

# 機能性香料の開発：匂いによる月経前緊張症（PMS）の治療

長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻 生命医科学講座 神経機能学分野

篠原 一之

Most women are troubled with a women's unidentified complaints such as premenstrual syndrome (PMS), maternity blues and menopausal disorder that is characterized by mental and somatic symptoms (depression, lassitude, a will fall, sleeplessness, overeating and anxiety). On the other hand, it is well known that olfactory system is directly connected to the hypothalamus and the limbic system. Thus, olfactory stimulation pathway may be a new method to modulate the emotion. We aim to identify the odor compounds which improve the women's unidentified complaints and to apply it to the cosmetics.

It is reported that citrus essential oil odors reduced the depressive symptoms. 1) We assessed whether citral odor which including citrus oil also reduced the immobility time (an index of the depressive symptoms) in forced swim test in female mice. In addition, it is well known that chamomile roman essential oil odors reduced the anxiety symptoms in relation to the menopausal disorder. 2) We assessed whether chamomile odor increased the moving distance and duration in the light box (an index of the anxiety symptoms) in the LD box test in female menopausal disorder model mice. 3) Moreover, we focused whether  $\beta$ -caryophyllene and linalool odors which including ylang-ylang essential oil improve the symptoms of the PMS. We used a psychological VAS (visual analog scales) method to assess the subject's mental symptoms (friendliness, alertness, happiness, eagerness and fatigue). The protocol observed the tenets of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethics Committee at Nagasaki University.

1) As a result of the forced swim test, citral odor group tended to reduce the immobility time compared with the control group. Thus, citral odor may reduce the depression as consider in previous report. 2) In the LD box test, chamomile odor group increased the moving distance and duration in the light box. It is suggested that chamomile odor reduce the anxiety in menopausal disorder. 3) In human subjects,  $\beta$ -caryophyllene significantly improved the PMS symptoms.  $\beta$ -caryophyllene increased friendliness, eagerness and happiness scores in luteal phase. In addition,  $\beta$ -caryophyllene reduced fatigue score in luteal phase, but not in alertness. On the other hand, linalool significantly increased alertness in follicular phase, but not in other PMS symptoms. These results suggest that  $\beta$ -caryophyllene may improve the PMS symptoms, such as depressive, lassitude and a will fall symptoms.

## 1. 緒言

黄体後期、出産直後、更年期に起こる女性特有の不定愁訴（抑うつ気分、倦怠感、意欲低下、不眠・過眠、食欲不振・過食、不安）は、プロジェステロンの低下によって引き起こされると考えられている。排卵後受精しないと、黄体後期にプロジェステロンが低下するので、月経前緊張症（premenstrual syndrome:PMS）が起こる。PMSの症状は、月経開始7日前から出現し、月経開始と共に消失する疾患である。生殖年齢にある女性の50%以上はPMSの少なくとも一つの症状を有することが知られているので、多くの女性は思春期から閉経期までの約35年間のうち1/4（28日中7日）の期間は、こうしたPMSの症状に悩まされなければならない。PMSの症状は一定期間が経過すれば症

状が消失することから、これだけ多数の女性が症状を有するにも関わらず、ホルモン療法以外の治療法は確立していないので治療されず、我慢をしている女性が多い。

一方、最近では代替医療として、アロマセラピー（芳香療法）などの匂い物質による健康改善法が広まりつつあるが、効用は経験に基づくものであり、基礎医学研究による裏付けがあまりない。しかし、嗅覚情報が脳新皮質を介さず、直接、情動の中枢である脳辺縁系や本能（摂食、睡眠）やホルモンの中枢である視床下部に入力することを考えると、匂い物質は経口、経静脈、経皮的ルートを介さない新しい向中枢神経系薬物として発展しうる可能性がある。

ところで、女性が集団で生活していると月経開始日が一致するという「月経同期」は、卵胞期の腋下フェロモンが月経周期を短縮し、排卵期の腋下フェロモンが月経周期を延長することによってもたらされることが報告されている。そこで、腋下フェロモンを嗅がせることによって、下垂体から放出される黄体形成ホルモン（LH）のパルス状分泌がいかなる影響を受けるかを調べた。その結果、卵胞期腋下フェロモンはLHパルスの頻度を増し、排卵期腋下フェロモンはLHパルスの頻度を減らすことがわかった。した



Application of Functional aromas, which improve premenstrual syndrome (PMS)

Kazuyuki Shinohara

Division of Neurobiology and Behavior  
Department of Basic Medical Sciences  
Course of Medical and Dental Sciences  
Nagasaki University Graduate School of  
Biomedical Sciences

がって、1) ヒトでもフェロモンが存在する可能性、2) フェロモンは嗅覚系を介して視床下部に作用し、LHパルスの頻度を変えることによって、卵胞の発育・成熟を調節する可能性が示唆された<sup>1)</sup>。さらに、androstenolを嗅がせるとLHパルスの頻度を減らすこと<sup>2)</sup>、および月経同期群は月経非同期群に比べandrostenolに対する感受性が高いことを示し、androstenolが排卵期腋下フェロモンである可能性を示唆した<sup>3)</sup>。したがって、匂い物質は経口、経静脈、経皮的ルートを介さない新しい向中枢神経系薬物として発展しうる可能性が考えられる為、PMS、マトニティブルーズ、更年期障害などの不定愁訴を改善する機能性香料の開発を考えるに至った。

これまでに国内外における匂い物質の研究はいくつか存在している。梅津らは、ゼラニウム、ラベンダーなどの精油（単一物質ではない）をマウスの腹腔内に投与したところ、抗不安作用があることを報告している<sup>4)</sup>。また、同様にマウス腹腔内にメントールを投与した際の移所運動活性（ドパミンの活性を示す）が増加することを報告している<sup>5)</sup>。しかし、彼等の方法は血流を介した作用であり、嗅覚系を介した中枢作用を調べたものではない。傳田らはストレスを付加すると皮膚のバリア機能の回復が遅れることを報告し、匂い物質がこれを軽減させる作用があることを報告している<sup>6)</sup>。傳田らの方法であるテープストリッピングテストは我々も行っており、実際に皮膚バリアの回復を早める匂い物質も見出すことができた。しかし、この方法は皮膚バリアの改善効果のみに焦点を当てているため、その他の効果についても検討する必要がある。また、海外においても匂い物質が中枢へ作用し、ストレスを軽減する作用や、抑うつ症状を緩和する作用を見出している研究は今のところ存在しない。以上のことから、国内外を問わず、匂い物質の中枢神経への作用を利用し、女性の不定愁訴の症状を軽減する作用を見出すことを目的とする試みはされていない。そこで、本研究では、これまで経験的に女性の不定愁訴の症状を軽減すると言われているいくつかのアロマセラピーの精油に注目し、精油、またはそれらが共通して含んでいる主成分（単一物質）のうち、女性の不定愁訴の症状を緩和する物質の同定を研究目的とし、1) 抑うつ気分（動物）、2) 不安（動物）、3) 親しみ、やる気、幸福感、疲労感、眠気（ヒト）への作用を調べた。

## 2. 実験

### 1) マウスー強制水泳試験（抑うつ気分）

小森らは、ラットおよび男性うつ病患者に対し、柑橘系香料は抗うつ作用があることを報告している<sup>7)</sup>。しかし、彼らは主に臨床上的での効果に注目し、柑橘系の精油を混合物のまま使用しているため、具体的にどの成分が効果を及

ぼすかなどの単一物質レベルでの検討はしていない。そこで、マウスを用いて、抑うつ気分の評価系として知られている強制水泳試験による無動時間の測定を行い、柑橘系香料の主成分のうち、シトラール（単一物質）が抑うつ気分を軽減する作用があるか否かを調べた。

ICR系雌マウスを用いて、強制水泳試験を5分間行い、無動時間の測定を行った。実験群は強制水泳試験の2時間前より、溶媒を曝露した群と3%シトラールを曝露した2群に分け、student t-testによる比較を行った。

### 2) 更年期障害モデルマウスー明暗ボックス試験（不安）

ローマンカモミールは、更年期障害の症状である神経過敏、不安を軽減する作用があると言われている。そこで、更年期障害モデルマウスを用いて、不安の評価系として知られている明暗ボックス試験を行い、ローマンカモミール（精油）が不安を軽減する作用があるか否かを調べた。

更年期障害モデルマウスの作成は、ICR系雌マウスをエーテル麻酔下に背側に小切開を加え、両卵巣を摘出した後縫合した。卵巣摘除後20週から37週が経過した動物は、FSH、LH、ACTH分泌の増加・持続が確認され、更年期障害の女性の内分泌の特徴が類似することが報告されている為、卵巣摘除後20週以上が経過した雌マウスを更年期障害モデルマウスとして実験に用いた<sup>8)</sup>。一方、卵巣摘除後2週間の雌マウスを更年期障害モデルマウスとの比較対象に用いた。

明暗ボックス試験は、予め拘束ストレスを与えた後に5分間行った。拘束ストレスは、3日間のうち17:00-10:00に金網による拘束を行い、続く2日間は通常の飼育を行った。実験では、明ボックス側での移動距離および滞在時間の測定を行った。実験群は、拘束ストレスを与えないコントロール群、拘束ストレス群、拘束ストレス+3%カモミール群の3群とした。実験は、拘束ストレスを行う第一日目の13:00に開始し、拘束ストレス前(S0)および拘束ストレス後1回目(S1)、2回目(S2)、3回目(S3)の計4回の測定を行った。各拘束ストレス後の実験値の比較は、Dunnnett検定またはstudent t-testを用いた。

### 3) ヒト女性ーVAS（親しみ、やる気、幸福感、疲労感、眠気）

イランイランは主に花の部分から水蒸気蒸留法より抽出した精油であり、鎮痛作用やリラックス効果、セクシヤリティーを高めると言われている。イランイランの匂い成分は、 $\beta$ カリオフィレンが15-20%、リナロールが11.6-30%である<sup>9)</sup>。 $\beta$ カリオフィレンはその他、カモミール(10%)、ラベンダー(3.7%)、クラリセージ(1.3%)にも含まれる。そこで、正常月経周期を回帰する健康女性を対象に、イランイランの成分である $\beta$ カリオフィレン(単

一物質)、リナロール(単一物質)が月経周期に伴うPMSの症状(親しみ、やる気、幸福感、疲労感、眠気)を軽減する作用があるか否かを調べた。

健常で喫煙歴のない女性26人に実験の主旨を説明し、書面による同意を得た後、基礎体温の測定を依頼し、月経周期と排卵の有無を確認した。そのうち正常月経周期を回帰する女性6人に被験者を依頼した。実験は月経ステージの卵胞期(月経開始後5-10日)、排卵期(LHサージ後0-2日)、黄体前期(LHサージ後4-7日)、黄体後期(LHサージ後9-12日)の4ステージで行った。なお排卵期は排卵日検査薬(ドゥーテストLH;ロート製薬株式会社)を用いて調べた。本研究は長崎大学医学部倫理委員会に承認され、書面による被験者の同意を得て行った。

実験は、開始する前に4段階の濃度に希釈した匂い物質のサンプルを嗅いでもらい、嗅覚が正常であることを確認した上で行った。匂い物質の希釈には、ジプロピレングリコールを溶媒に用いた。ジプロピレングリコールを入れたガラス瓶から2L/minの風量で空気を送り出し、吹き出し口に付けた漏斗から放出される匂い物質を含む空気を30分間椅子に座りリラックスした状態で嗅いでもらい、実験開始10分後と30分後に心理検査を行った。次に3%に希釈した $\beta$ カリオフィレン、もしくはリナロールを嗅いでもらい、同様に心理検査を行った。心理検査はVAS(Visual Analog Scales)を用いて、10分後、30分後の溶媒、もしくは匂い物質を嗅いだ時の被験者の幸福感、親しみ、頭の冴え、やる気、疲労感、眠気の度合いの測定を行った。各心理検査の結果は、溶媒(ジプロピレングリコール)と匂い物質( $\beta$ カリオフィレン、リナロール)をstudent t-testによる統計学的有意差の有無を検定した。なお、実験中には心電図、血圧測定を行うと共に、副作用のチェックリストの記入もしてもらった。

### 3. 結果

#### 1) マウス-強制水泳試験(抑うつ気分)

強制水泳試験の結果、シトラール群はコントロール群に比べ、無動時間が短くなる傾向が見られた(図1)。これより、シトラールは雌マウスの抑うつ気分を軽減する作用を有することが示唆された。

#### 2) 更年期障害モデルマウス-明暗ボックス試験(不安)

正常動物では、ストレス負荷の回数と日数により一端上昇したACTHの分泌が徐々に減少することが報告されているが、更年期障害モデル動物は、ストレス負荷の日数に従ってさらにACTHの分泌が増加することが報告されている<sup>8)</sup>。本実験の拘束ストレス後3回目において、卵巣摘除後2週間のマウスでは、コントロール群、拘束ストレス

群ともに明ボックス内での移動距離および滞在時間が、拘束ストレス後2回目よりも有意に長くなった( $p<0.05$ ) (図2)。一方、更年期障害モデルマウスでは、このような慣れは見られなかった為、従来の更年期障害モデル動物の報告との一致が見られた。この更年期障害モデルマウスにおいて、拘束ストレス+カモミール群では、拘束ストレス後3回目の明暗ボックス試験で明ボックス内での移動距離および滞在時間が2回目よりも有意に長くなった( $p<0.05$ )。更年期モデルマウスにおいて、拘束ストレス群では拘束ストレス後3回目になると移動距離および滞在時間が有意に減少したが、拘束ストレス時にカモミールを曝露することで、拘束ストレス後3回目の移動距離および滞在時間が増加した(図2)。一方、卵巣摘除マウスにおいては、移動距離および滞在時間を増加させる効果は見られなかった(図2)。したがって、カモミールは更年期に由来する不安を軽減する作用を有することが示唆された。

#### 3) ヒト女性-VAS(親しみ、やる気、幸福感、疲労感、眠気)

$\beta$ カリオフィレンを30分間嗅ぐことにより「親しみ」が黄体前期において有意に増加した( $p<0.05$ ) (図3)。また、「やる気」が黄体後期において有意に増加した( $p=0.05$ ) (図3)。「幸福感」の項目に関しては黄体前期において増加する傾向が見られ、「疲労感」に関しては黄体後期において軽減する傾向が見られた(図3)。また、「眠気」に関しては各月経ステージを通じて変化が認められなかった。一方、リナロールを30分間嗅いだ場合では黄体後期において「眠気」が有意に改善された( $p=0.05$ ) が、情動に関する項目においては変化が認められなかった(図3)。

### 4. 考察

今回の実験結果から、1)柑橘系香料の主成分の一つであるシトラールは、抑うつ気分を軽減する傾向があること、2)更年期障害の不安を軽減するとされているローマンカモミールは、更年期障害モデルマウスにおいて明暗ボックス試験の明ボックス内での移動距離および滞在時間を増やしたことから、不安を軽減する作用を有すること、3)黄体期特異的に、抗うつ効果、疲労感の改善が見られたので、 $\beta$ カリオフィレンがPMSの症状を改善する可能性があること、30分間 $\beta$ カリオフィレンを嗅ぐことでこれらの効果をより得られること、が示唆された。

PMSはプロジェステロンの低下により引き起こされる症状であるため、また、 $\beta$ カリオフィレンはローマンカモミールの主成分のひとつでもある為、同様の機序で引き起こされるマタニティーブルーズ、更年期障害においても $\beta$ カリオフィレンは症状の改善に効果が期待できるものと考え

えられる。 $\beta$  カリオフィレンは、嗅覚神経を介する方法によって投与できるので、短時間で効果を発揮させること、血液を介さないのが肝臓や腎臓に副作用を及ぼさないこと、また、現在アロマセラピーが広まりつつあるため、嗅覚神経を介する方法は受け入れられやすいこと、という利点がある。時期が過ぎれば治るもの、と軽視されてきたこれら

の症状を緩和することは、今後女性の QOL を向上させる上で重要と考えられる。また、 $\beta$  カリオフィレンを各種化粧品用の香料として用いることで、普段の化粧品を使用しながら、PMS 等の症状を緩和するといった多くの女性を対象にした機能性香料の開発が可能であると考えられる。

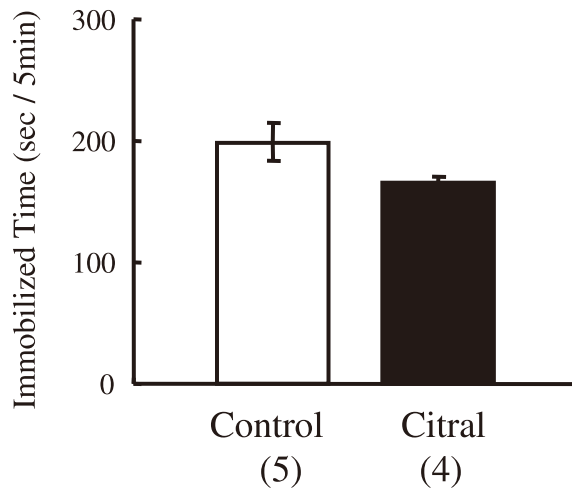


図1 強制水泳試験による無動時間の測定

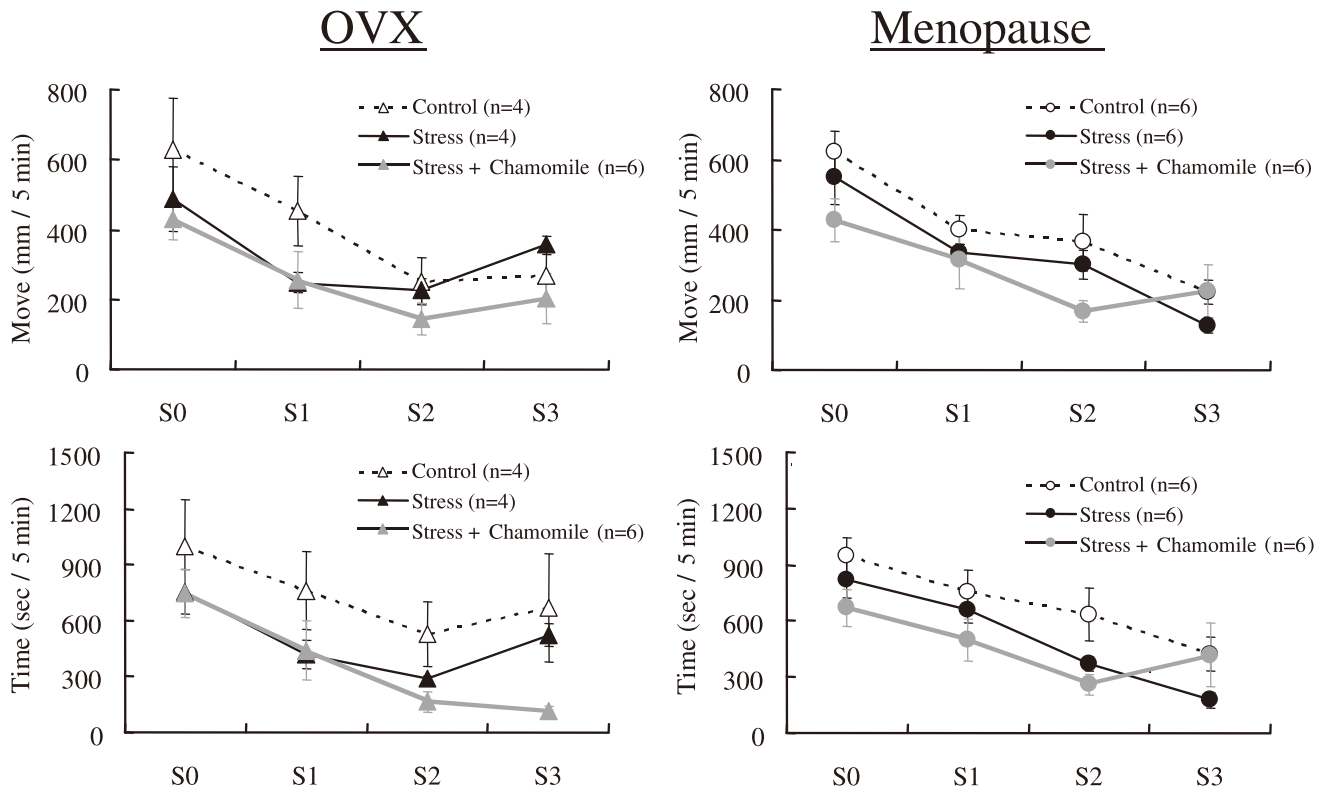


図2 明暗ボックス試験による明ボックス内での移動距離および滞在時間の測定

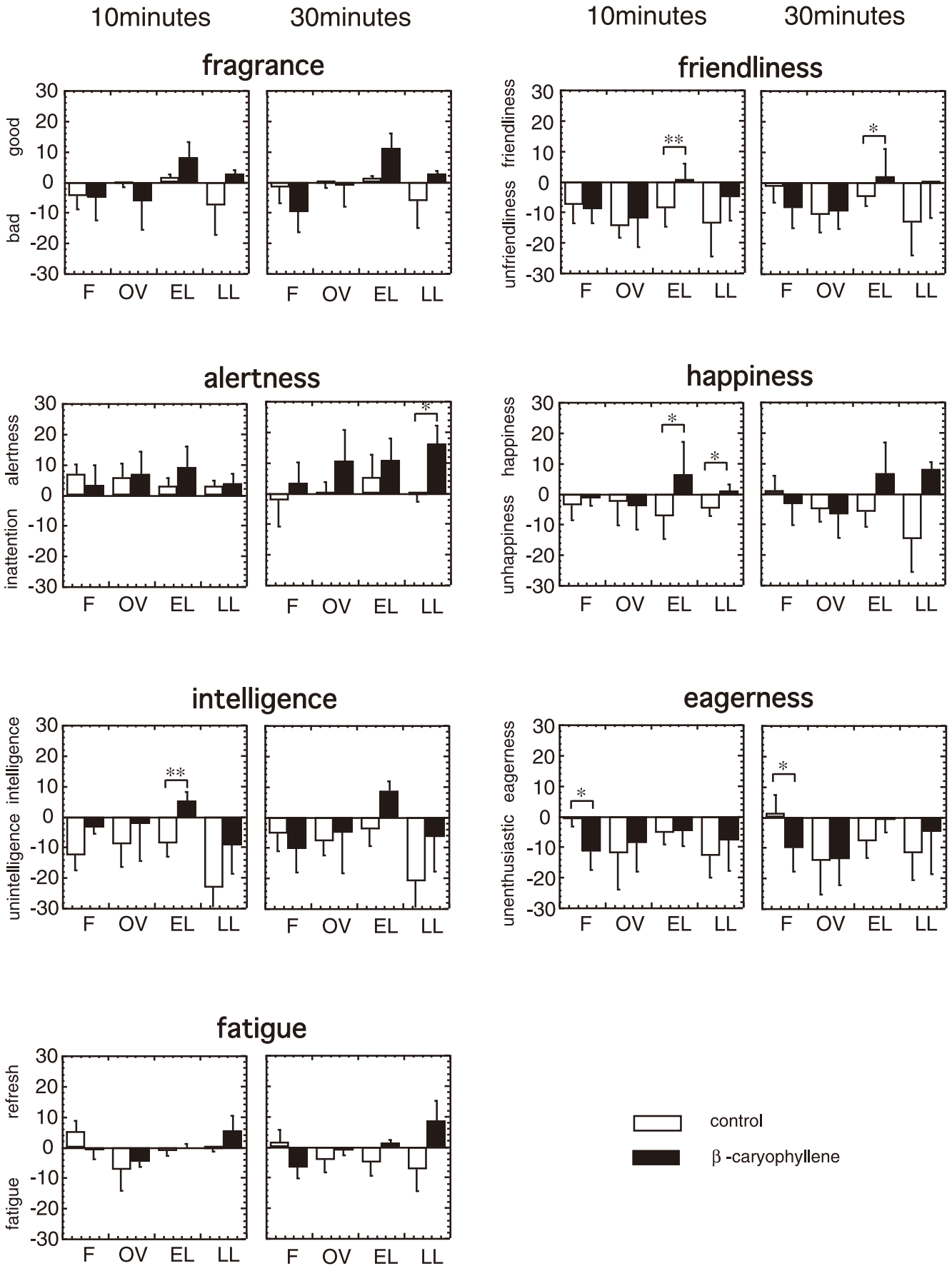


図3 月経ステージ毎の  $\beta$  カリオフィレンの作用

表1  $\beta$  カリオフィレンおよびリナロールの作用

	$\beta$ -caryophyllene		linalool	
	10 minutes	30 minutes	10 minutes	30 minutes
<b>fragrance</b>				
F	0.95	0.42	0.79	0.89
OV	0.54	0.87	0.54	0.45
EL	0.28	0.11	0.11	0.13
LL	0.31	0.33	0.27	0.93
<b>friendliness</b>				
F	0.77	0.10	0.39	0.26
OV	0.78	0.50	0.65	0.69
EL	0.03 **	0.06 *	0.83	0.74
LL	0.15	0.56	0.84	0.21
<b>alertness</b>				
F	0.50	0.69	0.29	0.60
OV	0.80	0.37	0.20	0.42
EL	0.21	0.14	0.80	0.34
LL	0.79	0.06 *	0.23	0.34
<b>happiness</b>				
F	0.69	0.51	0.64	0.43
OV	0.69	0.75	0.17	0.31
EL	0.06 *	0.21	0.89	0.90
LL	0.07 *	0.16	0.49	0.90
<b>intelligence</b>				
F	0.17	0.63	0.57	0.37
OV	0.56	0.85	0.41	0.47
EL	0.05 **	0.13	0.52	0.48
LL	0.36	0.53	0.82	0.88
<b>eagerness</b>				
F	0.06 *	0.06 *	0.78	0.11
OV	0.31	0.91	0.65	0.82
EL	0.88	0.13	0.16	0.14
LL	0.48	0.68	0.54	0.61
<b>fatigue</b>				
F	0.29	0.12	0.97	0.19
OV	0.61	0.33	0.07 *	0.47
EL	0.53	0.15	0.74	0.75
LL	0.31	0.30	0.99	0.36

## 5. 総括

アロマセラピーは、植物の精油をマッサージや入浴に用いたり、蒸発させたものを吸入することによって、精油の癒す性質を活用する療法である。アロマセラピーという言葉葉を初めて用いたのは、フランスの化学者ガットフォセで、1920年代に精油の薬効を研究した人物である。植物の精油は古今の様々な文化において身体だけでなく心や感情に働きかける療法に用いられてきた。今日再び植物の精油を用いたアロマセラピーに対する関心が高まりつつあり、家庭でも気軽に用いられる程である。また、医療施設においても植物の精油が持つ痛みの緩和や抗うつ作用などを利用した代替医療を取り入れ始めている。しかしながら、効用は経験に基づくものであり、基礎医学研究による裏付けがあまりない。一方、本研究は、PMSの症状を軽減すると経験的に言われているアロマセラピーの精油のうち、イランイランに注目し、その主成分であるβカリオフィレン(単一物質)がPMSの症状を緩和する作用を見出した。したがって、嗅覚系を介した単一物質による特異的な作用という点に、従来のアロマセラピーにはなかった新規性がある。

嗅覚情報は脳新皮質を介さず、直接、情動の中枢である脳辺縁系や本能(摂食、睡眠)やホルモンの中枢である視床下部に入力する。その為、匂い物質は経口、経静脈、経皮的ルートを介さない新しい向中枢神経系薬物として発展しうる可能性があり、今後、様々な分野に広く応用されていくことが望まれる。

### (参考文献)

1) Shinohara K., Morofushi M., Funabashi T., *et al.*,

Axillary pheromones modulate pulsatile LH secretion in humans. *Neuroreport*. 17, 893-895 (2001).

2) Shinohara, K., Morofushi M., Funabashi T., *et al.*, Effects of 5alpha-androst-16-en-3alpha-ol on the pulsatile secretion of luteinizing hormone in human females. *Chem Senses*. 25, 465-467 (2000).

3) Morofushi, M., Shinohara, K., Funabashi T., *et al.*, Positive relationship between menstrual synchrony and ability to smell 5alpha-androst-16-en-3alpha-ol. *Chem. Senses*. 25, 407-411 (2000).

4) Umezu, T., Behavioral effect of plant-derived essential oils in the geller type conflict test in mice. *Jpn. J. Pharmacol.* 83, 150-153 (2000).

5) Umezu, T., Morita, M., Evidence for the involvement of dopamine in ambulation promoted by menthol in mice. *J. Pharmacol Sci.* 91, 125-135 (2003)

6) Denda, M., Tsuchiya, T., Barrier recovery rate varies time-dependently in human skin. *Br. J. Dermatol.* 142 (5), 881-884 (2000)

7) Komori, T., Fujiwara, R., Tanida, M., *et al.*, Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation*. 2(3), 174-80 (1995)

8) 山田健二、三浦丈治、三巻祥浩、指田豊、拘束ストレス下更年期障害モデルラットの血中ACTHに対する向精神薬と香草精油の効果、*Aroma Research*, Vol.1, No.1 (2000)

9) Price, S. and Price: *Aromatherapy for health professionals*, Hal Graphic Press, arrangement through Orion Literary Agency, Tokyo, p295 (1995)