

京都大学	博士 (薬学)	氏名	Joan Manjuh Tankam
論文題目	<b>Pharmaceutical Potentials of Selected Aromatic Spices: Pharmacological and Phytochemical Evaluation of Cinnamon (<i>Cinnamomum cassia</i>), West African Black Pepper (<i>Piper guineense</i>) and Tree Basil (<i>Ocimum gratissimum</i>)</b> (香辛料の薬物様作用:3種の香辛料、桂皮、西アフリカ黒胡椒および木性バジルの薬理的、植物化学的評価)		
<p>健康増進や疾病予防を目的としたセルフメディケーション、補完代替医療また、漢方をはじめとする伝統医学による治療では、植物性素材が多く用いられています。日本では生薬は医薬品として取り扱われますが、生薬の中には、桂皮(シナモン)や薄荷(ミント)など、効果効能をうたわなければ香辛料(食品)やいわゆるハーブとして取り扱うことができるものも多くあります。近代医薬品の入手が容易ではない地域などでは身近な、入手し易い素材で疾病予防やプライマリーケアができることは望ましいことであり、香辛料やハーブにその可能性が期待されます。本研究では、カメルーンの台所でよく見かける香辛料およびハーブのうち3種をとりあげ、それぞれ薬理作用を評価しました。すなわち、(1)桂皮入り食餌の継続投与による胃潰瘍予防活性、(2)西アフリカ黒胡椒精油の吸入投与によるマウスの鎮静活性および抗不安活性、(3)木性バジル精油の吸入投与によるマウスの鎮静活性、抗不安活性および抗鬱活性、について検討しました。その結果、これらの香辛料は胃潰瘍の予防や、軽い不安、鬱を解消するために用いることが期待できることが明らかになりました。</p>			
<p><b>Introduction</b></p> <p>Phytomedicine is one of the most reliable means for health benefits in different systems of traditional medicine, including Kampo, Ayurveda, Chinese and African Traditional medicines. According to the World Health Organization (WHO) 80% of the world population relies on traditional medicine, mainly herbs. Compounds and extracts derived from plants are the basis of <math>\geq 30\%</math> of modern drugs, and herbal medicine remains a promising alternative treatment for many diseases. Over the last decade, there has been a revival of interest in the use of phytomedicines all over the world, particularly for preventive measures. Nutraceuticals, defined as “foodstuffs that provides health or medical benefits in addition to their basic nutritional values” would be a sort of phytomedicine that is quite familiar in daily life. Spices or culinary herbs are often found useful for treating some common diseases and wounds in their traditional usage, and they offer potential as nutraceuticals. Cinnamon, West African black pepper and tree basil which are common Cameroonian kitchen spices were investigated for their potency as nutraceuticals and discussed for pharmaceutical development.</p>			
<p><b>Chapter 1: Regular ingestion of cinnamon (<i>Cinnamomum cassia</i>) showed gastroprotective effects in mice.</b> The gastroprotective effects of a cinnamon diet using different gastric ulcer mouse models were investigated. Dose dependency and the effective dose period of administration of the cinnamon-containing diet were studied using the water immersion stress gastric ulcer model. Cinnamon diet significantly</p>			

exhibited protective effects against ulceration by stress, ethanol, HCl and oral administration of aspirin, but not against ulceration by oral administration of indomethacin or subcutaneous administration of indomethacin or aspirin. The diet conferred protection against gastric ulcers at an effective concentration of 100 mg cinnamon powder per gram of food after administration for four weeks. It was shown that the cinnamon diet increased the thickness of mouse gastric mucosa. This finding indicated that one of the mechanisms by which regular ingestion of cinnamon powder offered protection against gastric ulcers was a cytoprotective mechanism.

## **Chapter 2: Behavioral effects of inhaled essential oils from two spices from Cameroon**

**Section 1: Inhalation of the essential oil of West African black pepper (*Piper guineense*) showed sedative and anxiolytic-like effects in mice.** The pharmacological potential of West African black pepper (*Piper guineense*) essential oil was investigated in mice via inhalation administration, and the active compounds were identified. An open field test and light/dark transition test were used to evaluate the sedative and anxiolytic activities of this essential oil, respectively. West African black pepper's essential oil showed significant sedative activity at an effective dose of  $4.0 \times 10^{-5}$  mg per cage compared to the control group. It also showed potent anxiolytic effect at a dose of  $4.0 \times 10^{-6}$  mg per cage. Two main compounds of West African black pepper oil, linalool (41.8%) and 3,5-dimethoxytoluene (10.9%) were shown to play a major role in the sedative activity of the oil. This study indicated that inhalation of West African black pepper oil might induce a mild tranquilizing effect.

**Section 2: Sedative, motor coordination, anxiolytic and antidepressant-like effects of inhalation of the essential oil of tree basil (*Ocimum gratissimum*) in mice.** The behavioral effects of inhalation of the essential oil of tree basil (*Ocimum gratissimum*) were investigated. The open field test, rota-rod test, light/dark box test and tail suspension test were used to assess the sedative, motor coordination, anxiolytic-like, and antidepressant-like effects respectively, in mice. Phytochemical analyses using GC and GC/MS revealed thymol (68%) as main compound of tree basil oil. Inhalation of the oil showed potent sedative, anxiolytic and antidepressant-like effects, and did not cause any deleterious effects on motor coordination in mice. Furthermore, compared to thymol, the oil showed a greater potency and a wider therapeutic window. This suggested that a synergistic action of the constituents of tree basil oil might account for its activity.

In summary, a series of studies demonstrated that spices and herbs have pharmaceutical potential and their exploitation could be beneficial in preventive, alternative and complementary therapies for some common diseases or disorders such as gastric ulcer, anxiety and depression.

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

近代医薬品の入手が容易ではない地域などでは、身近で入手しやすい素材で疾病予防やプライマリーケアができることは望ましいことであり、香辛料やハーブにその可能性が期待されている。申請者は、出身国であるカメルーンで日常的に利用されていて入手しやすい香辛料およびハーブのなかから3種類を選び、胃潰瘍および軽い鬱や神経症などの罹患しやすい身近な症状の予防や緩和につながるそれらの薬理効果に関して、それぞれ動物実験によって評価検討した。

まず第一章では、桂皮粉末入りの食餌の継続投与による胃潰瘍予防活性について評価している。マウスに対して桂皮粉末混合食餌を1ヶ月間という長期継続投与を行うことによって、桂皮に有意な胃潰瘍発生予防効果があることを示した。このような実験を繰り返し丁寧に行うことによって、日常的に摂取されることの多い桂皮の胃潰瘍予防効果を確認している。

第二章の前半では、西アフリカ黒胡椒精油の鎮静活性および抗不安活性に関して、マウスに対する吸入投与によって評価している。また第二章の後半では、木性バジル精油のマウスに対する吸入投与によって同様の評価を行っている。常温常圧でガラスケージ内に揮散した精油を呼吸とともに吸入させるという自然ににおいを嗅ぐ状態に近い評価系を工夫して用いて、黒胡椒精油および木性バジル精油の鎮静活性、抗鬱活性および抗不安活性について評価しているのが本研究の特徴である。このような吸入投与法は、経口や注射など一般的な医薬品の投与方法と異なり非侵襲性であり、近年はアロマテラピーという名称で利用されているものに近いが、これを科学的な評価系として活用しているのが本研究のユニークな点である。申請者は、このような評価系によって、これらの天然精油が極めて微量でマウスに対し鎮静効果や抗不安効果を示すことを明らかにした。さらには、黒胡椒精油においては *linalool* と *3,5-dimethoxytoluene* が、木性バジル精油においては *thymol* が主要な活性成分であることを明らかにした。

このような本論文の内容は、香辛料やハーブに関して生薬薬理学的な視点から評価したものであり、オリジナリティーがあって、作用機序の解明などに関して今後さらなる発展が期待できる。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成26年2月24日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合

格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、（当分の間）当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日以降