

論 文 要 旨

Linalool Odor-Induced Anxiolytic Effects in Mice

〔 マウスにおいて、リナロール香気は抗不安効果を示す 〕

氏名 原田 浩輝

【序論及び目的】

不安障害は日本において成人の約 5.3%にみられる有病率を高い疾患である。不安症状に効果を示す治療薬として、臨床的にはベンゾジアゼピン系抗不安薬やセロトニン選択的再取り込み阻害薬が最もよく使用されている。しかし、それらの薬剤の副作用として依存性や運動機能障害などが問題となることがあり、依然として更なる新薬の開発が期待されている。代替医療の分野では、いくつかの植物抽出物に由来する香気化合物に抗不安効果があると信じられてきた。その中で、ラベンダー抽出物のテルペンアルコールの 1 つであるリナロールには、抗不安作用があると報告されている。しかし、リナロールの抗不安作用の検討は乏しく、特に嗅覚系を介したリナロール香気の潜在的な作用も十分に検討されていない。そこで、本研究ではマウスにおけるリナロール香気抗不安効果の検討を行った。

【材料及び方法】

動物はオスの野生型マウス(C57BL/6N, 25-35g)を使用した。すべてのマウスは食物と水を自由に摂取できるようにし、環境温は一定温度(24°C±1°C)に維持した。特注のチャンバー内(25×25×25cm のアクリルボックス)でリナロール香気に 30 分間曝露させた後に、不安行動試験を行い、無臭の空気曝露群をコントロールとし、リナロール香気抗不安効果を評価した。不安行動試験のテストとしては Light/Dark Box Test と Elevated Plus Maze Test を用いた。不安行動試験中はビデオ録画を行い、ビデオデータは Etho VisionXT で分析した。Light/Dark Box Test では明室での滞在時間延長と明室への侵入回数増加、Elevated Plus Maze Test ではオープンアームでの滞在時間延長とオープンアームへの侵入回数増加をそれぞれ抗不安効果の指標とした。嗅覚遮断モデルマウス (3-メチルインドール 300mg/kg の腹腔内投与による嗅上皮の剥奪) を作成し、リナロール香気抗不安効果が嗅覚を介しているかを検証した。GABA 受容体ベンゾジアゼピン作用部位の選択的拮抗薬であるフルマゼニルとセロトニン 1A 受容体拮抗薬である WAY1000635 を用いて、リナロール香気による抗不安効果の作用機序を検証した。ロータロッド加速試験を用いて、リナロールの運動機能への影響を評価した。データ分析は Prism6 ソフトウェア(GraphPad Software, Inc)を用いて、統計比較を行い、P<0.05 を有意とした。

【結果】

リナロール香気曝露群のマウスでは、Light/Dark Box Test において有意に明室滞在時間延長と明室への侵入回数が増加を認め、Elevated Plus Maze Test においても有意にオープンアームでの滞在時間延長とオープンアームへの侵入回数が増加を認めた。これにより、リナロール香気には抗不安効果があることが確認された。嗅覚遮断マウスで同様の実験を行ったところ、リナロール香気抗不安効果は消失し、リナロールの抗不安効果は嗅覚を介していることが示唆された。リナロール香気曝露前にフルマゼニルを投与されたマウスではリナロール香気抗不安作用は消失し、その作用機序には GABA

受容体ベンゾジアゼピン作用部位を介した神経伝達が関与している可能性が示唆された。ロータロッド加速試験ではリナロールによる運動障害は認めなかった。

【結論及び考察】

本研究により、マウスにおいて、リナロール香気は抗不安効果を示し、その効果は嗅覚を介することが判明した。今回、使用したマウスは成体雄のマウスのみであり、今後は性差や年齢の違いによる影響を評価する必要がある。リナロール香気の抗不安効果発現に GABA 受容体ベンゾジアゼピン作用部位の関与が示唆されたことはリナロールの臨床応用に向けた基盤となり得る。リナロール香気は運動障害を認めずに抗不安効果を発揮しており、より副作用の少ない薬剤の開発につながる可能性がある。また、内服や点滴での抗不安薬投与が困難な患者において、不安を軽減するためにリナロール香気を利用することは簡便で有望な代替手段となる可能性がある。