

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350873

研究課題名(和文) 植物精油の吸入投与における脳内移行性と抗不安様作用との関係

研究課題名(英文) Relationship between brain migration and anti-anxiety-like effect in inhalation administration of essential oil

研究代表者

佐藤 忠章 (SATOU, Tadaaki)

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号：80287549

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：心や脳に障害を有する精神疾患の患者が近年増加している。そこで、人々が植物精油を使用する芳香植物療法を未病の段階で効果的に利用することができれば、精神疾患の患者数を減らすことも十分可能と考える。しかし最近では、芳香植物療法の使用基準が明確ではないために、過度な香りによって体調を悪化させるといった例も数多く報告されてきている。早急な芳香植物療法の科学的な使用基準の作成が必要である。今回、芳香植物療法の使用基準作成のための科学的な基礎データの取得を目的として研究を行った。その結果、植物精油を吸入することで、揮発成分が容易に脳内へ移行し、それによって情動に影響を及ぼしていることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Patients with psychiatric disorders with disabilities in the heart and brain have increased in recent years. Therefore, if people can effectively utilize aromatic plant therapy using plant essential oil at the stage of pre-illness, we think that it is sufficiently possible to reduce the number of patients with mental illness. However, recently, since the use standards of aromatic plant therapy are not clear, many cases have been reported that deteriorate physical condition due to excessive scent. It is necessary to prepare scientific usage standards for urgent aromatic plant therapy. In this study, research was conducted with the objective of acquiring scientific basic data for using criteria for aromatic plant therapy. As a result, it was revealed that by inhaling plant essential oil, volatile components easily migrated into the brain, thereby affecting emotion.

研究分野：生薬・天然物化学

キーワード：植物精油 脳内移行性 吸入投与 情動

1. 研究開始当初の背景

精神疾患（不安障害など）は、症状の軽いうちに早急に対処することが非常に重要な疾患である。しかし多くの人々は、症状が軽い時期に医療機関にかかることを躊躇してしまう傾向にある。そこで注目されるのは、通常の医療ではなく人々が気軽に行動することができる代替医療である。通常の医療の対象となる前の未病の段階で代替医療が効果を明確に示すことができれば、精神疾患の患者数を減らすことも十分可能と考える。しかし、代替医療は利用し易い反面、科学的な根拠の乏しいものが多い。使い方によっては逆に心身に悪い影響を及ぼす可能性もある。そのためにも、代替医療の科学的な根拠を明確にする必要がある。

代替医療の中において、植物精油を使用する芳香植物療法（アロマセラピー）は、ヨーロッパを中心に発展を遂げ、日本でも非常に広く認知されるようになってきている。病院によっては、芳香植物療法を緩和ケアに用いているところもある。さらに芳香植物療法で使用される植物精油を元にした香り成分は、食品・化粧品・日用品など形を変えて生活に密着した存在となっている。その一方で、香りの使用基準が明確でないために、過度な香りによって体調を悪化させるといった例も数多く報告されてきている。香りが生体に及ぼす影響を科学的に解明する必要がある。

香りに関する研究は広い分野で応用が可能であることから、分析機器の発達に伴い化学成分の分析や合成研究の分野においてめざましい発展をとげている。その一方で、香りの薬理作用に関する研究はほとんど進んでいない。その理由として以下の3点が考えられる。

香りは嗅覚で作用するため、薬理作用を考える必要は無いとする考えが存在している。

吸入による投与経路が不明瞭であるため、薬理作用の研究の対象になりにくい。

香りが植物精油などの混合物の場合、対象とする化合物が明確でないため科学的な研究の対象になりにくい。

香りは、嗅覚受容体を介した神経学的伝達による経路と、肺や鼻腔粘膜を通して成分が直接脳内へ移行する薬物学的伝達による経路によって作用すると考えられる。近年の我々の研究においても、吸入投与によって香り成分であるモノテルペンの α -ピネン、 p -シメン、1,8-シネオール、リモネンが脳内へ確実に移行することをマウスを使用した動物実験で明らかにしている。その一方で、モノテルペンアルコールであるリナロールやセスキテルペンアルコールの α -サンタロール自体を脳内から検出することができていない。その理由として、移行する分量が微量であることと代謝物の関与が示唆される。

本課題では、芳香植物療法の使用基準作成のための科学的な基礎データの取得を目的

として、植物精油とその成分（代謝物）の吸入投与による脳内への移行性（残存性）と発現する効果との関係を明らかにする。

2. 研究の目的

心や脳に障害を有する精神疾患（不安障害など）の患者が近年増加している。そこで、人々が植物精油を使用する芳香植物療法（アロマセラピー）を未病の段階で効果的に利用することができれば、精神疾患の患者数を減らすことも十分可能と考える。しかし最近では、芳香植物療法の使用基準が明確でないために、過度な香りによって体調を悪化させるといった例も数多く報告されてきている。早急な芳香植物療法の科学的な使用基準の作成が必要である。本課題では、芳香植物療法の使用基準作成のための科学的な基礎データの取得を目的とする。

3. 研究の方法

芳香植物療法の使用基準作成のための科学的な基礎データの取得を目的として、マウスを使用した行動薬理試験と脳内からの植物精油成分・代謝物の分析を組み合わせて研究を行う。それにより芳香植物療法の基礎データが得られると考える。今回の研究のポイントは、脳内へ移行した成分と抗不安様作用との関係を明らかにするために、植物精油を吸入させてから直後と時間経過後に行動薬理試験と成分・代謝物の分析を行うことである。脳内から検出される植物精油成分・代謝物の量と抗不安様作用との間に相関関係が認められれば、効果の発現に必要な植物精油成分量の予測が可能になると考える。

4. 研究成果

1) 「白檀の香り成分の α -サンタロールは24時間持続性の鎮静作用を示す」

先行研究において、白檀の香りは24時間持続性の抗不安様作用を示すことが明らかとしている。そこで、本研究では、白檀の香りに約50%含まれている $(+)\alpha$ - α -サンタロールを用いて、その情動に及ぼす影響について検討を行った。

実験後方としては、マウスを1週間の単独飼育後に以下の操作を行った。

$(+)\alpha$ - α -サンタロール (2 μ L/L air) あるいは水を吸入投与、 $(+)\alpha$ - α -サンタロール (2 μ L/L air) あるいは水を吸入投与後に24時間の水浸ストレス、 $(+)\alpha$ - α -サンタロール (0.03 mL/kg) あるいは水を腹腔内投与、 $(+)\alpha$ - α -サンタロール (0.03 mL/kg) あるいは水を腹腔内投与後に24時間の水浸ストレス。その後、高架式十字迷路試験における不安関連行動評価を行った。

その結果、 $(+)\alpha$ - α -サンタロールのどの条件においても抗不安様作用の傾向は認められたものの、有意な変化は認められなかった。しかし、 $(+)\alpha$ - α -サンタロールの腹腔内投与の後の高架式十字迷路試験

において、 $(+)\alpha$ - α -サンタロール (0.03 mL/kg)

は有意な総移動距離の減少が認められた。さらに、(+)- α -サンタロール(0.03 mL/kg)の腹腔内投与直後の脳内の分析を行ったところ、 $2.6 \pm 0.4 \mu\text{g/g tissue}$ の濃度で検出することができた。

以上のことから、(+)- α -サンタロールは脳内に移行することで鎮静作用を示すと考えられる。さらに、白檀の香りの抗不安様作用は、(+)- α -サンタロール以外の(-)- α -サンタロールなど他の成分の関与が示唆される。

2) 「ヒノキ精油の主要な成分である α -ピネンは吸入により脳の各領域へ移行する」

植物精油の成分は吸入により脳内に移行する。しかし、脳内のどの部位に移行するのかが明らかになっていなかった。そこで、ヒノキ精油を吸入後にその主要な成分である α -ピネンが脳のどの領域に移行しているのかを明らかにする目的で研究を行った。脳は、嗅球、前頭皮質、線条体側の皮質、海馬側の皮質、線条体、中隔、海馬、視床、視床下部、中脳、小脳、延髄に分画した。分析は GC-MS を用いて行った。

その結果、ヒノキ精油吸入により、 α -ピネンは脳の各領域に一樣に分布していることが明らかとなった。その一方で、線条体と海馬では、吸入濃度変化に鈍感であることが示された。

以上のことから、植物精油は、吸入により、その成分が脳内に一樣に分布することでその効果を発現すると考えられる。

3) 「タイムリナロール精油の抗疲労作用は脳での抗炎症作用による」

植物精油のタイム精油は抗疲労作用があると言われている。しかし、その科学的な根拠は明らかになっていない。今回、poly I:C 投与により作成した疲労モデルマウスを用いて、タイム精油の抗疲労作用について科学的な検証を行った。使用したのはタイムリナロール精油である。抗疲労作用の測定指標としては、自発運動での回転車の回転数により行った。

その結果、タイムリナロール精油は、 $1 \mu\text{L/L air}$ 、 $2 \mu\text{L/L air}$ 、 $4 \mu\text{L/L air}$ で濃度依存的に抗疲労作用を示した。さらにその効果は、炎症性サイトカインである IL-6 mRNA 発現量を有意に抑制した。さらに、タイムリナロール精油の主要な成分であるリナロールとテルピネン-4-オールを脳内から検出できた。

以上の結果から、タイムリナロール精油は吸入により脳内に成分が移行し、抗炎症作用を示すことで抗疲労作用を示したと考えられる。

4) 「植物精油の揮発性成分は化合物の種類により脳内への移行性が異なる」

植物精油は数百から数千の化合物から構成されている混合物である。それらの化合物は、分子量や官能基の違いなどから物理的、化学

的特性が異なることは知られている。しかし、その一方で、植物精油を吸入した際の成分の脳内移行性については不明な部分が数多く残っている。今回、植物精油の中で特徴的な針葉樹の精油、柑橘類の精油、ラベンダー精油、ユーカリ精油の主要な成分である α -ピネン、リモネン、リナロール、1,8-シネオールを用いて、吸入投与による脳内移行性についてマウスを使用して検討を行った。

その結果、リモネンを基準に考えると、 α -ピネンは比較的すぐに脳内に移行することが明らかとなった。リナロールは脳内への移行性が低いことが明らかとなった。1,8-シネオールは脳内へ移行した成分の代謝が遅いこと、腹腔内投与などではさらに脳内濃度が増加することが明らかとなった。

植物精油を実際に用いるときには、これら化合物の特性を踏まえた上で使用することが望ましい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

1) Satou T., Hayakawa M., Kasuya H., Masuo Y., Koike K., Mouse brain concentrations of α -pinene, limonene, linalool, and 1,8-cineole following inhalation. *Flavour and Fragrance Journal* 32(2) 2017, 36-39. 査読あり. DOI: 10.1002/ffj.3342.

2) Hayakawa M., Satou T., Koike K., Masuo Y., Koike K., Anti-fatigue activity of essential oil from thyme (linalool chemotype) in the polyriboinosinic: polyribocytidylic acid-induced brain fatigue mouse. *Flavour and Fragrance Journal* 31(5) 2016, 395-399. 査読あり. DOI: 10.1002/ffj.3328.

3) Kasuya H., Iida S., Ono K., Satou T., Koike K., Intracerebral Distribution of α -Pinene and the Anxiolytic-like Effect in Mice Following Inhaled Administration of Essential Oil from *Chamaecyparis obtusa*. *Natural Product Communications* 10(8) 2015, 1479-1482. 査読あり. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26434146>

4) Satou T., Ogawa Y., Koike K., Relationship Between Emotional Behavior in Mice and the Concentration of (+)- α -Santalol in the Brain. *Phytotherapy Research*. 29(8) 2015, 1246-1250. 査読あり. DOI: 10.1002/ptr.5372

〔学会発表〕(計 6件)

1) 佐藤忠章, 早川真子, 後藤祐実, 増尾好則、小池一男. 植物精油吸入がもたらす抗不安様作用は疲労やストレスで増強される. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 26 日, 仙台国際センター (宮城県仙台市).

2) 佐藤忠章, 早川真子, 粕谷ひかる, 増尾好則, 小池一男. モノテルペンのマウス脳内移行性と抗不安様作用. 日本生薬学会第 63 回年会, 2016 年 9 月 25 日, 富山国際会議場 (富山県富山市).

3) 早川真子, 佐藤忠章, 小池一男, 増尾好則. Relationship between brain-fatigue and aromatherapy. 第 39 回 日本神経科学大会, 2016 年 7 月 21 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

4) 佐藤忠章, 小池一男. 植物精油成分のマウス脳内への移行性と抗不安様作用との関係. 日本ハーブ療法研究会 第 3 回学術集会, 2015 年 12 月 12 日, 東京農業大学 (東京都世田谷区).

5) Tadaaki Satou, Hikaru Kasuya, Sayuka Iida, Kurumi Ono, Kazuo Koike. Intracerebral distribution of α -pinene and the anxiolytic-like effect in mice following inhaled administration of essential oil from *Chamaecyparis obtusa*. 9th Joint Seminar on Biomedical Sciences 2015, 2015 年 11 月 4 日, Chiang Mai (Thailand).

6) Tadaaki Satou, Yuko Ogawa, Kazuo Koike. Relationship Between Emotional Behavior in Mice and the Concentration of (+)- α -Santalol in the Brain. INAUGURAL SYMPOSIUM PHYTOCHEMICAL SOCIETY OF ASIA (PSA) 2015 2015 年 9 月 1 日, Tokushima Bunri University (Tokushima, Tokushima).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 忠章 (SATOU, Tadaaki)

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号: 80287549