

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32728

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K20195

研究課題名（和文）香りと運動の併用による抗肥満作用の解明－新規運動療法を目指して－

研究課題名（英文）Elucidation of the anti-obesity effect of the combination of scent and exercise
-Aiming for a new exercise therapy-

研究代表者

木村 愛（KIMURA, AI）

湘南医療大学・臨床医学研究所・研究員

研究者番号：40769840

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：摂食調節やストレスに影響を与える精油の香りを用いた芳香療法の確立を目的とし、まずラットを用いた精油の香り暴露による脳内の応答部位や摂食調節に関与するニューロン活動の動態を形態学的に調査した。ラットに精油の香りを暴露し、視床下部の神経応答を観察した結果、ジンジャーおよびペパーミント精油に高い応答性が見られた。また、ジンジャー精油の香り暴露におけるc-FosとMCHの二重免疫染色を行った結果、LHにて共発現が観察された。よって、ジンジャー精油の香りは摂食促進作用がある可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ジンジャー精油の香りは摂食促進作用がある可能性が示唆された。今後、様々な精油の香り刺激による脳内の摂食調節機構を解明することにより、摂食障害疾患の代替医療の一つとして、芳香療法が活用できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：With the aim of establishing an aroma therapy using essential oil aromas that affect eating regulation and stress, we first morphologically investigated the response sites in the brain and the dynamics of neuronal activity involved in food intake regulation by exposure to essential oil scents in rats. As a result of exposing rats to the scent of essential oils and observing neural responses in the hypothalamus, a high response was observed to ginger and peppermint essential oils. In addition, double immunostaining of c-Fos and MCH in ginger essential oil scent exposure revealed co-expression in LH. Therefore, it was suggested that the aroma of ginger essential oil may have an effect of promoting food intake.

研究分野：健康科学

キーワード：統合医療 アロマセラピー 摂食障害

1. 研究開始当初の背景

肥満症や生活習慣病患者の増加は世界的な社会問題であり、我が国においても 1000 万人以上といわれ、莫大な肥満治療費に割かれる医療費問題は大変深刻である。しかし、肥満のメカニズムは多様であり、特に中枢レベルでの摂食調節の機序は複雑である。また、摂食障害疾患罹患者数においても国内で約 22 万人と推定されており、主な摂食障害である「神経性やせ症」と「神経過食症」のどちらもストレスが関与し、著しく Quality of life(QOL)を下げる。更に摂食障害患者は自殺の高リスクファクターになることが報告されているが、要因の 1 つに精神疾患であるうつ病、薬物乱用、アルコール中毒、パニック障害、心的外傷後ストレス障害などの合併や併存による為だといわれており(1)、摂食障害に至る過程や要因も複雑であることから、治療が困難である。そのため、神経性やせ症の患者は、罹患者の 5%が死に至ってしまうとの報告もある(2)。このように、肥満症や生活習慣病、摂食障害の効率的かつ効果的な治療法や薬物治療に替わる補完代替医療の開発は急務である。

一方、精油は様々な薬理作用を持つことが報告され(3,4)、その作用はメディカルアロマセラピーとして臨床現場で活用されている。その精油の薬理作用に香り刺激による摂食調節作用があり、特に柑橘系などの精油の香りは熱産生や体重減少、更には摂食量の減少など抗肥満作用を持つことが報告されている(5)。他にも抗ストレス作用が知られており、我々はラベンダー精油の香り暴露によってマウスとヒトの両方で、ストレスホルモンであるコルチゾール分泌の有意な減少を確認し、抗ストレス作用を生化学的に明らかにしている(6)。このように摂食やストレスに影響を与える精油の香りを用いた副作用の殆どない芳香療法は補完代替医療となることが期待されている。しかしながら、精油を用いた摂食作用についての臨床研究は少なく、臨床応用には作用機序の解明が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、摂食調節やストレスに影響を与える精油の香りを用いた芳香療法の確立を目的に、ラットを用いた精油の香り暴露による脳内の応答部位や摂食調節に関与するニューロン活動の動態を機能形態学的に調査し、ヒトにおける芳香療法の臨床応用を目指す。

3. 研究の方法

1)ラットの様々な精油の香り暴露による脳応答性部位の検討

5週齢のWister系雄ラット(東京実験動物)にウレタン麻酔(0.1g/Kg)を行い、固定装置にて身体を固定した。ペパーミント、ジンジャー、プチグレン、ティートリー、カモミール、真正ラベンダー、レモン、シナモン(SANOFLORE社)の精油をチューブに入れ、ラットの外鼻腔から約5cm離れた位置に固定し、シリンジポンプ(日本電光)を用いて暴露した。動物用の機能的核磁気共鳴機器画像(fMRI; Surrey Medical Imaging Systems社)装置にて脳応答部位を測定した。画像撮影箇所は視床下部領域の全額断面のプレグマより-3mmとした。

2)ラットを用いた精油の香り暴露による視床下部摂食調節核におけるc-Fos発現の観察

ペパーミント精油群、ジンジャー精油群、コントロール(DW)群に分け、それぞれ1%に希釈した精油をキムワイプに1mL滴下し、15mLチューブに入れ、それをラットのケージ内に入れて60分間の香り暴露を行った。暴露後、ケージからチューブを取り出し、30分間放置した。0.5mL/200gの三種混合麻酔(メドミジン1.5mL:ミダゾラム4mL:プロルファノール5mL)を腹腔内投与し、脳を採取した。脳は4%PFAに4下で一晩浸漬固定した。固定後、組織を凍結包埋し、クリオスタットNX70(Thermoscientific社)を用いて、10 μ mの厚さの凍結切片を作製した。凍結組織切片をPBSで洗浄し、5%Normal horse serum(VECTOR社)にてブロッキングを行い、Rabbit anti-c-Fos抗体(Synaptic Systems社)を用い、4下で二日間インキュベートした。Biotin anti-rabbit IgGで反応させ、VECTASTAIN Elite ABC Standard Kit(VECTOR社)を用いて増感し、DAB染色キット(VECTOR社)にて染色を行った。封入した切片を蛍光顕微鏡BZ-X710(キーエンス社)を用いて撮影し、LHおよびVMH領域に発現しているc-Fos陽性細胞数をカウントした。コントロール群と各精油暴露群の陽性細胞数を比較し、t検定を行った。LH領域はBregma -3.73mm、VMH領域はBregma -2.52mmのレベルで観察した。

3)ラットを用いた精油の香り暴露による視床下部摂食調節ニューロンの細胞同定

凍結組織切片をPBSで洗浄し、5%Normal horse serum(VECTOR社)にてブロッキングを行い、goat anti-orexin-A(SANTA CRUZ社)、Rabbit anti-MCH(PHOENIX PHARMACEUTICALS社)を用いて4下で一晩インキュベートした。Alexa 594 anti-goat IgG、Alexa 594 anti-rabbit IgGで反応させ、PBSで洗浄後、Guinea pig anti-c-Fos抗体(Synaptic Systems社)を用い、4下で二日間インキュベートした。Alexa 488 anti-guinea pig IgGで反応させた。DAPIで核染色を行った後、封入した切片を蛍光顕微鏡BZ-X710(キーエンス社)を用いて観察した。

4. 研究成果

1) 精油の香り暴露によるラット脳の応答部位

fMRI の結果、LH 領域において他の精油と比べ、ジンジャーとペパーミント精油の香り刺激で高い応答が観察された。一方、VMH 領域では LH 領域と比べ、いずれの精油においても脳の応答は低かった。

また、経時的脳応答測定の結果、ペパーミント精油はジンジャー精油の約 2 倍の強い脳応答が確認された。両領域での脳応答を比較すると、どちらの精油も VMH 領域より LH 領域の応答性が高かった。

2) LH および VMH 領域におけるジンジャー・ペパーミント精油の香り暴露による c-Fos 発現量の観察

ラットにおける脳応答が高かった LH 領域と VMH 領域にて、神経活動を調べるため、c-Fos 陽性細胞数をカウントし、各部における細胞の活性化を比較した。その結果、LH 領域ではコントロール群に比べ、両者の香り暴露群とも c-Fos 陽性細胞数は有意に増加した。一方、VMH 領域ではコントロール群と比べ、両者の香り暴露群とも c-Fos 陽性細胞数が増加傾向にあった。

3) ジンジャーおよびペパーミント精油の香り暴露における LH 領域の細胞同定

LH 領域における細胞同定の結果、ジンジャー精油の香り暴露群では c-Fos と MCH ニューロンの共発現が観察された。しかし、オレキシンニューロンとの共発現は見られなかった。一方、ペパーミント精油の香り暴露群では、MCH およびオレキシンニューロンとの共発現は観察されなかった。

以上の結果より、ジンジャー精油の香り刺激は、視床下部の LH 領域に存在する MCH ニューロンを活性化することが明らかとなった。

参考文献

1. 菊地裕絵. : 心身医学における自殺予防の重要性 摂食障害者における自殺. 心身医学 56(8):796-800.2016
2. Steinhausen HC.:The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. Am J Psychiatry. 159(8) : 1284-93. 2002.
3. Zhang N, Yao L. :Anxiolytic Effect of Essential Oils and Their Constituents: A Review. J Agric Food Chem. 67(50) : 13790-13808. 2019.
4. Raut JS, Karuppayil SM. : A status review on the medicinal properties of essential oils. Ind Crops Prod, 62 : 250-264. 2014.
5. Shen J et al. : Olfactory stimulation with scent of grapefruit oil affects autonomic nerves, lipolysis and appetite in rats. Neurosci Lett, 383(1-2) : 188-93. 2005.
6. 竹ノ谷文子ほか : ラベンダー精油の抗ストレス作用とその成分分析 ~ マウスおよびヒトによる解析 ~ .日本アロマセラピー学会誌,17:7-14. 2018.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shibato Junko, Takenoya Fumiko, Yamashita Michio, Gupta Ravi, Min Cheol Woo, Kim Sun Tae, Kimura Ai, Takasaki Ichiro, Hori Motohide, Shioda Seiji, Rakwal Randeep	4. 巻 24
2. 論文標題 OMICS Analyses Unraveling Related Gene and Protein-Driven Molecular Mechanisms Underlying PACAP 38-Induced Neurite Outgrowth in PC12 Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4169 ~ 4169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24044169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shibato Junko, Takenoya Fumiko, Kimura Ai, Min Cheol Woo, Yamashita Michio, Gupta Ravi, Kim Sun Tae, Rakwal Randeep, Shioda Seiji	4. 巻 28
2. 論文標題 Examining the Effect of Notocactus ottonis Cold Vacuum Isolated Plant Cell Extract on Hair Growth in C57BL/6 Mice Using a Combination of Physiological and OMICS Analyses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1565 ~ 1565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28041565	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuyama Kayo, Fujikawa Kaoru, Matsuki-Fukushima Miwako, Shibato Junko, Kimura Ai, Yamashita Michio, Takenoya Fumiko, Rakwal Randeep, Shioda Seiji, Nonaka Naoko	4. 巻 -
2. 論文標題 Ontogenetic development of the water channel protein AQP5 in mouse salivary gland tissue	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-023-03762-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 竹ノ谷文子、山下道生、柴藤淳子、木村愛、千葉義彦、平林敬浩、塩田清二	4. 巻 21
2. 論文標題 ペパーミントおよびジンジャー精油暴露におけるラット視床下部摂食調節ニューロンの組織学的観察	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 一般社団法人日本アロマセラピー学会誌	6. 最初と最後の頁 040-048
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibato Junko, Takenoya Fumiko, Hirabayashi Takahiro, Kimura Ai, Yamashita Michio, Takasaki Ichiro, Rakwal Randeep, Shioda Seiji	4. 巻 2021
2. 論文標題 Molecular Mechanism for PACAP 38-Induced Neurite Outgrowth in PC12 Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neural Plasticity	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/2522454	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹ノ谷文子, 柴藤淳子, 福本勘太, 木村愛, 山下道生, 平林敬浩, 千葉義彦, 塩田清二	4. 巻 19
2. 論文標題 さくら花びらの主成分であるベンズアルデヒドの生理作用 さくら花びらの主成分の機能解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本アロマセラピー学会誌	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibato Junko, Takenoya Fumiko, Hirabayashi Takahiro, Kimura Ai, Iwasaki Yusuke, Toyoda Yoko, Hori Motohide, Tamogami Shigeru, Rakwal Randeep, Shioda Seiji	4. 巻 14
2. 論文標題 Towards identification of bioactive compounds in cold vacuum extracted double cherry blossom (Gosen-Sakura) leaves	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plant Signaling & Behavior	6. 最初と最後の頁 e1644594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15592324.2019.1644594	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 竹ノ谷文子, 柴藤淳子, 木村愛, 福本勘太, 平林敬浩, 亀井淳三, 塩田清二	4. 巻 18
2. 論文標題 8) さくら花びらの低温真空抽出液の生理機能解析 嗅覚刺激による抗酸化脳とホルモン分泌作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本アロマセラピー学会誌	6. 最初と最後の頁 14-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 若井光、木村愛、柴藤淳子、平林敬浩、千葉義彦、竹ノ谷文子、塩田清二
2. 発表標題 ペパーミントおよびジンジャー精油暴露による摂食調節作用の免疫組織学的検討
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第23回 学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下道生、木村愛、柴藤淳子、福本勘太、千葉義彦、平林敬浩、小川哲郎、竹ノ谷文子、塩田清二
2. 発表標題 レモングラス芳香成分の生理作用に及ぼす機能解析
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第23回 学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋口友紀、柴藤淳子、木村愛、竹ノ谷文子、山下道生、平林敬浩、塩田清二
2. 発表標題 低温真空抽出法で得られるサボテンセルエキストラクトの育毛促進効果について
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第23回 学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎茉由、平林敬浩、橋口友紀、柴藤淳子、木村愛、竹ノ谷文子、塩田清二
2. 発表標題 シークワーサー精油に含まれるノビレチンによる神経前駆細胞の細胞増殖および分化誘導促進作用
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第23回 学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 若井光、柴藤淳子、木村愛、平林敬浩、千葉義彦、竹ノ谷文子、塩田清二
2. 発表標題 低温真空抽出によるサボテンセルエキストラクトの育毛促進効果について
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村 愛、柴藤 淳子、竹ノ谷 文子、山下 道生、平林 敬浩、塩田 清二
2. 発表標題 サボテン抽出セルエキストラクトの育毛効果について
3. 学会等名 日本アロマセラピー学会 第22回 学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関