

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08652

研究課題名(和文) 進行再発乳癌に対する新規抗腫瘍アロマ療法の臨床応用に関する研究

研究課題名(英文) Novel anti tumor aromatherapy for advanced/recurrent breast cancer

研究代表者

長田 拓哉 (Nagata, Takuya)

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：40303242

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：癌細胞に細胞死を誘導する精油としてレモングラス、レモンマートル、リツエア、メリッサに着目して研究を行った。そしてこれらの精油の蒸散成分が乳癌細胞に対して強力な細胞死誘導効果を示すことを確認した。これらの精油はcitralを多く含有しており、蒸散したcitralには強い抗腫瘍効果が認められた。一方、citralは正常細胞に対しても強い細胞毒性を示したのに対して、レモンマートルの細胞毒性は軽微であった。以上よりレモンマートルは癌細胞に対する強い抗腫瘍効果と、正常細胞に対する弱い細胞毒性を示す事が明らかとなった。さらに担癌マウスを用いた動物実験において、レモンマートルの抗腫瘍効果が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人女性の部位別罹患率が第1位である乳癌は好発年齢が40歳から60歳代と若く、その対策は重要かつ緊急性を要する課題である。特に免疫染色でER/PgR/HER2が全て陰性となるトリプルネガティブ乳癌(TNBC)は、ホルモン療法が無効で再発しやすく予後不良である。本研究により、“香り(アロマ)”による癌治療と言う新しい研究成果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Research was conducted focusing on lemongrass, lemon myrtle, litsea, and melissa as essential oils that induce cell death in cancer cells. It was confirmed that the evaporated components of these essential oils exhibit a strong cell death-inducing effect on breast cancer cells. These essential oils contain a lot of citral, and evaporated citral was found to have a strong antitumor effect. Meanwhile, citral also exhibited strong cytotoxicity against normal cells, whereas lemon myrtle's cytotoxicity was slight. From the above, it became clear that lemon myrtle exhibits a strong antitumor effect against cancer cells and weak cytotoxicity against normal cells. Furthermore, in animal experiments using tumor-bearing mice, the antitumor effect of lemon myrtle was demonstrated.

研究分野：Oncology

キーワード：レモンマートル レモングラス リツエア メリッサ 抗腫瘍効果 エッセンシャルオイル

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

癌に対する周学的治療は、癌の再発を抑制し生命予後を延長する一方で、その治療が強い副作用を伴う場合があり、高齢の患者や他の疾患を合併している患者にとっては、治療の継続が困難になる危険性がある。そのため副作用が少なく、効果の高い治療法の開発が強く望まれている。そして植物由来の精油を用いた癌治療は、有望な方法の一つとして注目されている。

### 2. 研究の目的

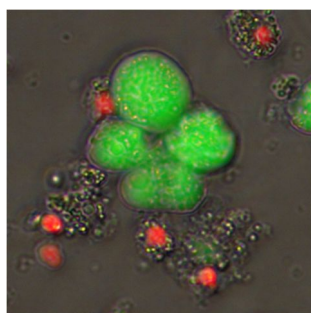
申請者らは、乳癌細胞に対するアロマオイル揮発成分の抗腫瘍効果について研究しており、有望な4つの精油とそれぞれに共通する抗腫瘍活性を持つ揮発成分を同定を目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

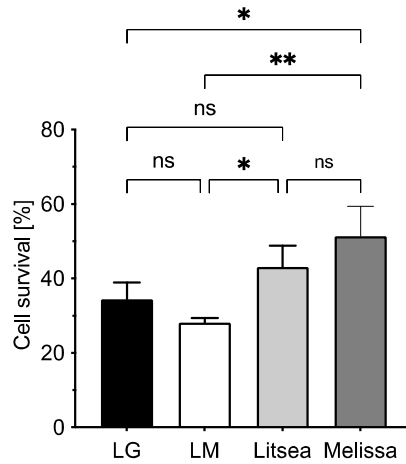
96well プレートで乳癌細胞を培養し、中心の well にのみ精油を滴下した。プレートを 37 度で 48 時間インキュベーションすることにより、アロマオイルの揮発成分が周囲の乳癌細胞増殖能に及ぼす影響について、MTT アッセイを用いて検討した。またガスクロマトグラフィを用いて、癌細胞に影響を及ぼし得る蒸散成分濃度について検討した。

### 4. 研究成果

20 種類の精油を用いて検討を行い、Lemon Myrtle, Lemongrass, Litsea, および Melissa の精油に強い抗腫瘍効果を認めた。これらの精油を 500 倍以上に希釈しても、精油周囲の乳癌細胞増殖を抑制した。これら4種類の精油の中では、Lemon Myrtle 精油の蒸散成分が最も強い効果を示した。

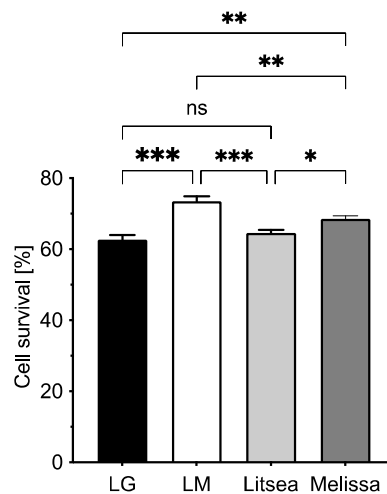


図：Lemon Myrtle による抗腫瘍効果（緑色：生細胞、赤色：死細胞（核））



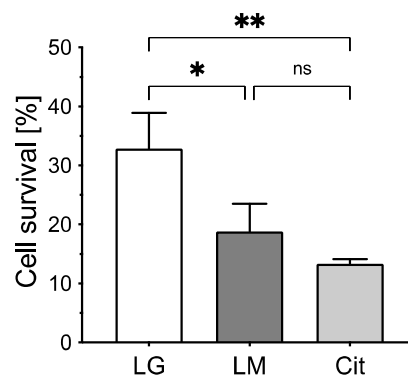
グラフ：各精油による癌細胞の増殖抑制効果（LG：Lemongrass、LM：Lemon Myrtle）

その一方で、Lemon Myrtle は正常人抹消血液中の有核細胞に対する細胞毒性は最も弱いものであった。



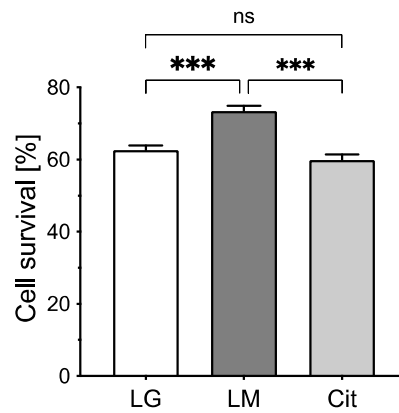
グラフ：各精油による正常細胞の増殖抑制効果（LG：Lemongrass、LM：Lemon Myrtle）

これらの精油に含まれる成分について比較検討した結果、いずれも Citral を非常に多く含んでいた。各精油から揮発した Citral の乳癌細胞に対する IC50 は 1.4ul/ml と低濃度であった。そして揮発した Citral は単独で強い増殖抑制作用と浸潤抑制作用を示した。



グラフ：Lemongrass、Lemon Myrtle と Citral における癌細胞増殖抑制効果の比較（Cit：Citral）

その一方で、Citral は正常細胞に対する細胞毒性が Lemon Myrtle よりも強かった。



グラフ：Lemongrass、Lemon Myrtle と Citral における正常細胞に対する細胞毒性の比較

## 5 . 結論

Lemon Myrtle, Lemongrass, Litsea, および Melissa の蒸散成分は、Citral により乳癌細胞の増殖を抑制すると考えられた。また、Citral 単独に比べて Lemon Myrtle は正常細胞に対する細胞毒性が低かった。

今後の研究課題として Citral による高腫瘍メカニズムの解明を行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nagata T, Kanamori M, Sekine S, Arai M, Moriyama M, Fujii T	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical study of modulated electro-hyperthermia for advanced metastatic breast cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol	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） 10.3892/mco.2021.2265	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 長田拓哉, 岡本康, 渡邊学, 斉田芳久	4. 巻 46
2. 論文標題 HER2 fishとゲノム診断の結果を考慮してOptimal Treatmentを施行した再発乳癌の1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本外科系連合会雑誌	6. 最初と最後の頁 639-643
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 Nagata T, Satou T, Hayashi S, Satyal P, Watanabe M, Riggs B, Saida Y	4. 巻 24
2. 論文標題 Citral in lemon myrtle, lemongrass, litsea, and melissa essential oils suppress the growth and invasion of breast cancer cells.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 BMC Complement Med Ther.	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） 10.1186/s12906-024-04511-4.	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 該当する
1. 著者名 長田拓哉	4. 巻 55
2. 論文標題 アスナロ精油の抗腫瘍効果に関する研究	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 におい・かおり環境学会誌	6. 最初と最後の頁 14-19
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11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 T. Nagata, Y. Okamoto, A. Sasaki, Y. Oka, M. Watanabe, Y. Saida.
2. 発表標題 Detection of CTC from breast cancer patients with anti-TROP2 antibody.
3. 学会等名 49th world congress of the international society of surgery ISS/SIC. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuya Nagata, Prabodh Satyal, Brannick Riggs.
2. 発表標題 Citral in lemon myrtle, lemongrass, litsea, and melissa essential oils suppress the growth and invasion of breast cancer cells.
3. 学会等名 Essential oil research symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田拓哉、岡本康、岡 由希、渡邊学、斉田芳久
2. 発表標題 乳癌治療における新しいバイオマーカーとしてのCTCの有用性. 第54回制癌剤適応研究会
3. 学会等名 第54回制癌剤適応研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田拓哉、岡本康、渡邊学、斉田芳久
2. 発表標題 Trop2抗体を用いた乳癌CTC研究.
3. 学会等名 第122回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田拓哉、佐々木彩、岡本康
2. 発表標題 HER2 fishとゲノム診断結果が乖離した症例に関する考察.
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田拓哉、渡邊学、佐々木彩、岡本康、斉田芳久
2. 発表標題 肝門部リンパ節転移再発を来した乳癌の一例
3. 学会等名 第32回日本消化器癌発生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長田拓哉、岡本康、岡 由希、渡邊学、斉田芳久
2. 発表標題 乳癌治療における新しいバイオマーカーとしてのCTCの有用性
3. 学会等名 第54回制癌剤適応研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長田拓哉、佐々木彩、岡由希、岡本康、渡邊学、斉田芳久
2. 発表標題 アロマオイルの香り成分による乳癌コントロールの研究
3. 学会等名 第123回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田拓哉, 渡邊学, 斉田芳久
2. 発表標題 アスナロ中に存在するツヨブセンの蒸散成分は乳癌細胞の増殖転移を抑制する
3. 学会等名 第82回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田拓哉, 今井よい, 武藤光彦, 渡邊学, 斉田芳久
2. 発表標題 アロマオイルの香りによる乳癌治療の研究
3. 学会等名 第85回日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長田拓哉, 岡由希, 佐藤二郎, 渡邊学, 斉田芳久
2. 発表標題 香り成分を用いた乳癌治療のための基礎研究
3. 学会等名 第124回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 鍋谷圭宏、小林美奈子、海気勇氣、大毛宏喜、福島亮治、谷口英喜、石井良昌、菅田友紀、波田野典子、山中英治、海堀昌樹、大村健二、池田正孝、宗智亮、幸部吉郎、中田孝明、首藤潔彦、幸田圭史、大平学、長田拓哉他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本医事新報社	5. 総ページ数 205
3. 書名 研修医・他職種チームのための周術期管理マニュアル、第二章 各論、乳腺外科、	



1. 著者名 青山高、青山徹、天野良亮、荒金英樹、飯島正平、飯田洋也、池松禎人、石井要、石井良昌、石橋生哉、井田智、伊藤明彦、犬飼道雄、茨城あづさ、井山諭、岩崎日香、岩瀬和裕、白井正信、内田信之、長田拓哉他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 440
3. 書名 日本臨床栄養代謝学会、JSPENコンセンサスブック 1 がん、総論 1 0 乳がん、日本臨床栄養代謝学会 (JSPEN) 編	

〔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
研究分担者	田中 京子 (Tanaka Kyoko) (10286536)	東邦大学・医学部・教授  (32661)	
研究分担者	岡本 康 (Okamoto Yasushi) (80213990)	東邦大学・医学部・臨床教授  (32661)	

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
---------	---------