

論文審査の要旨

報告番号	総研第	542号	学位申請者	原田 浩輝
審査委員	主査	浅川 明弘	学位	博士 (医学)
	副査	垣花 泰之	副査	田川 義晃
	副査	宮田 篤郎	副査	橋口 照人

Linalool Odor-Induced Anxiolytic Effects in Mice

(マウスにおいて、リナロール香気は抗不安効果を示す)

ラベンダー抽出物中のテルペンアルコールの1つであるリナロールは腹腔内投与や経口投与による抗不安効果が報告されているが、学位申請者らは嗅覚入力によるリナロール香気の影響およびその作用機序を検証した。まず、リナロール香気の影響を検証するためにマウスを特注のチャンバー内でリナロール香気に30分間曝露させた後に明暗箱試験と高架式十字迷路試験を用いた不安行動試験を行った。リナロール香気曝露群では無臭の空気曝露群と比較して、明暗箱試験において有意に明室滞在時間延長と明室への侵入回数の増加を認め、高架式十字迷路試験においても有意にオープンアームでの滞在時間延長とオープンアームへの侵入回数の増加を認めた。これにより、リナロール香気には抗不安効果があることを確認した。つぎに、嗅覚遮断モデルマウスを作成し、リナロール香気の影響が嗅覚を介しているかを検証した。その結果、嗅覚遮断マウスではリナロール香気の影響は消失しており、その効果は嗅覚を介していることを確認した。また、加速式ロータロッド試験を用いて、リナロールの影響を評価し、リナロール曝露による運動機能障害は認められないことを示した。さらに、リナロール香気の影響にどのような中枢回路の関与があるかを調べるため、GABA_A受容体ベンゾジアゼピン作用部位の選択的拮抗薬であるフルマゼニルとセロトニン_{1A}受容体拮抗薬であるWAY100635を用いて、その作用機序を検証した。その結果、リナロール曝露前にフルマゼニルを投与されたマウスではリナロール香気の影響は消失しており、その作用機序にはGABA_A受容体ベンゾジアゼピン作用部位を介した神経伝達が関与している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点になる

1. リナロール香気は抗不安効果をもつ
2. リナロール香気の影響は嗅覚入力に依存する
3. リナロール香気は運動機能障害をきたさない可能性がある
4. リナロール香気の影響にはGABA_A受容体ベンゾジアゼピン作用部位が関与している

本研究は、リナロール香気は運動機能障害を起こすことなく抗不安効果を発現させ、その効果には嗅覚入力が必要であり、かつ、その作用機序にGABA_A受容体ベンゾジアゼピン作用部位を介した神経伝達が関与していることを明らかにした。本研究はリナロール香気の内服や点滴での薬剤投与が困難な患者に対する簡便で有望な代替手段となる可能性や副作用のより少ない抗不安薬の開発につながる可能性を示しており、非常に興味深い。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。