

農学研究院若手教員支援事業（プロジェクト支援）成果報告書

平成25年4月17日

研究課題名：自然由来揮発成分の生物時計を切り口とした機能解析
～時間香り学（Chronoaromalogy）の確立ならび機能性香りの探索～

支援期間：平成23年 5月16日 ～平成25年 3月31日

研究者：

1) プロジェクトリーダー

氏名：清水邦義 年齢 40歳 職位 助教
所属：環境農学部門 サステイナブル資源科学講座 森林圏環境資源科学研究分野
メールアドレス：shimizu@agr.kyushu-u.ac.jp

2) プロジェクトメンバー

氏名：安尾しのぶ 年齢 36歳 職位 准教授
所属：資源生物学部門 動物・海洋生物資源学講座 代謝・行動制御学研究分野
メールアドレス：syasuo@brs.kyushu-u.ac.jp

氏名：水野谷 航 年齢 35歳 職位 助教
所属：資源生物学部門 動物・海洋生物資源学講座 畜産化学研究分野
メールアドレス：wataru_m@agr.kyushu-u.ac.jp

氏名：藤田弘毅 年齢 46歳 職位 助教
所属：環境農学部門 サステイナブル資源科学講座 森林生物化学研究分野
メールアドレス：koki-fujita@agr.kyushu-u.ac.jp

3) 研究協力者（技術職員，学術研究員等）

氏名：松本清 年齢 41歳 身分 学術研究員
所属：環境農学部門 サステイナブル資源科学講座 森林圏環境資源科学研究分野
メールアドレス：syk.matsumoto@gmail.com

（九州大学農学研究院以外の研究協力者・アドバイザー）

氏名：大貫宏一郎 年齢 38歳 身分 講師
所属：九州栄養福祉大学 食物栄養学部
メールアドレス：ohnuki@knwu.ac.jp

氏名：岡本 剛 年齢 37歳 身分 准教授
所属：九州大学大学院 医学研究院 先端医療医学部門
メールアドレス：okamoto@digital.med.kyushu-u.ac.jp

氏名：石川 洋哉 年齢 41歳 身分 准教授
所属：福岡女子大学 国際文理学部 食・健康学科 食品学研究室
メールアドレス：ishikawa@fwu.ac.jp

氏名：永野純 年齢 48歳 身分 准教授
所属：九州大学 健康科学センター
メールアドレス：nagano@ihs.kyushu-u.ac.jp

氏名：有働洋 年齢 45歳 身分 助教
所属：九州大学 理学研究院
メールアドレス：hudouscb@kyushu-u.org

氏名：光藤崇子 年齢 36歳 身分 学術研究員

所属：九州大学 システム情報科学研究所
メールアドレス：mitsudo@cog.inf.kyushu-u.ac.jp

氏名：山田祐樹 年齢32歳 身分 助教
所属：山口大学 時間学研究所
メールアドレス：yamadayuk@gmail.com

1. 研究の成果、達成度

本プロジェクトの目指すところは、「自然由来揮発成分（香り成分）吸入時のヒトの生理・認知機能応答変化検討に加え、マウスを用いて概日時計に対する影響を解明することによって、未だ科学的エビデンスが不足している自然由来揮発成分（香り）の機能解析を行い、新規知見に基づいた時間香り学（クロノアロマロジー）への展開の足がかりをつかむ」ことである（図1）。まず、香りの人での評価を元に、着目する香りを選定した。すなわち、人での視覚的持続注意力・生理・心理応答結果を基に、モミ精油に鎮静誘導効果、また、相反する香りである月桂樹の葉の香気に、交感神経活性化ならびに注意力低下抑制効果を見いだした。これらの混合物の香気の場合には、定量的にかつ、再現性良く体（人・動物）に提示するのは困難であるため、含有される主要成分に着目し、動物ならびに人に及ぼす影響について検討することにした。すなわち、モミ精油の香気主要成分である(-)-酢酸ボルニルならびに月桂樹の葉の主要香気成分である1,8-シネオールに着目することにした（図2）。

香りを特定時刻に提示する動物実験系を新規に構築し、(-)-酢酸ボルニルの機能を解析したところ、活動性の亢進およびスムーズな休息期移行という興味深い機能性を見出した（図3）。また、これらの作用は香りの濃度に依存することが確認された。次に、(-)-酢酸ボルニル提示期間において、概日時計を制御する時計遺伝子発現を解析したところ、中枢ではなく末梢組織における時計遺伝子発現に影響を与えることが示された。時計遺伝子は転写因子であり、各組織における様々な遺伝子発現にリズム性をもたらす。今回、(-)-酢酸ボルニル提示により、細胞周期やステロイド合成に深く関わる *Per2* の発現や、その下流遺伝子の発現が変化したことは興味深い。さらに、情動に関する機能解析のため、(-)-酢酸ボルニルを提示したマウスを行動テストバッテリーに供したところ、オープンフィールド試験において、自発運動量や抗不安

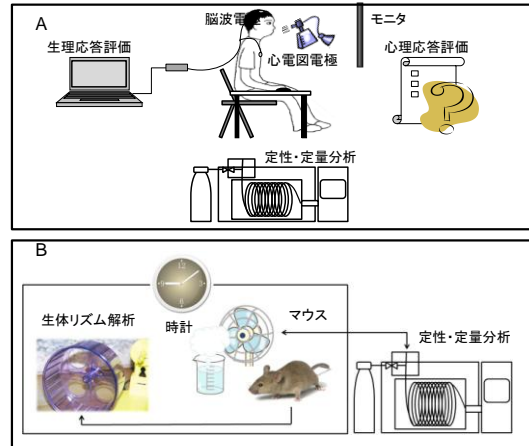
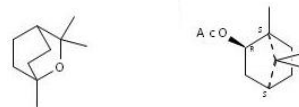


図1 実験概要図



1,8-シネオール 酢酸ボルニル

図2 化学構造

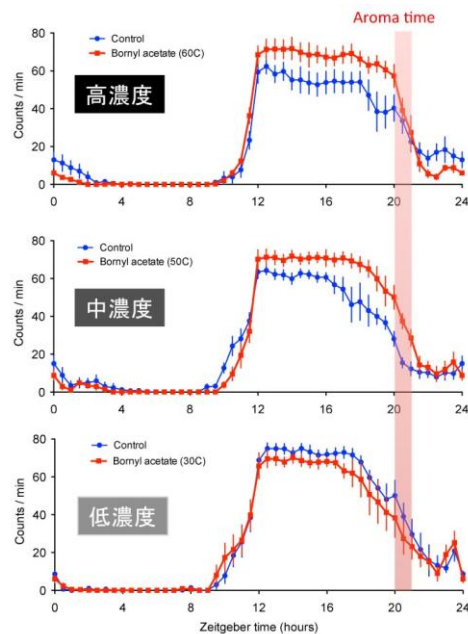


図3 酢酸ボルニルのマウスの活動量に及ぼす影響

様行動の増加が観察された。加えて、(-)-酢酸ボルニルでの人での吸引実験において、持続的視覚刺激作業終了後に、睡眠誘発に関連する脳波である θ 波が、有意に増大していることが確認された(図4)ことにより、動物ならびに人において、何らかに対応する生体応答が見いだされた。

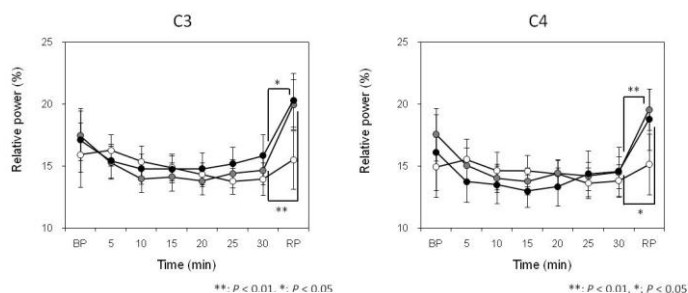


図4 (-)-酢酸ボルニルの θ 波誘導効果

一方、1,8-シネオールの提示はマウスの概日リズムに影響を与えなかった。人に対する吸入実験においても、(-)-酢酸ボルニルのような長期視覚刺激後の θ 波誘導効果は観察されず、視覚刺激中前半から中盤にかけて交感神経活動を高める傾向が見いだされた(図5)。このような異なる香り成分の相反する明確な動物ならびに人での異なる挙動結果を勘案すると、(-)-酢酸ボルニルの動物への応答は、本物質特異的(構造特異的)な作用であり、概日リズムを特定の化学構造を有する香気成分で制御可能なことを示唆しており、本プロジェクトの達成目標である時間香り学(クロノアロマロジー)への展開の足がかりとなる貴重なデータの取得に成功したと考えている。

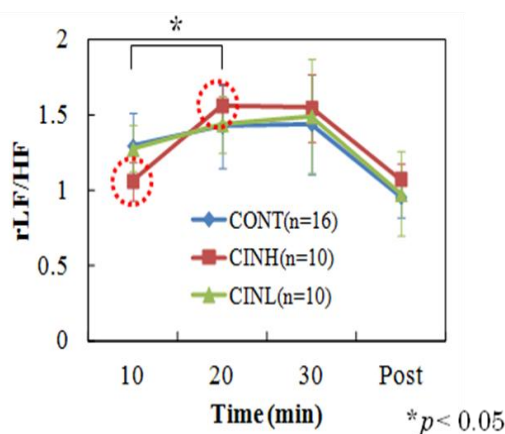


図5 シネオールの交感神経活動に及ぼす影響

2. 論文等の研究発表状況

(原著論文：査読有り)

1. Volatiles emitted from the leaves of *Laurus nobilis* L. improve vigilance performance in visual discrimination task. Biomedical Research, 32(1), 19-28 (2011) E. Matsubara, M. Fukagawa, T. Okamoto, A. Fukuda, C. Hayashi, K. Ohnuki, K. Shimizu, R. Kondo
2. The essential oil of *Abies sibirica* (Pinaceae) reduces arousal levels after visual display terminal work. Flavour and Fragrance Journal, 26(3), 204-210 (2011) E. Matsubara, M. Fukagawa, T. Okamoto, K. Ohnuki, K. Shimizu, R. Kondo
3. (-)-Bornyl acetate induces autonomic relaxation and reduces arousal level after visual display terminal work without any influences of task performance in low-dose condition. Biomedical Research, 32(2), 151-157 (2011) E. Matsubara, M. Fukagawa, T. Okamoto, K. Ohnuki, K. Shimizu, R. Kondo
4. (-)-酢酸ボルニルの多機能性～森の香り (-)-酢酸ボルニルが視覚作業後の覚醒状態や緊張緩和に及ぼす効果～, Aroma Research, No. 45 (Vol. 12/No. 1), 76-83 (2011) 松原恵理、深川未央、岡本剛、大貫宏一郎、清水邦義、近藤隆一郎
5. モミ精油の多機能性～モミ精油は視覚作業後の覚醒状態を低下させる～, Aroma Research, No. 46 (Vol. 12/No. 2) 180-186 (2011) 松原恵理、深川未央、岡本剛、大貫宏一郎、清水邦義、

近藤隆一郎

6. Volatiles emitted from the roots of *Vetiveria zizanioides* suppress the decline in attention during a visual display terminal task, *Biomedical Research*, 35(5)299-308 (2012), E. Matsubara, K. Shimizu, M. Fukagawa, Y. Ishizi, C. Kakoi, T. Hatayama, J. Nagano, T. Okamoto, K. Ohnuki, R. Kondo
7. 樹木由来のかすかな香り～生理・心理応答解析からみえること～, *Aroma Research*, 13(3), 202-208, (2012), 清水邦義、松原恵理、福田竜大、藤田弘毅、水野谷航、安尾しのぶ、有働洋、広津崇亮、中島大輔、光藤崇子、山田祐樹、石川洋哉、大貫宏一郎、岡本剛、近藤隆一郎
8. インドネシアの未開発天然素材の多機能性・多様性に着目した高度利用, *Aroma Research*, 14(1)76-81 (2013), 清水邦義

(招待講演)

9. 嗅覚九州プロジェクトの紹介～医農理工文連携による「におい」の最先端総合研究～ 第63回日本木材学会 2013年3月27-29日 岩手大学(盛岡市、抽出成分利用研究会招待講演) (九大院農)○清水邦義、(九大院医)岡本剛

(特許出願)

10. 出願番号 特願 2011-37735、 θ 波発現増強剤, 清水邦義、松原恵理、大貫宏一郎、近藤隆一郎、出願人：国立大学法人九州大学
11. 出願番号 特願 2012-143209、出願日2012年6月26日、香料組成物および化粧料、瀬田浩一、加藤暢浩、大谷大二郎、兼子謙一、澤田 麻貴、清水邦義、出願人：国立大学法人九州大学
12. 出願番号 特願 2012-143210、出願日2012年6月26日、酢酸ボルニルを含有する香料組成物および化粧料、瀬田浩一、加藤暢浩、大谷大二郎、兼子謙一、澤田 麻貴、清水邦義、出願人：国立大学法人九州大学

3. 研究の波及効果

学術的波及効果：概日時計は食事や薬に影響をうけ、既に「時間栄養学」や「時間薬理学」が注目されているが、本研究により、香りという独自の切り口で、新たな「時間香り学」が切り開かれつつある。特に、本研究は香り成分の定量や作用時刻の特定など、従来の研究では解析し得なかった科学的パラメーターに基づいており、今後の発展を支える基盤となる。さらにメカニズムを解明することで、臨床学や心理学、脳科学、など、広い応用が期待される。加えて、本プロジェクトを基盤とし、学際的なプロジェクトチームを構築し、P&P(医農理工文連携による「におい」の最先端総合研究)に採択され、「嗅覚九州プロジェクト(http://www.dimi.kyushu-u.ac.jp/pp/?page_id=9)」を立ち上げるに至った。今後、香りを発端とした新規研究の構築・深化を目指す基盤となる研究成果が本研究で取得できたと考えている。

社会的波及効果：今回の動物実験における結果は、「特定の時刻」に、「特定の香り」を継続して嗅ぐことで、活動期のパフォーマンス向上やスムーズな睡眠移行が可能となることを示唆している。現代社会は24時間型社会であり、生活リズムの乱れによる不眠や集中力低下が深刻化している。また日本では5人に1人が概日時計の乱れやすい交替制勤務にたずさわることが知られている。本研究結果により、新規かつ簡便な概日時計調節因子として香りを提案でき、上記の諸問題に香りで対処する道が開かれる。

4. 外部資金獲得に向けての取組状況

下記の助成金に積極的に応募した。

4-1 江間忠研究助成

スギ精油の健康増進効果を切り口とした新規機能性の探索

研究代表者：光永徹（岐阜大学）、研究分担者：清水邦義、藤田弘毅、松原恵理

申請額：1,500千円（平成23～24年）

結果：採択

4-2 科研基盤B

健康増進効果を切り口とした高機能性スギ精油の調製と機能解析

研究代表者：清水邦義

申請額：20,000千円（24～26年度）

結果：採択

4-3 P&P（九州大学教育研究プログラム・研究拠点形成プロジェクト、E-3、学際・複合・新領域）

医農理工文連携による「におい」の最先端総合研究

研究代表者：岡本剛（医学研究院）、研究分担者：清水邦義、安尾しのぶ、藤田弘毅（農学研究院）、有働洋（理学研究院）、光藤崇子（システム情報科学研究院）、山田祐樹（人間環境学研究院）

申請額：9,965千円（24～25年度）

結果：採択

4-4 科研基盤A

香料化学の創生

研究代表者：長谷川登志夫（埼玉大学）、研究分担者：清水邦義

申請額：48,450千円（25～29年度）

結果：不採択

4-5 科研費・新学術領域研究（研究領域提案型／計画研究）

心理生理応答からみた自然由来揮発成分の嗅覚その他の感覚情報の循環および相互作用

研究代表者：清水邦義

申請額：28,000千円（157,000千円）（25～29年度）

結果：不採択

4-6 科研費・新学術領域研究（研究領域提案型／計画研究）

植物・動物・ヒトで循環する物質・情報・情動のシステムの理解の総括（清水邦義）

研究代表者：岡本剛、研究分担者：清水邦義

申請額：2,500千円（107,500千円）（25～29年度）

結果：不採択

5. 研究経費の使用状況

平成23年度

| | | |
|-------|------------|---------------|
| 旅費 | 278,950円 | |
| 賃金 | 232,931円 | |
| 消耗品費等 | 1,276,859円 | |
| その他 | 211,260円 | 合計 2,000,000円 |

平成24年度

| | | |
|-------|------------|---------------|
| 旅費 | 235,770円 | |
| 謝金費 | 197,243円 | |
| 消耗品費等 | 1,544,812円 | |
| その他 | 22,175円 | 合計 2,000,000円 |