

同門会奨励賞講演抄録

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]

田代 章悟

【背景】 匂い誘発性鎮痛を目的に幾つかの匂い分子が様々な民間療法で用いられてきたが、嗅覚入力による鎮痛効果を検証した研究は乏しかった。本研究では、匂い分子による嗅覚入力による鎮痛効果を発現するという仮説を立て、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。

【方法】 動物は、野生型マウス (C57BL/6、24-34g、 $n = 181$) とオレキシン神経破壊マウス (25-34g、 $n = 10$)、オレキシン欠損マウス (34-43g、 $n = 12$) を使用した。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を実施した。ホットプレートテストで有意に潜時が延長したテルペン系芳香化合物であるリナロールの濃度依存性の効果を検証するために、同様のホットプレートテストを実施した。次に、空気およびリナロールをオルファクトメーターによって野生型マウスに暴露し、他の疼痛誘発試験であるホルマリンテストを実施した。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、嗅球破壊マウスと嗅上皮脱落マウスを用いて、また、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た。また、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た。

【結果】

①リナロール暴露は疼痛行動を減弱させる

野生型マウスを用いたホットプレートテストでは、テルペン系芳香化合物であるリナロール暴露群で、空気暴露群や他の匂い分子暴露群と比較して疼痛行動が出現するまでの潜時が有意に延長した。また、ホットプレートテストでは、リナロールの濃度に依存して疼痛行動までの潜時が有意に延長した。野生型マウスを用いたホルマリンテストでは、空気暴露群に対しリナロール暴露群において有意に疼痛行動時間が減少した。

②リナロール誘発性鎮痛には嗅覚入力が必要である

嗅球破壊マウスと嗅上皮脱落マウスを用いたホルマリンテストでは、どちらも空気暴露群とリナロール暴露群間で有意な疼痛行動時間の差を認めなかった。

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

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たホルマリンテストでは、どちらも空気暴露群とリナロール暴露群間で有意な疼痛行動時間の差を認めなかった。また、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では、リナロール暴露により c-Fos 陽性オレキシン神経が有意に増加した。

④リナロール暴露は忌避的ストレスを誘発しない

野生型マウスを用いた自発行動量測定では、空気暴露群とリナロール暴露群間で自発行動量に有意な差を認めなかった。Odour preference test では、蒸留水吸着フィルター紙とリナロール吸着フィルター紙への探索行動時間に有意な差を認めなかった。Odour avoidance test では、オルファクトメーターを用いた空気灌流チャンバー内とリナロール灌流チャンバー内での滞在時間に有意な差を認めなかった。ストレスホルモンである血漿コルチコステロン測定では、空気暴露群とリナロール暴露群間で有意な差を認めなかった。

【結論】 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た。リナロール誘発性鎮痛には嗅覚入力が必要であり、更には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。