

最終試験の結果の要旨

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 博士 (医学)
	副査	垣花 泰之	副査 田川 義晃
	副査	橋口 照人	副査 宮田 篤郎
<p>主査および副査の5名は、平成29年12月14日、学位申請者 田代 章悟 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 匂い誘発性鎮痛は人間でも起こるのか？ (回答) 学生実習で学生を対象にリナロールによる鎮痛効果を検証したが有意な鎮痛効果は得られなかった。しかし、手法等に問題があり改良することで効果を確認できる可能性はあると考える。</p> <p>質問2) リナロールは人間にとって良い匂いか？ (回答) 柑橘系の良い匂いと考える。</p> <p>質問3) 実験で用いたリナロール濃度を上昇させることは可能か？また、強い匂いはストレスにならないか？ (回答) 今回の実験でのオルファクトメーター内の空気流量であった1.0 L/minを低く調節することで回路内のリナロール濃度を上昇させることが可能と考える。濃度が上昇することでストレスになる可能性はあると考える。</p> <p>質問4) 年齢によって匂いに対する反応が変わるのか？ (回答) 年齢による嗅覚への影響はあるが、今回の研究では検証していない。</p> <p>質問5) 自発行動量測定結果から鎮静作用がないと理解して良いか？ (回答) 鎮静作用はないと考える。また、後続研究で抗不安作用はあるが鎮静作用はないと証明できた。</p> <p>質問6) 臨床応用としてどのようなことが考えられるか。 (回答) アロマセラピーや人間が日常的に摂取する食事に応用することができると考える。</p> <p>質問7) 結論から始まる論文の書き方は意図したものか、それともジャーナルの規定なのか？ (回答) ジャーナルの規定である。</p> <p>質問8) 実験中は匂い暴露を継続しているか？匂い暴露をやめると効果はどうなるか？ (回答) 疼痛誘発テスト中は匂い暴露を継続している。後続研究において、ホルマリンテスト、ピンチャーテストでは暴露終了後10分間の持続的な鎮痛効果が確認されている。</p> <p>質問9) リナロール暴露群ではオレキシン神経以外へのc-Fos発現が多い印象だが、他の神経が活性化されることによる鎮痛効果は考えられるか？ (回答) オレキシン神経以外の神経が活性化していることは考えられる。しかしながら、オレキシン神経破壊マウスで鎮痛効果はなくなっているため、今回の鎮痛効果に他の神経が関与している可能性は低いと考える。</p> <p>質問10) リナロールが結合する受容体は単一であるか？また、他の匂い分子と比べてリナロールはより特異的にオレキシン神経に入力すると考えるか？ (回答) 複数の受容体に結合しうる。他の匂い分子に関しては検証していないため入力特異性は不明である。</p> <p>質問11) 匂い分子毎にオレキシン神経に入力する経路は異なると考えているか？</p>			

(回答) 匂い分子毎で異なった受容体で受容される可能性があるため、入力経路は複数存在する可能性がある。

質問12) 一般的な鎮痛はストレス誘発性鎮痛なのか？

(回答) 電気ショックや強制水泳などの強いストレスが必要であり一般的な鎮痛ではない。

質問13) 匂い分子の定義は特定の分子構造によって規定されているか？

(回答) 特定の分子構造を有する必要はない。

質問14) オレキシン神経を介して鎮痛が起こる際に、例えばセカンドメッセンジャーとして cAMP を介すると血糖が上昇するというようなレベルでの自身の整合性のとれた scheme があるか？

(回答) セカンドメッセンジャーレベルの整合性のとれた scheme はない。

質問15) 嗅球破壊マウスの実験で塩酸モルヒネを用いた理由は？

(回答) 嗅球破壊は侵襲性の高い手術であり、内在性鎮痛機構に影響を及ぼす可能性を否定できない。そこでモルヒネ投与によりその機構が問題なく機能していることを検証した。

質問16) 人間の進化の中のどの過程からオレキシンの種の保存が行われているか？

(回答) 理解していない。

質問17) オレキシンの投与方法による鎮痛効果の差はあるか？

(回答) 投与方法による鎮痛効果の差はあると考える。

質問18) リナロールの他の投与方法による鎮痛効果に対するメリットは？

(回答) 匂いを嗅ぐだけであり内服や注射などの行為や侵襲がなく簡便であることがメリットと考える。

質問19) 匂い分子の暴露量に対する体内への取り込み量などの匂い分子の量的コントロールは検討したか？

(回答) 今回の研究では検討していない。

質問20) 嗅覚暴露と他の投与方法と比較した場合の匂い分子の投与量は異なるか？

(回答) 揮発した匂い分子と液体としての匂い分子との量的比較はできないが、揮発した濃度はかなり低いことが分かっている。

質問21) 受容体毎の作用効果は分かっているのか？特定の受容体からオレキシン神経に入力しているのか？

(回答) 受容体から一次嗅覚中枢である嗅球への入力によって匂い地図が形成されるが、それ以降の神経回路や作用は不明である。同様に、匂い誘発性鎮痛に関与する匂い分子受容体及び神経回路も未だ不明である。

質問22) 嗅上皮からリナロールそのものが取り込まれて効果が発現する可能性は？

(回答) 可能性は否定できないが、嗅覚入力遮断により効果が消失することから、その可能性は低いと考えられる。

質問23) 鎮痛効果以外に副作用の出現はあるか？

(回答) 鎮痛薬の代表的な副作用である眠気やふらつきは今回の研究では観察されず、自発行動量測定でも証明できる。リナロールが含まれる匂いに暴露されて有害事象が発生した過去の報告はない。

質問24) 神経障害性疼痛モデルでも効果が期待できるか？

(回答) オレキシン投与による同モデルでの鎮痛効果の報告があり、効果が得られる可能性はある。

質問25) 嗅球破壊後に鬱様行動になるようだが、そのような傾向がみられたか？

(回答) 評価はしていないが尻尾をつかむ際に異常に暴れることがあった。

質問26) リナロール暴露がオレキシンを介して摂食に影響する可能性はあるか。

(回答) 検証はしていないが、オレキシンは摂食行動にも関与するためリナロールが摂食行動に影響を与える可能性は考えられる。

質問27) ラベンダーやグレープフルーツが食後体重に影響する研究があるが柑橘系の匂いに関係しているか？

(回答) 柑橘系の匂いと体重との関係性はあるかもしれないが、ラベンダーは柑橘系の匂いではない。

質問28) ワインや黒糖焼酎にリナロールが含まれているか？

(回答) 確認していないが匂いがある以上、リナロールが含まれている可能性はあると考える。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。