

令和 2 年 5 月 1 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01871

研究課題名(和文) 植物精油の吸入投与がアルツハイマー型認知症に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effect of inhaled administration of essential oil on Alzheimer's disease

研究代表者

佐藤 忠章 (Satou, Tadaaki)

国際医療福祉大学・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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：アロマセラピーの一部である植物精油の吸入投与がアルツハイマー型認知症に及ぼす影響を科学的に解明することを目的として研究を行った。
スコポラミン誘発アルツハイマー型認知症モデルマウスを作製し、植物精油の吸入投与における影響を検討したところ、ローズマリー精油(4 $\mu\text{L}/\text{L air}$)などに認知機能改善効果が認められた。さらに、混合植物精油の影響を検討したところ、ラベンダー精油とローズマリー精油の混合精油(5、5 $\mu\text{L}/\text{L air}$)に有意な認知機能改善効果が認められた。植物精油成分が脳内から検出されたことから、これらの効果は植物精油成分の脳内移行によるものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アロマセラピーにおける植物精油の吸入投与が、認知機能改善効果を示すことを動物実験により明らかにしたことは、アロマセラピーの効果の科学的解明に向けた大きな前進である。さらに、有効な治療方法が確立されていないアルツハイマー型認知症に対して、非常に手軽な植物精油の吸入投与が効果を示したことは意義のあるものとする。
今回の結果は動物実験の結果であるので、ヒトに直接応用することはできない。しかし、動物実験のためプラセボ効果は存在しないことから、今後対応する臨床研究の結果と合わせて評価することで、アロマセラピーについての信頼性の高いデータとなると考える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to elucidate the effects of inhalation of essential oil, a part of aromatherapy, on Alzheimer's disease.

Scopolamine-induced Alzheimer-type dementia model mice were prepared, and the effects of essential oils on inhaled administration were examined. Rosemary essential oil (4 $\mu\text{L}/\text{L air}$) and others showed an improvement in cognitive function. Furthermore, when the effect of the mixed essential oil was examined, a significant cognitive function improving effect was recognized in the mixed essential oil of lavender essential oil and rosemary essential oil (5, 5 $\mu\text{L}/\text{L air}$). Since essential oil components were detected in the brain, it is considered that these effects are due to the transfer of essential oil components into the brain.

研究分野：応用健康科学

キーワード：アロマセラピー 植物精油 アルツハイマー 認知症 吸入投与 脳内移行性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

植物精油は、アロマセラピーをはじめとして、洗剤やシャンプーなどの様々な日用品、そして公共施設における空間演出などの場面で用いられており、植物精油の香りに触れないで生活することは不可能なほど生活に密着して用いられている。しかしその使用の根拠となっているのは香りの持つイメージのみであり、科学的な根拠が乏しいのが現状である。そのことが、植物精油が医療機関において治療に積極的に利用できないでいることにもつながっていると考える。

香りの嗅覚を介した感覚に関する研究は近年急速に発展してきている。一種類の香り化合物を嗅ぐことで、嗅覚受容体のどの受容体に作用して、脳内のどの神経細胞に伝達され、それが脳内でどのような広がりを持っているのかが明らかになってきており、視覚や聴覚などの他の感覚器と同様に人工的に再現することができるのではないかという状況にまで研究が進んでいる。しかし、香りを嗅ぐという行為は嗅覚を刺激するだけではない。揮発性の化学成分が、鼻腔粘膜を介して、あるいは呼吸において肺胞における血液循環を介して脳をはじめとする全身に移行する。すなわち血液に移行した揮発性の低分子化合物は、容易に血液脳関門 (BBB) を通過することが可能である。これらの低分子化合物が容易に脳内に移行する経路は、これまでほとんど注目されていなかったが、私は植物精油やその化学成分を用いて、吸入投与による脳内移行性を明らかにし報告している。それと同時に、脳内に化合物が移行することで、抗不安作用や鎮静作用などの情動に影響を及ぼすことやストレス抑制作用のあることも明らかにしている。

一方、認知症に関する研究は、予防や治療、基礎研究や臨床研究など様々な角度から進められ、アルツハイマー型認知症の様々なモデル動物が作製され研究に用いられている。私も当初、マウス App 遺伝子のアミロイド 領域に遺伝子変異を挿入した理想的なノックインマウスを使用して研究を進める予定であったが、比較的簡便に作成できるスコポラミン誘発アルツハイマー型認知症モデルマウスを使用して検討することにした。

アルツハイマー型認知症は、症状が進行すればするほど回復が難しい病であることが明らかとなってきた。植物精油の吸入投与は、経口投与とは異なり日常生活において非常に容易に取り入れ易いことから、植物精油の吸入投与によるアルツハイマー型認知症に対する影響が科学的に解明されれば、予防として手軽に日常的に利用できるようになると考えられる。そして、植物精油は、アルツハイマー型認知症で苦しむ患者やその家族の負担の軽減に十分貢献できるものであると考えている。

2. 研究の目的

これから迎える超高齢化社会において、認知症の克服は最重要課題の一つであると言える。その中でも最も発症率の高いアルツハイマー型認知症の治療方法の発見は、最もインパクトのある社会貢献であると考えている。

現在、アルツハイマー型認知症の治療方法に関して様々な分野から研究が進められているが、まだ有効な治療方法は確立していない。今回の私の研究では、生活の多くの場面で用いられている植物精油の吸入投与がアルツハイマー型認知症に及ぼす影響について、モデルマウスを用いて科学的に解明することを目的とする。これにより、アルツハイマー型認知症の治療や予防に対して、植物精油の有効性が明らかになると考える。

3. 研究の方法

研究目的を達成するために、植物精油の化学成分分析、マウスを用いた in vivo 実験を中心に以下の順番で研究を行った。

アルツハイマー型認知症モデル動物の確立と行動薬理試験条件の有効性を検証。 行動薬理試験により抗認知症効果を示す植物精油を探索。 抗認知症効果を示した植物精油の GC による成分分析。 行動薬理試験により抗認知症効果を示す揮発性成分の特定。

なお、認知症モデルマウスとしては、スコポラミン誘発アルツハイマー型認知症モデルマウスを採用した。認知機能の評価は、行動薬理試験の Y 字迷路を採用し、ビデオ・トラッキング・ソフトウェア ANY-maze (室町機械) や SMART ソフトウェア (パイオリサーチセンター) を用いて解析を行った。

4. 研究成果

1) 「スコポラミン誘発アルツハイマー型認知症モデルマウスに対するローズマリー精油の短期記憶改善効果」

ICR 系雄性マウスに対してスコポラミン投与 (2 mg/kg i.p.) によりアルツハイマー型認知症モデルマウスを作製し、植物精油の効果を検討した。研究には一般的に記憶力を増強する作用があると言われているローズマリー (葉) 精油を対象とした。作製したモデルマウスに対して、ローズマリー精油の吸入投与 (4 µL/L air) を行ったところ、ネガティブコントロールの精製水と比較して、Y 字迷路試験において交替行動率に有意な増加が認められた。すなわち、ローズマリー精油の吸入投与には認知機能改善効果が考えられる。

さらに、吸入投与後のローズマリー精油成分の脳内移行性について検討したところ、 α -ピネン、 β -ピネン、1,8-シネオールが濃度依存的に検出された。

以上のことから、スコポラミン誘発アルツハイマー型認知症モデルマウスに対してローズマリー精油は認知機能改善効果を示し、その作用は脳内に移行した α -ピネン、 β -ピネン、1,8-シ

ネオールによるものと考えられた。

2)「スコポラミン誘発アルツハイマー型認知症モデルマウスに対するイランイラン精油の短期記憶改善効果」

C57BL/6 系雄性マウスに対してスコポラミン投与 (2 mg/kg i.p.) によりアルツハイマー型認知症モデルマウスを作製し、植物精油の効果を検討した。研究には一般的に鎮静作用があると言われているイランイラン (花) 精油を対象とした。作製したモデルマウスに対して、イランイラン精油の吸入投与 (5 μ L/L air) を行ったところ、ネガティブコントロールの精製水と比較して、Y 字迷路試験において交替行動率の増加傾向が認められた。すなわち、イランイラン花精油には認知機能の改善効果が示唆された。

さらに、イランイラン精油の主要成分の一つであるリナロールの効果発現の関与が示唆された。

3)「スコポラミン誘発アルツハイマー型認知症モデルマウスに対するリモネンの短期記憶改善効果」

C57BL/6 系雄性マウスに対してスコポラミン投与 (2 mg/kg i.p.) によりアルツハイマー型認知症モデルマウスを作製し、多くの植物精油成分として知られているリモネンの効果を検討した。作製したモデルマウスに対して、リモネンの吸入投与 (5 μ L/L air) を行ったところ、ネガティブコントロールの精製水と比較して、Y 字迷路試験において交替行動率の増加傾向が認められた。すなわち、リモネンの吸入投与は認知機能の改善効果が示唆された。

さらに、吸入投与後のリモネンの脳内移行性について検討したところ、5 μ L/L air の濃度においても明確な脳内移行性が確認された。

4)「スコポラミン誘発アルツハイマー型認知症モデルマウスに対するラベンダー精油とローズマリー精油の混合精油の短期記憶改善効果」

ICR 系雄性マウスに対してスコポラミン投与 (2 mg/kg i.p.) によりアルツハイマー型認知症モデルマウスを作製し、植物精油の混合による効果を検討した。ラベンダー (花) 精油、ローズマリー (葉) 精油、ペパーミント (葉) 精油について、それぞれ 3 種混合 (各 5 μ L/L air \times 3 種)、2 種混合 (各 5 μ L/L air \times 2 種) における短期記憶改善効果を検討した。その結果、全ての植物精油の組み合わせにおいて Y 字迷路における交替行動率の増加傾向が認められ、その中でも特にラベンダー精油とローズマリー精油の混合精油に有意な短期記憶の改善効果が認められた。すなわち、ラベンダー精油とローズマリー精油の混合精油には認知機能の改善効果が考えられた。

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tadaaki Satou, Yuki Hanashima, Iho Mizutani, Kazuo Koike	4. 巻 33(3)
2. 論文標題 The effect of inhalation of essential oil from Rosmarinus officinalis on scopolamine-induced Alzheimer's type dementia model mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Flavour and Fragrance Journal	6. 最初と最後の頁 230-234
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ffj.3435	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 花鳥裕希、水谷依浦、佐藤忠章、小池一男
2. 発表標題 ローズマリー精油吸入投与がアルツハイマー型認知症モデルマウスに及ぼす影響
3. 学会等名 日本生薬学会第64回年会（千葉）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satou, Tadaaki
2. 発表標題 The influence of two Lamiaceae essential oils on dementia-related symptoms in animal models
3. 学会等名 49th International Symposium on Essential Oils（国際学会）
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----