

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 中村 明朗

本研究は香りがもたらす生理心理的作用の一端を明らかにするため、香気成分吸入によるストレス調節効果を定量的に解析する試みとして、2時間の急性拘束ストレス中に、(R)-(-)-リナロールを吸入したラットの血球細胞構成や遺伝子発現プロファイルを解析したもので、論文は2章からなる。

第1章では、20 μ L の(R)-(-)-リナロール (92% ee) を吸入した急性拘束ストレスモデルラットの血液を分析することにより、好中球、リンパ球割合に関して、(R)-(-)-リナロール吸入が拘束ストレス誘導性の変化を抑制することを見出した。また全血より抽出した全RNAを用い、GeneChip Rat Genome 230 2.0 Arrayにより遺伝子発現プロファイル解析を行った結果、ANOVA検定で試験群間での発現量に有意差が認められた1,695プローブセット(遺伝子)中に(R)-(-)-リナロール吸入による影響を受ける遺伝子群が含まれることが示唆される結果を得た。このうちtukey検定により拘束によっても(R)-(-)-リナロール吸入によっても発現変動する遺伝子群の絞り込みを行うことで、ストレスによって発現量が有意に変化した遺伝子群に対する(R)-(-)-リナロール吸入の影響を解析した結果、拘束によって有意に血中発現量が変動した696プローブセットのうち、香気成分吸入の影響を受ける115プローブセットを見出した。香気成分のストレス応答に対する作用を血中の遺伝子発現量の変化として検出可能であり、さらにこれら115中109プローブセットのシグナル値は、(R)-(-)-リナロール吸入によりストレス状態から正常状態に近づく発現変動を示しており、好中球やリンパ球割合と同様に(R)-(-)-リナロール吸入が拘束ストレス誘導性の変化を抑制することを見出した。

第2章では全血の遺伝子発現プロファイル解析では困難であった発現変動遺伝子の生物学的な意味について考察するために、ストレス応答中枢であり、(R)-(-)-リナロールの作用部位の一つとも考えられる中枢神経系の視床下部を対象部位とし、遺伝子発現プロファイル比較とGene Ontologyによる機能グループ解析を行った。全遺伝子群を対象として行った階層型クラスタリングは、(R)-(-)-リナロール吸入が視床下部の遺伝子発現プロファイル変動に大きく寄与することを示し、次にストレス条件下での(R)-(-)-リナロール吸入の作用に着目したGene Ontology解析を行った結果、(R)-(-)-リナロール吸入により、特に神経細胞分化と転写調節関連遺伝子の発現が亢進することを明らかにした。また香気吸入によるこれらの遺伝子発現量の亢進は非拘束ストレス下の(R)-(-)-リナロール吸入では確認されず、ストレス条件下で生じていることが示唆された。ストレス変動性の遺伝子群

では、372 中(R)-(-)-リナロール吸入によって変動した遺伝子群は 104 個であり、このうち 77 プローブセットのシグナル値は(R)-(-)-リナロール吸入によりストレス状態から正常状態に近づくような発現変動を示していた。一方、残りの 27 プローブセットには、熱ショックタンパク質類 (*Hspa1L*, *Hspb1*, *Hsph1*, *Dnajb1*) など、ストレスに対して必要な生体応答を引き起こす役割を果たす特徴的な遺伝子群が多数含まれていた。このように拘束中の香気吸入は、神経細胞の分化や成熟過程を活性化しうる遺伝子群の発現を亢進すること、ストレスが引き起こす細胞死を抑制しうる、拘束ストレス誘導性の熱ショックタンパク質関連遺伝子群の発現を亢進することを明らかにした。また香気吸入による生体内変動は条件に依存し、これら遺伝子発現の亢進はストレス条件下で生じていることを示唆する結果を得た。

香気成分吸入がストレス応答の中核としても機能する視床下部の遺伝子発現に影響を及ぼしたことは明らかであり、ストレス応答に対する作用を DNA マイクロアレイ解析により検討した本手法は、香気成分の生体に及ぼす作用を考証する上で有効な手法と考えられる。また、経験的に知られる香りの作用は多様であるが、これらを科学的に評価することは難しく、特にヒトを対象とする場合、その評価方法は大幅に制限される。こうした中、血液を解析対象とした研究で香気成分による影響を確認できたことから、ヒト試験における香気成分の新しい評価方法の確立に大きく寄与するものと期待され、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。