biomedical Research

開催のお知らせ

実験動物としてのフェレットに関する研究者間の情報交換の場として、消化器・循環器研究各種実験モデル作成法および飼育方法を中心とする内容にて、下記の通り開催致しますのでご案内申し上げます。皆様方多数の御参加をお待ち申し上げます。

記

日 時：平成6年11月29日（火）1：00PM～3：00PM

場 所：ホテル横浜ガーデン
（横浜市中区山下町254 ☎ 045-641-0311）

お申込み：平成6年11月4日（金）先着100名様 締め切り

講 演：

- 演題1. 最近の心筋研究におけるフェレットの利用と展望
鶴見歯科大学歯学部 生理学 助教授 三枝木 泰丈先生
- 演題2. 嘔吐のモデル動物としてのフェレット
北海道医療大学薬学部 薬理学 教授 南 勝先生
- 演題3. フェレットにおける serotonin (5-HT)₂ 受容体拮抗作用について
山之内製薬株式会社 開発研究本部
臨床薬理研究所 薬理研究室 藤原 明先生
- 演題4. 米国 Marshall Farms の生産管理および保定手技について
Marshall Farms, USA, Inc., Judith A. Bell, DVM, PhD,
発表：日本チャールス・リバー株式会社 第二営業部 伊井 泰行

なお、ご参加のお申込みは、FAXにて本社営業部宛にお願い申し上げます。
お申込み多数の場合は先着順に締め切らせて頂きますので、あらかじめご了承頂きます。

◆◆◆ 筑波飼育センターより ◆◆◆

弊社では、筑波飼育センターが本格稼働となりました。昨年5月より筑波飼育センターより出荷開始いたしました、Wistar, Lewis ラットに続いて、本年9月よりCD (SD) ラットの出荷を開始いたします。

尚、筑波飼育センターおよび、日野飼育センターの施設を段階的に補修・更新して高品質の維持をはかるとともに、品質の多様化要請にも応えていく予定です。この為、コロニーの一部センター間の移動がありますが、お客様各位のご理解とご協力をお願い申し上げます。

Diseases Free
Under Barrier System

IFFA CREDO

ICO CATSは、アビシニアンと
ヨーロッパ系ネコの交配種。

医薬・薬学の研究用として、

すでに世界中で

高い評価を得ている実験動物です。

特に、高品質ワクチンの

製造用として、

最高の品質を誇っています。



フランス生まれの最高品質。

■ICO CATS(FELIS CATUS)

WONDER OF FINEST QUALITY

定期的にヘルス・モニタリングを実施。ご要望により、ヘルス・レポートをお届けいたします。

《非売品》

CRJ LETTERS Vol. 7 No. 2 (通巻第13号)

この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せください。

発行日：平成6年9月20日

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222 横浜市港北区新横浜2-3-8

東伸24新横浜ビルB-4階

電話045(474)9340

企画・編集：日本チャールス・リバー株式会社

製 作：株式会社ティ・ティ・アイ



● 弊社の英文社名は **Charles River Japan, Inc.** です。

動物についてのお問合せ、ご注文先

国内飼育動物 ☎045(474)9350 ファックス045(474)9351
輸入動物 ☎045(474)9340 ファックス045(474)9341