

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	伊藤 謙
論文題目	シソ科植物由来芳香成分の鎮静活性に関する研究		
(論文内容の要旨)			
<p>近年、欧米諸国では予防医療や精神疾患といった領域で補完代替医療を選択するケースが急速に増えており、一定の成果を挙げている。睡眠障害や小児多動性障害等の精神疾患は日本でも深刻な社会問題となっているが、発症機序の多くは未解明であり効果的な治療法の構築は急務である。心身の疾病予防や治療に用いる補完代替医療には、香りを吸入し精油成分のもつ薬理作用を利用する「芳香療法」があり、欧米の臨床現場では小児多動性障害等で一定の成果を得ている。吸入投与という非侵襲性の投与形態は、治療上のデリケートな問題を多分に有する患者（高齢者や小児等）への有用な治療法となりうるが、活性成分の同定や作用機序についての研究に乏しい。また芳香成分に関する研究の多くは、吸入投与ではなく、腹腔内投与などの本来の使用方法と異なる投与方法で行われてきた。そこで、吸入による精油や揮発性化合物の効果を簡便に評価できるopen-field testによるマウス運動量変化を観察する実験系を構築し、シソ科植物を対象として、鎮静活性を有する成分の同定および活性発現経路の解明を行った。</p>			
第一章 シソ科薫香生薬類精油の吸入投与による鎮静活性の検討			
<p>芳香療法において精神的ストレス緩和に頻用される薫香生薬類精油の吸入投与による効果について、行動薬理学的評価を試みた。まずストレス緩和に多く用いられるシソ科植物 ラベンダー (<i>Lavandula angustifolia</i>) 精油を用いてマウス自発運動量の減少を指標とした評価系を構築した。次に、香料として伝統的に使用されるシソ科植物 藿香 (<i>Pogostemon cablin</i> BENTH.) 精油の吸入投与による鎮静作用をマウスの自発運動量を指標に検討し、精油の鎮静活性およびその活性化合物として patchouli alcohol と diacetone alcohol を見いだした。加えて両化合物が、caffeine 誘発興奮抑制作用および pentobarbital 誘発睡眠延長作用を有することを明らかにした。</p>			
第二章 シソ科植物冠唇花 (<i>Microtoena patchoulii</i>) 精油の吸入投与による鎮静活性および活性化合物の探索			
<p>藿香精油と共通する patchouli alcohol を主成分として含み、中国で民間薬として腹痛治療に用いるシソ科植物 冠唇花 (<i>Microtoena patchoulii</i>) の新たな利用方法を探るべく、この精油の吸入による鎮静作用をマウスの自発運動量を指標に検討した。Patchouli alcohol を主成分とする植物は少なく、藿香以外では冠唇花のみがこれを含む。行動薬理実験の結果、冠唇花精油に鎮静活性を見だし、1-octen-3-ol および terpinolene を活性化合物として新たに見出した。また両化合物が、</p>			

caffeine誘発興奮抑制作用およびpentobarbital誘発睡眠延長作用を示したことから、中枢神経系を介した作用発現の可能性が示唆された。以上より、冠唇花は芳香療法に用いる創薬シーズとしての可能性が示された。

第三章 シソ科植物由来芳香成分の鎮静活性発現経路の解明および構造活性相関についての研究

特に顕著な活性を示したdiacetone alcoholとterpinoleneについて、活性発現に重要な構造を明らかにするため構造活性相関実験を行った。その結果、diacetone alcoholの活性発現には2位に存在するケトン基が、terpinoleneの活性発現には側鎖二重結合が、それぞれ重要な役割を担っている可能性が示された。またdiacetone alcoholより炭素数が少なく、構造が直鎖状の化合物はdiacetone alcoholの100分の1の投与量で同等の活性を有することが見いだされた。さらに活性発現経路解明のために、嗅上皮傷害マウスを用い嗅上皮を介して活性を発現している可能性を明らかにした。

以上の検討により、シソ科植物・藿香および冠唇花精油に鎮静活性があることを明らかにし、鎮静活性に寄与する化合物群と活性に重要な構造を見いだした。これらシソ科植物の精油や見出された鎮静活性を有する化合物群を非侵襲的な芳香療法に活用すること、さらに活性に重要な構造を足掛かりに芳香性生薬類を創薬のシーズとして活用することが期待される。また、本研究は「経験知」の蓄積として用いられてきた芳香療法を基に、睡眠障害や小児多動性障害といった現代医学のみでは対処が不十分な精神疾患に対する、安全性の高い効果的な対処法を開発するための有用な知見を与えると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

近年、欧米諸国では予防医療や精神疾患といった領域で補完代替医療を選択するケースが急速に増えており、一定の成果を挙げている。睡眠障害や小児多動性障害等の精神疾患は日本でも深刻な社会問題となっているが、発症機序の多くは未解明であり効果的な治療法の構築は急務である。心身の疾病予防や治療に用いる補完代替医療には、香りを吸入し精油成分のもつ薬理作用を利用する「芳香療法」があり、欧米の臨床現場では小児多動性障害等で一定の成果を得ている。吸入投与という非侵襲性の投与形態は、治療上のデリケートな問題を多分に有する患者（高齢者や小児等）への有用な治療法となりうるが、活性成分の同定や作用機序についての研究に乏しい。また芳香成分に関する研究の多くは、吸入投与ではなく、腹腔内投与などの本来の使用方法と異なる投与方法で行われてきた。そこで、吸入による精油や揮発性化合物の効果を簡便に評価できるopen-field testによるマウス運動量変化を観察する実験系を構築し、シソ科植物を対象として、鎮静活性を有する成分の同定および活性発現経路の解明が行われた。

第一章 シソ科薫香生薬類精油の吸入投与による鎮静活性の検討

芳香療法において精神的ストレス緩和に頻用される薫香生薬類精油の吸入投与による効果について、行動薬理的評価を試みられた。まずストレス緩和に多く用いられるシソ科植物 ラベンダー (*Lavandula angustifolia*) 精油を用いてマウス自発運動量の減少を指標とした評価系が構築された。次に、香料として伝統的に使用されるシソ科植物 藿香 (*Pogostemon cablin* BENTH.) 精油の吸入投与による鎮静作用がマウスの自発運動量を指標に検討され、精油の鎮静活性およびその活性化合物としてpatchouli alcoholとdiacetone alcoholを見いだされた。加えて両化合物がcaffeine誘発興奮抑制作用およびpentobarbital誘発睡眠延長作用を有することが明らかになった。

第二章 シソ科植物冠唇花 (*Microtoena patchoulii*) 精油の吸入投与による鎮静活性および活性化合物の探索

藿香精油と共通するpatchouli alcoholを主成分として含み、中国で民間薬として腹痛治療に用いるシソ科植物 冠唇花 (*Microtoena patchoulii*) の新たな利用方法を探るべく、この精油の吸入による鎮静作用をマウスの自発運動量を指標に検討された。Patchouli alcoholを主成分とする植物は少なく、藿香以外では冠唇花のみがこれを含む。行動薬理実験の結果、冠唇花精油に鎮静活性を見いだされ、1-octen-3-olおよびterpinoleneを活性化合物として新たに見いだされた。また両化合物が、caffeine誘発興奮抑制作用およびpentobarbital誘発睡眠延長作用を示したことから、中枢神経系を介した作用発現の可能性が示唆された。以上より、冠唇花は芳香療法に用いる創薬シーズとしての可能性が示された。

第三章 シソ科植物由来芳香成分の鎮静活性発現経路の解明および構造活性相関につ

いての研究

特に顕著な活性を示したdiacetone alcoholとterpinoleneについて、活性発現に重要な構造を明らかにするため構造活性相関実験が行われた。その結果、diacetone alcoholの活性発現には2位に存在するケトン基が、terpinoleneの活性発現には側鎖二重結合が、それぞれ重要な役割を担っている可能性が示された。またdiacetone alcoholより炭素数が少なく、構造が直鎖状の化合物はdiacetone alcoholの100分の1の投与量で同等の活性を有することが見いだされた。さらに活性発現経路解明のために、嗅上皮傷害マウスを用い嗅上皮を介して活性を発現している可能性が明らかになった。

以上の検討により、シソ科植物・藿香および冠唇花精油に鎮静活性があることが明らかになり、鎮静活性に寄与する化合物群と活性に重要な構造を見いだされた。これらシソ科植物の精油や見出された鎮静活性を有する化合物群を非侵襲的な芳香療法に活用すること、さらに活性に重要な構造を足掛かりに芳香性生薬類を創薬のシーズとして活用することが期待される。また、本研究は「経験知」の蓄積として用いられてきた芳香療法を基に、睡眠障害や小児多動性障害といった現代医学のみでは対処が不十分な精神疾患に対する、安全性の高い効果的な対処法を開発するための有用な知見を与えると考えられる。

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