

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 1 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590299

研究課題名(和文)慢性ストレスとアトピー性皮膚炎：香料吸入の予防・治療効果とその機序に関する研究

研究課題名(英文)Chronic stress and atopic dermatitis:Research on preventive and therapeutic effects of odorant and its mechanism

研究代表者

渡邊 達生(WATANABE, TATSUO)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：60182929

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、アトピー性皮膚炎モデルマウスに緑の香りがかがせ、香りの予防・治療効果を検討した。その結果、香りにアトピー性皮膚炎の予防・治癒効果は認められなかった。さらにアトピー性皮膚炎患者へのバラの香りの治癒効果を検討した。香りを嗅がなかった患者と比較して、香りを嗅いだ患者では角質水分量が有意に増加した。本研究の結果から、バラの香りにはヒトのアトピー性皮膚炎に対する治療効果があることが分かった。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether inhalation of green odor or rose odor cures and/or prevents the atopic dermatitis (AD) induced in mice and human. The green odor had no effect on the AD in mice. On the other hand, the AD patient inhaling the rose odor had more skin hydration than those without the odor. The present results suggest that rose odor has a therapeutic effect on AD in human.

研究分野：環境生理学

キーワード：アトピー性皮膚炎 香料 ストレス 皮膚バリア

1. 研究開始当初の背景

ストレスとアトピー性皮膚炎の関連が想定されている。たとえば、慢性ストレスを負荷するだけでモデル動物にアトピー性皮膚炎が起こることが最近示された。さらに、精神的ストレスはアトピー性皮膚炎の症状を悪化させることが知られている。すなわち、ストレスはアトピー性皮膚炎の発症や悪化に大きく関わっている。

一方、アトピー性皮膚炎の患者は、表皮の角層の異常のため皮膚の乾燥と皮膚バリア障害を呈する。この皮膚バリア障害がアトピー性皮膚炎の原因と考えられている。具体的には、バリア障害のためにアレルゲンが進入し皮膚のランゲルハウス細胞に補足される。ランゲルハウス細胞はヘルパーT細胞にその情報を伝えて、その結果B細胞がIgE抗体を産生する。IgE抗体は肥満細胞を刺激する。この肥満細胞からヒスタミンが遊離され、好酸球が集積するものと解されている。その結果、患者は通常、血中好酸球・IgE抗体増加を示す。

ラットに慢性ストレスを負荷すると皮膚バリア障害が起こる。このバリア障害に、グルココルチコイドが関与すると考えられている。近年私たちは、慢性ストレスによるラットの皮膚バリア障害が、視床下部-下垂体-副腎系抑制作用をもつ緑の香り(青葉アルコール/青葉アルデヒド)により防止される事実を発見した。したがって、慢性ストレスを負荷されたモデル動物に緑の香りを始めとする鎮静系の香料を嗅がせると視床下部-下垂体-副腎系の抑制を介して皮膚バリア障害が防止され、慢性ストレスによるアトピー性皮膚炎発症が予防できる可能性が想定される。あるいは、モデル動物やヒトで、できあがったアトピー性皮膚炎が治癒できるかもしれない。しかし、未だこれらの可能性については検討がなされていない。

2. 研究の目的

本研究では、慢性ストレス負荷マウスが香料を嗅ぐことにより、アトピー性皮膚炎が治癒・予防できるか否かの解明を第1の目的とした。精神的ストレスとして、Water avoidance stressを負荷した。さらに第2の目的として、マウスの背部皮膚にピクリルクロライドを塗布してアトピー性皮膚炎を発症させ、この皮膚炎が香料により治癒・予防できるか否かを検討した。第3の目的は、アトピー性皮膚炎患者への香りの治療効果とその機序の究明である。

3. 研究の方法

(1) 緑の香りのアトピー性皮膚炎に対する予防・治癒効果

Water avoidance stressによるアトピー性皮膚炎

NC/Nga マウスに、Water avoidance stressを負荷した。具体的には、60 x 58 cmのプールの中央に高さ11 cm、直径7 cmのプラットフォームを配置した。プラットフォームの1 cm下まで水をプールに入れた。プラットフォームの上にマウスを60分放置した(Water avoidance stress)。1日1回のストレスを、週5回、計10週間負荷した。

毎日、ストレス後に、0.03%の緑の香り(0.2 ml)やそのvehicleを浸した綿球をマウスに嗅がせた。最終日にビデオ撮影+角質水分量測定+経皮水分蒸散量(TEWL)測定+採血+皮膚のサンプリングを行った(予防効果の検討)。しかし後述するようにこのストレスでアトピー性皮膚炎は発症しなかった。従って治癒効果についての実験は行わなかった。

ピクリルクロライド塗布によるアトピー性皮膚炎

NC/Nga マウスの背部皮膚にピクリルクロライドを1週間に1回、5週間塗布した。実験開始から5週間、マウスに緑の香りやそのvehicleを嗅がせた。最終日にビデオ撮影+角質水分量測定+経皮水分蒸散量(TEWL)測定+採血+皮膚のサンプリングを行った(予防効果の検討)。

NC/Nga マウスの背部皮膚にピクリルクロライドを1週間に1回、10週間塗布した。5週目から10週目にかけて、マウスに緑の香りやそのvehicleを嗅がせた。最終日にビデオ撮影+角質水分量測定+経皮水分蒸散量(TEWL)測定+採血+皮膚のサンプリングを行った(治癒効果の検討)。

(2) バラの香りのアトピー性皮膚炎患者に対する治癒効果

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎重症度分類において軽症～重症のアトピー性皮膚炎と診断され、本研究の説明を行い、文書による明確な同意が得られた18歳以上の者を被験者とした。アトピー性皮膚炎患者の皮膚のバリア機能の障害に対するローズ精油(Rosa albaより抽出された精油)の吸入による治療効果を検討した。吸入群、非吸入群に分け、以下の方法で試験を行った。

吸入群は、1%に希釈したローズ精油を試香紙(75 x 32 mm)に1滴滴下し、衣服の襟に付帯し、入浴時・就寝時を除き、9時から21時の間、12時間着用した。ローズ精油は1日2回、9時、15時に1滴ずつ滴下した。非吸入群は、無臭の基剤であるトリエチルシトレートを試香紙につけ、同様の方法で衣服の襟に付帯した。28日間の香り物質提示の前後で、角質水分量測定+採血を行った(治癒効果の検討)。

4. 研究成果

(1) 緑の香りのアトピー性皮膚炎に対する
予防・治癒効果

Water avoidance stress によるアトピー
性皮膚炎

慢性ストレスをアトピー性皮膚炎モデル
マウスに負荷すると、アトピー性皮膚炎が発
症すると報告されている。この先行研究と同
じ条件で Water avoidance stress を負荷し
たが、モデルマウスにアトピー性皮膚炎が発
症しなかった。そこで、拘束ストレスや隔離
ストレスなど複数の別のストレスを試した
が同様の結果であった。従って、慢性スト
レスによる皮膚炎に対する香りの効果の検討
はできなかった。

ピクリルクロライド塗布によるアト
ピー性皮膚炎

ピクリルクロライド塗布によりアトピー
性皮膚炎が発症した。しかし皮膚炎マウスの
皮膚症状、ひっかき行動の増加、経皮水分損
失量の増加、角質水分量の減少、血漿 IgE 濃
度の増加および皮膚肥満細胞数と好酸球数
増加に対して緑の香りは予防・治癒効果を及
ぼさなかった。香りの作用機序が主としてス
トレス緩和であるので、薬物による皮膚炎が
香りで緩和されなかったものと推察される。

(2) バラの香りのアトピー性皮膚炎患者に
対する治癒効果

角質水分量

28 日間バラの香りをかがせた後の肘窩と
膝窩の角質水分量の結果を図 1 に示す。
Vehicle (溶解液) 提示後の角質水分量と比
較して、バラの香り群では有意に多い角質水
分量を呈した(図 1)。すなわち、バラの香り
にはアトピー性皮膚炎に対する治癒効果が
ある可能性が想定される。

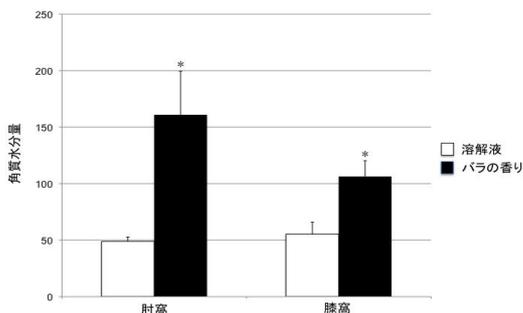


図 1

血液中の各パラメーター

28 日間バラの香りをかがせた後に採血を
して、血漿コルチゾール濃度、TARC 濃度、
LDH、好酸球数、IgE 濃度を測定した。全ての
パラメーターにおいて、香り群と Vehicle 群
に有意な差が認められなかった。すなわち、

血液に存在する角質水分量以外のアトピー
性皮膚炎の指標は香りに影響されないと推
察される。

バラの香りは角質水分量の増加のみを起
こしたので、香りの皮膚への直接作用の可
能性が想定される。

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 5 件)

Koba, S., Hisatome, I. and Watanabe, T.
Central command dysfunction in rats
with heart failure is mediated by brain
oxidative stress and normalised by
exercise training. Journal of
Physiology (London) 592:3917-3931,
2014 (査読有り)
DOI:10.1113/jphysiol.2014.272377

Miyoshi, M. and Watanabe T. Running
training attenuates blood pressure and
norepinephrine responses to
immobilization stress in spontaneously
hypertensive rats. The Journal of
Physical Fitness and Sports Medicine
2(3):365-372, 2013 (査読有り)
DOI: 10.7600/jpfsm.2.365

Koba, S., Watanabe, R., Kano, N. and
Watanabe, T. Oxidative stress
exaggerates skeletal muscle
contraction-evoked reflex
sympathoexcitation in rats with
hypertension induced by angiotensin II.
American Journal of Physiology
304(1):H142-H153, 2013 (査読有り)
DOI: 10.1152/ajpheart.00423.2012

Fukada, M., Kano, E., Miyoshi, M.,
Komaki, R. and Watanabe, T. Effect of
"rose essential oil" inhalation on
stress-induced skin-barrier disruption
in rats and humans. Chemical Senses
37:347-356, 2012 (査読有り)
DOI: 10.1093/chemse/bjr108

Koba, S., Yoshinaga, K., Fujita, S.,
Miyoshi, M. and Watanabe, T. Exercise
pressor reflex function in female rats
fluctuates with the estrous cycle.
Journal of Applied Physiology
113(5):719-726, 2012 (査読有り)

DOI:10.1152/jappphysiol.00396.2012

〔学会発表〕(計8件)

渡邊達生、小川修史、領家 和男
ストレスによる甘味・うま味受容体発現抑制の機序～グルココルチコイドの関与について～
第92回日本生理学会大会
2015.3.23. 神戸国際会議場 (神戸市)

木場智史、井上 峻、渡邊達生
ホワイトノイズ音暴露時のラット心拍数調節における中脳中心灰白質の役割
第66回日本生理学会中国四国地方会
2014.11.2. 情報通信交流館 e-とびあ・かがわ (高松市)

木場智史、久留 一郎、渡邊達生
心不全ラットにおける恐怖時徐脈応答の異常
第91回日本生理学会大会
2014.3.17. 鹿児島大学 郡元キャンパス (鹿児島市)

小川修史、渡邊達生
ストレスによるうま味受容体発現抑制の機序：グルココルチコイドの関与について
第18回うま味研究助成成果発表会
2013.12.20. オフィス東京 会議室 (東京都)

弓岡英里、深田美香、渡邊達生
バラの香りを吸入するとストレスによる皮膚バリア障害が抑制される～ラットとヒトを用いた研究～
第90回日本生理学会大会
2013.3.27. タワーホール船堀 (東京都)

木場智史、井上裕美子、久留 一郎、渡邊達生
心筋梗塞ラットの運動トレーニングは中枢性交感神経賦活応答を抑制する
第64回日本生理学会中国四国地方会
2012.10.28. 高知市文化プラザ「かるぼーと」小ホール (高知市)

渡邊達生
うつ病に対する緑の香りの予防・治療効果について ～ラットを用いた検討～
第89回日本生理学会大会
2012.3.29.
長野県松本文化会館 (松本市)

木場智史、井上裕美子、久留 一郎、渡邊達生
心不全ラット延髄中の活性酸素は中枢性交感神経賦活を過剰に増幅する
第89回日本生理学会大会

2012.3.29.
長野県松本文化会館 (松本市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.med.tottori-u.ac.jp/intgphys/6005.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
渡邊 達生 (WATANABE Tatsuo)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：60182929

(2) 研究分担者
三好 美智夫 (MIYOSHI Michio)
鳥取大学・医学部・助教
研究者番号：20093627

木場 智史 (KOBA Satoshi)
鳥取大学・医学部・講師
研究者番号：40565743

梅北 善久 (UMEKITA Yoshihisa)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：80244226

(3) 連携研究者
山田 七子 (YAMADA Nanako)
鳥取大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：10304213