

(続紙 1)

京都大学	博士 (薬学)	氏名	竹元裕明
論文題目	甘松香由来セスキテルペノイド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に対して補完代替医療を選択するケースが増えてきている。補完医療の一つに、植物精油成分を用いて心身の疾病予防や治療を行う芳香療法があり、ストレス症状を緩和する目的で利用されている。通常、不安障害やうつ病の対処薬として抗不安薬や鎮静剤が処方されるが、これらの薬剤には副作用として過鎮静や筋弛緩があり、より有害事象が少ない芳香療法の有効性が注目されている。しかし動物実験レベルでの効果検討及び活性成分の同定に関する報告は多いとは言えない。そこで本研究では伝統的に鎮静作用を期待して利用されてきた沈香及び甘松香に着目し、吸入投与法を用いた鎮静活性評価系、抗ストレス作用評価系を構築することで、これら薫香生薬の有用性を科学的に検証するとともに、既存の催眠鎮静薬に替わる有用な天然化合物を探索することを目的とした。</p>			
第一章 吸入投与法を用いた沈香及び甘松香香气成分の鎮静活性評価と活性成分探索			
<p>オープンフィールド試験を用いた吸入投与法による鎮静活性評価系を構築した。本系において、沈香及び甘松香の香气吸入はマウス自発運動量を有意に低下させ、陽性対照であるラベンダー精油と同等の鎮静作用を有することを明らかとした。主要揮発性成分としてbenzylacetone、α-gurjunene、calareneを同定し、さらにこれら化合物の単独投与は各々低用量域で最大の鎮静活性を発現することを見出した。</p>			
第二章 鎮静活性を有する甘松香由来valerena-4,7(11)-dieneの同定			
<p>甘松香から強い活性を示す粗精製画分が見出され、含有成分としてセスキテルペノイドβ-maaliene, aristolene, valerena-4,7(11)-dieneを同定した。これらのうち単独投与試験からvalerena-4,7(11)-dieneに強い活性を見出し、本化合物はカフェイン投与により惹起したマウス興奮状態を完全に鎮静化し、またペントバルビタール誘導睡眠を有意に延長させた。この睡眠延長活性はクロルプロマジンと同程度を示した。</p>			
第三章 Valerena-4,7(11)-diene吸入投与の拘束ストレス誘発興奮行動とストレス関連因子変動に対する抑制効果			
<p>Valerena-4,7(11)-dieneの強い鎮静活性に着目し、拘束ストレス負荷モデルマウスを作成し抗ストレス作用評価を行った。15分間の拘束ストレス負荷はマウスに興奮状態を惹起させ、さらにストレス関連因子 (血清コルチコステロン、脳内ドパミン、脳内セロトニン) を有意に上昇させた。作成した拘束ストレス負荷-急性ストレスモデルマウスに対して、valerena-4,7(11)-dieneは興奮状態を有意に鎮静化し、また増</p>			

大したストレス関連因子も対照群と同等レベルまで完全に低減させた。吸入投与による効果発現経路に関して、嗅覚鈍化マウス及び尾静脈投与試験から、嗅覚刺激及び経肺吸収による両作用が関与することを明らかとした。

第四章 GABA_A受容体親和性を有する酸化型セスキテルペノイド aristolene-1(10)-en-9-olの同定

甘松香の精油画分を構成する成分として6種の酸化型セスキテルペノイドを同定し、カフェイン誘導興奮マウスを用いた鎮静活性評価から、aristolene-1(10)-en-9-ol及びpatchouli alcoholの吸入投与は1 mg/kgジアゼパムと同等の自発運動抑制効果を示すことを見出した。さらにGABA_A-ベンゾジアゼピン受容体阻害剤を併用したペントバルビタール睡眠試験から、aristolene-1(10)-en-9-olはGABA作動性により鎮静活性を発現することを明らかとした。またロータロッド試験を行ったところ、本化合物はジアゼパムとは異なり筋弛緩作用を発現しなかった。

以上、沈香及び甘松香の芳香が鎮静活性を発現することを見出し、また活性発現に関与する化合物を同定した。特に甘松香からオミナエシ科植物に特有なvalerena-4,7(11)-diene及び多量に含まれるアリストラン型テルペノイドであるaristolene-1(10)-en-9-olに強い活性を見出した。今後の研究からこれら化合物を鎮静剤開発における創薬シーズとして利用できる可能性がある。本研究では経験知や利用頻度の深い芳香療法を基に、日々のストレスに起因する睡眠障害や不安症状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症療法を開発するための有用な知見を与えられたい。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

補完医療の一つに、植物精油成分を用いて心身の疾病予防や治療を行う芳香療法がある。その一部は、ストレス症状を緩和する目的で利用されているが、動物実験レベルでの効果検討および活性成分の同定に関する報告は少なく、科学的な実証が求められている。そこで本研究では伝統的に鎮静作用を期待して利用されてきた沈香および甘松香に着目し、吸入投与による鎮静活性評価系および抗ストレス作用評価系を用いて薫香生薬の有用性を科学的に検証するとともに、既存の催眠鎮静薬に替わる有用な天然化合物を探索することを目的とした。

著者はまず、オープンフィールド試験を用いた鎮静活性評価系を構築した。本系において、沈香および甘松香の吸入投与はマウス自発運動量を有意に低下させ、陽性対照であるラベンダー精油と同等の鎮静作用を有することを明らかにした。この主要揮発性成分としてbenzylacetone、 α -gurjunene、calareneを同定し、さらにこれら化合物の単独投与は各々低用量域で鎮静活性を発現することを見出した。

次に、著者は甘松香から強い活性を示す粗精製画分より、含有成分としてセスキテルペノイド β -maaliene, aristolene, valerena-4,7(11)-dieneを同定し、これらの単独投与試験からvalerena-4,7(11)-dieneに強い活性を見出した。本化合物はカフェイン投与により惹起したマウス興奮状態を鎮静化し、ペントバルビタール誘導睡眠を有意に延長させた。その睡眠延長活性はクロルプロマジンと同程度を示した。

Valerena-4,7(11)-dieneについては、拘束ストレス負荷モデルマウスを用いた抗ストレス作用評価が行われた。作成した拘束負荷-急性ストレスモデルマウスに対して、valerena-4,7(11)-dieneは興奮状態を有意に鎮静化し、また増大したストレス関連因子も対照群と同等レベルまで低減させた。吸入投与による効果発現経路に関して、嗅覚鈍化マウスおよび尾静脈投与試験から、嗅覚刺激および経肺吸収による両作用が関与することが明らかとなった。

さらに著者は、甘松香の精油画分を構成する成分として6種の酸化型セスキテルペノイドを同定し、カフェイン誘導興奮マウスを用いた鎮静活性評価から、aristolene-1(10)-en-9-olおよびpatchouli alcoholの吸入投与が1 mg/kgジアゼパムと同等の自発運動抑制効果を示すことを見出した。さらにペントバルビタール睡眠試験から、aristolene-1(10)-en-9-olは、GABA作動性により鎮静活性を発現することを明らかにした。またロータロッド試験により、本化合物はジアゼパムとは異なり筋弛緩作用を発現しなかった。

以上、本研究は沈香および甘松香の芳香が実験動物において鎮静活性を有することを明らかにした。特に、甘松香から有効成分valerena-4,7(11)-dieneおよびaristolene-1(10)-en-9-olを見出したことから、これら化合物を鎮静剤開発における創薬シーズとして利用できる可能性がある。

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27年8月18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。

要旨公表可能日：_____年____月____日以降