



Title	匂いによる脳内prepro-0Xの発現の変化が自律神経系活動および痛覚へ及ぼす影響
Author(s)	河本, みれい
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58430
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【32】	
氏 名	河 本 み れ い
博士の専攻分野の名称	博 士（歯 学）
学 位 記 番 号	第 2 4 4 8 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科統合機能口腔科学専攻
学 位 論 文 名	匂いによる脳内prepro-OXの発現の変化が自律神経系活動および痛覚へ及ぼす影響
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授 丹羽 均 （副査） 教 授 吉田 篤 講 師 齋藤 充 講 師 柿本 直也

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

匂いは、ヒトの心身に影響を及ぼすことが知られている。医療の現場においても病気の治療や症状の緩和を目的として、匂いを利用した **medical aromatherapy** が行われ、その関心は高まっている。特に麻酔科領域では、リラクゼーションや疼痛緩和の目的で **medical aromatherapy** が注目されている。しかしながら、その作用機序には不明な点が多い。そこで本研究では、グレープフルーツ（GRA）やミルク（MIL）、キンモクセイ（OSM）といった食物や花の香料による匂い刺激が、ラットにどのような生理的作用を示すかについて、視床下部に存在する神経ペプチドのオレキシン（OX）との関連から検討した。

OX は、摂食促進作用や覚醒維持作用、自律神経・内分泌調節作用、鎮痛作用など、様々な作用を有し、特に中枢神経系における OX 産生細胞は、匂い刺激により活性化される可能性が示唆されている。本研究では、GRA、MIL、OSM の匂い刺激による脳内 **prepro-OX** の変化が、自律神経系活動と痛覚へ及ぼす影響について検討した。

【材料と方法】

すべての実験で、生後 8 週齢、体重 220～250g の雄性 Wistar 系ラットを用いた。

実験 1. 匂い刺激による **prepro-OX** 発現レベルへの影響

GRA、MIL または OSM のいずれかの香料を 100μl 染み込ませたろ紙をアクリルボックス内に 30 分間放置し、匂いを充満させた。その直後、同ボックスにラットを 15 分間入れて匂い刺激を行った。匂い刺激終了から 45 分後にラットを断頭して視床下部を摘出し、**prepro-OX** の発現をリアルタイム PCR にて解析した。対照群として匂い刺激前のラットについても同様に解析した。

実験 2. 匂い刺激による循環動態と自律神経系活動への影響

自律神経系活動は、血圧心拍ゆらぎを用いて評価した。ラットの大腿動脈に、動脈圧測定用のカテーテルを挿入した 72 時間後、動脈圧波形を連続的に測定し、圧波形のピーク値を収縮期血圧 (SBP) とし、その間隔から瞬時心拍数 (HR) を算出した。Wavelet 法を用いた周波数解析を行い、SBP ゆらぎの低周波成分 (SBP-LF : 0.25-0.75 Hz)、HR ゆらぎの高周波成分 (HR-HF : 0.75-3.0 Hz) を算出し、それぞれ交感神経系活動、副交感神経系活動の指標とした。

ラットをアクリルボックスに入れ、60 分間の安静の後、匂い刺激前の値を測定した。GRA、MIL または OSM のいずれかの香料を 100 μ l 染み込ませたろ紙を同ボックス内に 15 分間放置後、除去した。測定は匂い刺激終了後 105 分まで連続的に行った。対照群として匂い刺激を与えなかったラットについても同様に測定した。また、OX-1 受容体遮断薬の SB-334867 の前投与下で同様の実験を行った。SB-334867 (10mg/kg) は 0.3ml の 50% (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin に溶解し、測定開始 5 分後に頸静脈に留置した薬剤投与用カニューレよりシリンジポンプにて、0.06 ml/min の速度で 5 分間、静脈内投与した。その 5 分後に匂い刺激を 15 分間与え、匂い刺激終了後 105 分まで SBP と HR を連続的に測定した。対照群として匂い刺激前のラットについても同様に測定した。

実験 3. 匂い刺激が鎮痛効果へ及ぼす影響

匂い刺激による鎮痛効果の測定には、ホットプレートテストを用いた。ラットを、50.0 \pm 0.2 $^{\circ}$ C のホットプレート式鎮痛効果測定装置に移動させ、左右いずれかの脚をなめるまでの時間 (sec) を latency (潜時) として計測した。実験 2 と同様に、各匂い刺激を 15 分間与えたのち、45 分後にホットプレートテストを行った。また、OX-1 受容体遮断薬の SB-334867 の前投与下で同様の実験を行った。対照群として匂い刺激前のラットについても同様に測定した。

【結果】

実験 1. OSM による匂い刺激を与えたラットの脳内 prepro-OX は対照群と比較した場合、約 50% 低下し、MIL の匂い刺激を与えた場合は、約 60% 増加した。GRA では増加傾向のみ示した。なお、予備実験より 15 分間の匂い刺激による脳内 prepro-OX レベルの変化は、刺激終了後 45 分で最大になることが判明した。

実験 2. 匂い刺激前および対照群と比較して、OSM は HR を減少させ、HR-HF を上昇させた。GRA は、SBP、SBP-LF および HR を増加させ、HR-HF を低下させた。MIL は GRA とほぼ同様の結果を示した。また、SB-334867 を前投与した場合、GRA、MIL または OSM によって生じる循環動態および自律神経系活動の変化はすべて有意差がなくなった。

実験 3. OSM による匂い刺激を与えたラットにおいて、latency は短縮した。その他の匂い刺激では変化は認められなかった。また、SB-334867 を前投与した場合、対照群で latency が短縮し、OSM による変化は消失した。

【考察】

OSM による匂い刺激は、脳内 prepro-OX を有意に減少させ、副交感神経系活動を活性化し、痛覚を鋭敏にした。また、MIL による匂い刺激は、脳内 prepro-OX を有意に増加させ、交感神経系活動を活性化し、副交感神経系活動を抑制した。しかし、痛覚には影響を与えなかった。GRA による匂い刺激は、MIL とほぼ同様の変化を示したが、脳内 prepro-OX には有意な変化をもたらさなかった。また、SB-334867 の前投与により、各匂い刺激による生理的作用が消失したことから、匂い刺激が視床下部の OX 系を介して生理的作用を発現させている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、ラットを用い、キンモクセイ、グレープフルーツおよびミルクの匂い刺激が引き起こす視床下部での prepro-orexin の発現レベルの変化と、これらの匂い刺激がもたらす循環動態や自律神経系活動、さらに痛覚に及ぼす影響との関連を検討したものである。その結果、これらの匂い刺激はオレキシン系を介して、これらの生理的作用に影響することが示された。

以上の研究結果は、匂い刺激のもたらす生理的作用を解明する上で重要な知見を与えるものであり、博士 (歯学) の学位に値するものと認められる。