

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 629 号		学位申請者	比嘉 憂理奈
審 査 委 員	主 査	山崎 要一	学 位	博士 (歯学)
	副 査	後藤 哲哉	副 査	中村 典史
	副 査	松永 明	副 査	宮田 篤郎

Orexinergic descending inhibitory pathway mediates linalool odor-induced analgesia in mice

(マウスにおけるリナロール香気誘発性鎮痛にはオレキシン性下行性疼痛抑制系が関与している)

オレキシンは摂食行動を調節する神経ペプチドとして発見され、その後の研究で覚醒、循環、内分泌、呼吸、体温調節、鎮痛と言った自律神経および生理学的機能に関与していることが既に分かっている。

近年、ラベンダーの主要香気成分の一種であるリナロールをマウスに香気暴露することで鎮痛効果を誘発することが分かった。オレキシンペプチド欠損マウス、オレキシン神経除去マウスでは鎮痛効果が認められなかった。以上のことからリナロール香気誘発性鎮痛にはオレキシン神経が必須であることが明らかになった。しかしながら、オレキシン神経がどのような神経回路で鎮痛を引き起こすのか不明であった。

本研究では、オレキシン神経の脊髄への直接軸索投射に着目し、リナロール香気誘発性鎮痛がオレキシン性下行性疼痛抑制系を介して脊髄において侵害刺激を抑制していると仮説を立て検証した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 異なる3種類の侵害受容刺激(機械性疼痛、熱性疼痛、化学性疼痛)に対し、リナロール香気で鎮痛効果を認めた。この効果は、予め5分間のリナロール香気暴露により得られ、疼痛評価時に香気暴露がない場合でも鎮痛効果が得られることが分かった。
- オレキシン1型受容体拮抗薬の髄腔内投与により、リナロール香気誘発性鎮痛の効果が抑制された。このことから脊髄のオレキシン1型受容体を介して鎮痛が生じた。
- オレキシン2型受容体拮抗薬の髄腔内投与により、リナロール香気誘発性鎮痛の効果は抑制されなかった。このことから脊髄のオレキシン2型受容体は関与しないことが分かった。
- 脊髄浅層のc-Fos陽性細胞数は化学性疼痛刺激で増加し、この増加はリナロール香気暴露で抑制された。この抑制は、オレキシン1型受容体拮抗薬を髄腔内投与することで阻害されたため、行動実験と対応するような神経細胞の活性化が脊髄後角で認められた。

本研究では、リナロール香気誘発性鎮痛には脊髄後角のオレキシン1型受容体を介したオレキシン性下行性疼痛抑制系が関与していることが示唆された。香気暴露という簡易的かつ非侵襲的な方法でオレキシン神経を活性化し鎮痛効果が得られたことに大きな意義がある。また、今後の臨床応用の可能性も秘めており、基礎研究と臨床研究の橋渡しの役割を担う研究である。

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。