

論文審査の要旨

報告番号	総研第 445 号	学位申請者	田代 章悟
審査委員	主査	乾 明夫	学位
	副査	垣花 泰之	副査
	副査	橋口 照人	副査
			博士 (医学)
			田川 義晃
			宮田 篤郎

Odour-induced analgesia**mediated by hypothalamic orexin neurons in mice**

マウスにおける匂い誘発性鎮痛には視床下部オレキシン神経が関与する

これまでの匂い分子による鎮痛効果の検証では、腹腔内や髄腔内に匂い分子を投与するなどの嗅覚入力以外の検証が行われていたが、学位申請者らは嗅覚入力による鎮痛効果および中枢回路の関与を検証した。

まず、鎮痛効果を発現する匂い分子をスクリーニングするために、自作の香気暴露装置であるオルファクトメーターを用いて空気または6種類の匂い分子を野生型マウスに暴露し、ホットプレートテストにより検証した。その結果、テルペン系芳香化合物リナロールの香気が鎮痛効果を持つことを確認した。また、この効果は濃度依存性を持つことを確認した。次に、ホルマリンテストによりリナロール香気の化学性疼痛に対する鎮痛効果を検証、確認した。さらに、リナロール誘発性鎮痛への嗅覚入力の関与を検証するために、嗅球破壊マウス及び嗅上皮脱落マウスを用いて検証、確認した。また、視床下部オレキシン神経の関与を検証するために、オレキシン神経破壊マウスとオレキシン欠損マウスを用いて同様のホルマリンテストを実施し、オレキシン神経がこの鎮痛に必須であることを明らかにした。さらに、リナロール暴露によるオレキシン神経の活性化を検証するために、c-Fosとオレキシンペプチドの二重染色による免疫組織化学を実施した。最後に、リナロール暴露による自発行動量や忌避的ストレス誘発への影響を検証するために、野生型マウスの自発行動量の測定、および、Odour preference/avoidance testとストレスホルモンである血漿コルチコステロン測定を実施し、リナロール誘発性鎮痛がストレス誘発性鎮痛でないことを明らかにした。

これらの結果をまとめると、以下の4点となる。

1. リナロール暴露は疼痛行動を減弱させる
2. リナロール誘発性鎮痛には嗅覚入力が必要である
3. リナロール誘発性鎮痛にはオレキシン神経が関与する
4. リナロール暴露は忌避的ストレスを誘発しない

本研究によって、リナロール暴露により忌避的ストレスを起こすことなく鎮痛効果が発現し、その効果には嗅覚入力が必要であり、かつ、視床下部に存在するオレキシン神経が関与することを証明した。嗅覚入力による鎮痛を初めて証明した論文であり、今後新たな痛み治療の可能性が考えられる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。