

## 論文の内容の要旨

氏名：飯 田 理 人

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Linalool odor reliefs oral ulcerative mucositis-induced pain via descending pain modulatory system

（リナロール香気は下行性疼痛制御系を介して口内炎疼痛を軽減する）

口内炎は口腔粘膜において頻繁にみられる疾患であり、接触痛や自発痛を惹き起こす。特にがん治療で用いられる化学療法や放射線療法によって生じる広範囲の口内炎は、食事や会話によって激痛を生じるため QOL が大きく低下する。このような口内炎の消炎・鎮痛を目的としてステロイド軟膏や含嗽薬などがしばしば使用される。しかし、これら薬物は直接患部に触れることで接触痛を惹起することから、患者がこれら薬物の使用を躊躇することが多い。最近、ラベンダーオイルの主成分であるリナロールの嗅覚刺激が鎮痛効果を示すということが報告された。もしリナロール香気が口内炎による疼痛に有効であれば、直接口内炎部に触れることなく鎮痛効果を得ることが出来る薬物となりえる。そこで本研究では、リナロール香気の子内炎疼痛への鎮痛効果の評価とそのメカニズムの解明を目的とした。

実験動物として 7-9 週齡の雄性 Wistar ラットを使用した。深麻酔下にて 50%酢酸を浸したろ紙をラットの下顎口腔前庭部に 30 秒間貼付して口内炎を惹起することで、口内炎モデルを作製した。Complete Freund's adjuvant を足底部に投与し、足底部炎症モデルを作製した。リナロールを 10 分間気化させたアクリル製ボックス (30 × 30 × 30 cm) にラットを 5 分間滞在させ、リナロール曝露を行った。リナロール曝露 20 分後、覚醒下にて自発ラビング時間、口内炎部へのカプサイシン (CPS) 滴下後のラビング時間および von Frey 毛を用いた口内炎部または足底の炎症部への機械刺激に対する逃避閾値を測定した。また、口腔内へリナロールの滴下と口内炎部へのリナロール塗布を行い、自発ラビング時間および機械刺激に対する逃避閾値を測定した。嗅覚遮断を目的として嗅球に 2%リドカインを投与した後、リナロール曝露後の自発ラビング時間を計測した。嗅覚遮断の効果はラット忌避物質である 2,4,5-trimethylthiazoline (TMT) 臭気周辺への滞在時間を指標として評価した。青斑核 (LC) が関与することを示すために、LC にオレキシン受容体アンタゴニスト SB334867 を投与し、リナロール曝露後のラビング時間を計測した。リナロール曝露による運動機能への影響は Rota rod 試験にて評価した。免疫組織化学的手法を用いて、三叉神経脊髄路核尾側亜核 (Vc) ニューロンおよび LC ニューロンにおける c-Fos 発現を解析した。

酢酸処置後 2 日目に下顎口腔前庭部に口内炎を認め、有意に自発ラビング時間が延長した。正常口腔粘膜へのリナロール滴下はラビング時間を変化させなかったが、口内炎部へのリナロール塗布はラビング時間の延長を抑制した。口内炎惹起後の自発および CPS 滴下後のラビング時間延長は、1%リナロール曝露によって抑制された。また、口内炎部への機械刺激に対する逃避閾値の低下は、リナロール曝露 30 分後に回復した。足底部炎症モデルにおいても機械刺激に対する逃避閾値の有意な低下が認められたが、1%リナロール曝露によってその低下が抑制された。また、1%および 3%リナロール曝露は運動機能に影響を与えなかった。嗅球へのリドカイン投与は TMT 臭気周辺への滞在時間を有意に延長させたことから、嗅球リドカイン投与は嗅覚遮断できることを確認できた。嗅球リドカイン投与はリナロール曝露による口内炎により延長した自発ラビング時間抑制効果を減弱した。Vc における c-Fos 陽性細胞数は口内炎発症により増加した。リナロール曝露によってその増加は抑制され、嗅球リドカイン投与によってその抑制効果は減弱した。LC の c-Fos 陽性細胞数は口内炎発症により増加し、リナロール曝露によってさらに増加した。しかし、嗅球リドカイン投与によってその増加は抑制された。LC においてオレキシン受容体の発現が確認され、LC へのオレキシン受容体アンタゴニスト投与は、リナロール曝露による口内炎により延長した自発ラビング時間抑制効果を減弱した。

以上の結果より、リナロール曝露は嗅覚系を介して LC が関与する下行性疼痛制御系を賦活することによって、口内炎による疼痛を抑制することが示唆された。したがって、リナロール香気の子露は口内炎部に触れることなく鎮痛効果を得ることが出来る新規の疼痛治療補助法となる可能性がある。