

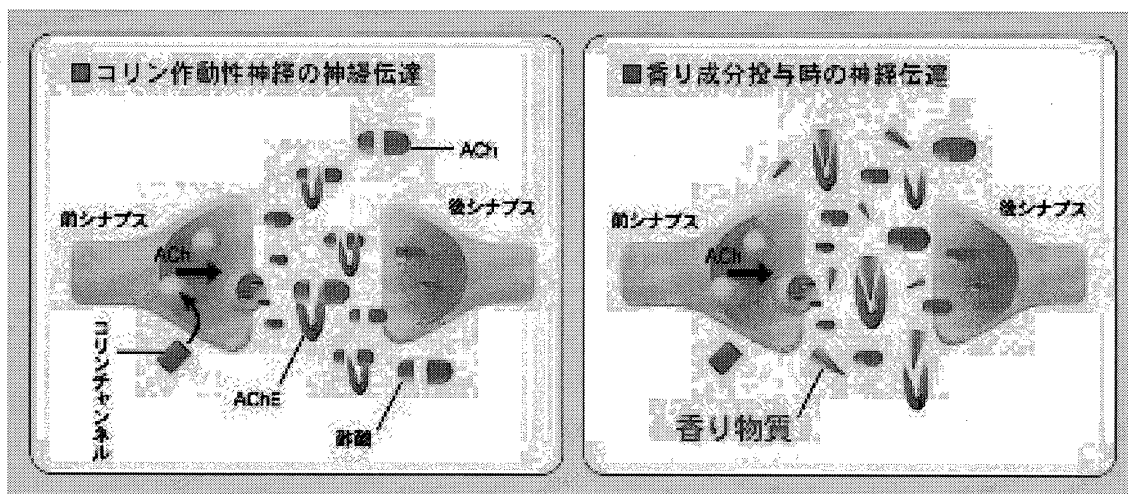
## 次世代アロマ用品の開発—認知機能を高める芳香療法剤—

報告者	近畿大学理工学部応用化学科	教授	宮澤三雄
共同研究者	大学院東大阪モノづくり専攻	M1	中谷幸希
	シニアサイエンティスト	SS	堀部 功
	大学院総合理工学研究科	PD	奥野祥治
	大学院総合理工学研究科	M2	河田純一
	理工学部応用化学科	B4	高野加奈子
共同研究企業			エアアロマ株式会社
			株式会社 大阪製薬
			株式会社 ユタカファーマシー
			小川香料株式会社

### 1. 背景

ヒトは「香り」によって気分がリラックスしたり食欲が増すなどの反応を無意識に起こす。このように我々が今日まで自然に身につけてきた「香り」の効用が、近年、化学的に解明され、現在、食品、嗜好品、化粧品などの分野で実用化されている。我々はこの「香り」をひとつの化学物質として捕らえ、その機能性と効用について先導的に研究を行い、「香り」を構成する化合物から種々の生理活性成分を特定し、その本体を解明してきた。そして、この香り成分の中には発がん抑制など非常に強い生理活性機能が発現している事を明らかにしてきた。この機能性発現機構を有効的に利用するならば現在のようにヒトが、病気の治療の為に薬を経口投与や静脈投与などの攻撃的な方法で体内に取り込むのではなく、近い将来には自然に「香りを嗅ぐ」という動作で鼻や口から香気成分を体内に取り入れるなど体にとってより優しい方法で、病気の予防や治療が可能になるのではないかと期待している。

一方、我が国において高齢化が認識されるようになって久しく、2015年には65歳以上の老人は全人口の4人に1人を占めることが予想されている。人口の高齢化に伴い我が国の老人性痴呆症患者数は増加の一途を辿り、痴呆症の防止が社会的にも重要な課題になってきている。痴呆症には、脳血管性痴呆とアルツハイマー型痴呆（アルツハイマー病）の2種類があるが、アルツハイマー型痴呆がその大部分を占めている。アルツハイマー病患者の脳内では、神経伝達物質であるアセチルコリン（ACh）の低下がみられることから、予防・改善法として、AChを分解するアセチルコリン分解酵素（アセチルコリンエステラーゼ（AChE））の働きを阻害することにより脳内のACh濃度が増加して、神経伝達系が改善され、知能機能が改善されるのではないかとという仮説（コリン仮説）に基づきアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の研究が進められている（図1）。



香り成分の効果により脳内のアセチルコリン濃度が上昇し、  
認知機能障害の改善が期待できる。

図 1. 脳内において期待できる香り成分の作用機序

我々はこれまでに「香り」の機能性として、ティーツリーオイル、ハッカ、グレープフルーツなどの精油成分による痴呆症予防効果（アセチルコリンエステラーゼ阻害活性）について見いだしてきた。本研究では、痴呆の進行を抑制する「香り」を探求し、その香りを高齢者が生活する居住空間（病院，老人ホーム，一般家庭など）にディフューザーを用いて計画的に拡散する方法を研究している。この方法は、従来の薬物療法や、運動療法など人体への影響を伴うものとは異なり、日常の生活空間で香りを楽しむと同時に呼吸器官より体内に吸収された物質が、痴呆予防効果を発揮するものである。

## 2. 目的

本研究の目的は、香りの機能性を科学的に解明し、それを用いてさまざまな疾患予防のため生活空間に“香りを演出”することにより、生活の質の向上 (Quality of Life) を目指す全く新しいスタイルの製品を開発することである。その中でも 17 年度においては、帰化植物であるオオキンケイギクのアセチルコリンエステラーゼ阻害活性試験，および昨年度報告したティーツリーオイルを基盤とした新たな認知機能改善芳香療法剤に開発を行った。

## 3. 研究組織

- ・近畿大学理工学部応用化学科生物工学研究室
- ・エアアロマ株式会社
- ・株式会社大阪製薬
- ・株式会社 ユタカファーマシー

・小川香料株式会社

4. 研究方法

- 1) 植物から連続水蒸気蒸留法により精油を採取し、質量分析装置付きガスクロマトグラフィー (GC-MS) により精油成分の同定。  
(担当：近畿大学理工学部応用化学科生物工学研究室 (宮澤教授))
- 2) 採取した精油のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性 (図 2) について検討。  
(担当：近畿大学理工学部応用化学科生物工学研究室 (宮澤教授))
- 3) アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示した精油中の活性成分について検討。  
(担当：近畿大学理工学部応用化学科生物工学研究室 (宮澤教授))
- 4) 昨年の研究成果をベースにティーツリーオイルをアレンジした新規機能性香り製品試作の開発およびそれらの阻害試験。  
(担当：エアアロマ株式会社, 近畿大学理工学部応用化学科生物工学研究室 (宮澤教授))
- 5) 研究成果をもとに新規機能性香り製品の開発。  
(担当：エアアロマ株式会社)
- 6) 従来のディフューザー (香り噴霧装置) の改良。  
(担当：エアアロマ株式会社)

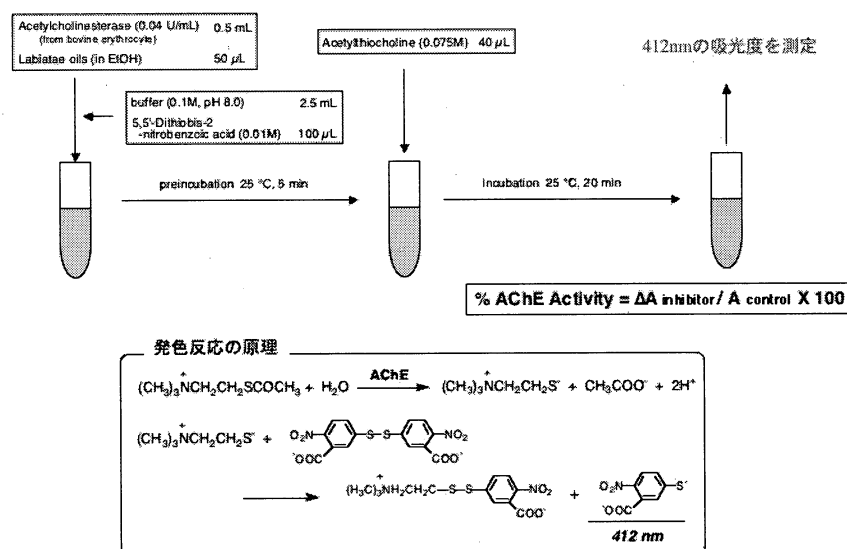


図 2. アセチルコリンエステラーゼ阻害試験

## 5. 研究成果

### オオキンケイギク精油によるアセチルコリンエステラーゼ阻害活性

オオキンケイギクはグリーン様の爽やかな香りを放つキク科の帰化植物であり、現在では日本各地の河川敷や道路沿いなどに大群落をつくっている。この植物より得た精油について GC-MS 分析による構成成分の検討を行った (表 1)。その結果、オオキンケイギク精油には特徴的なアセチレン化合物である 1-phenyl-hepta-1,3,5-triyne (図 3) を最も多く含有していることを明らかにした。

表 1. オオキンケイギク精油の主要構成成分

Compound	Peak area (%)
1-Phenyl-hepta-1,3,5-triyne	29.13
Germacrene D	16.70
$\beta$ -Bisabolene	11.12
$\gamma$ -Curcumene	8.45
$\alpha$ -Pinene	7.92
2-Phenyl-5-(1'-propynyl)-thiophene	4.73
Limonene	2.27
$\beta$ -Ylangene	2.22
Myrcene	1.52
(E)- $\beta$ -Ocimene	1.15

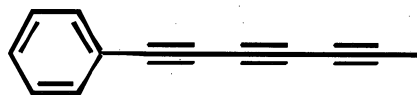


図 3. 1-Phenyl-hepta-1,3,5-triyne の構造

次に、オオキンケイギク精油および最も精油中に多く含まれていた 1-phenyl-hepta-1,3,5-triyne についてアセチルコリンエステラーゼ阻害活性試験を行った (図 4)。その結果、オオキンケイギク精油には阻害活性が見られ、その 50%抑制濃度である IC<sub>50</sub> は 83.5  $\mu$ g/mL と非常に高いものであった。また、主成分である 1-phenyl-hepta-1,3,5-triyne の IC<sub>50</sub> が 53.5  $\mu$ g/mL と精油には及ばないものの高い活性を示したことより、これがオオキンケイギク精油のアセチルコリンエステラーゼ阻害に大きく関与していることを示唆した。

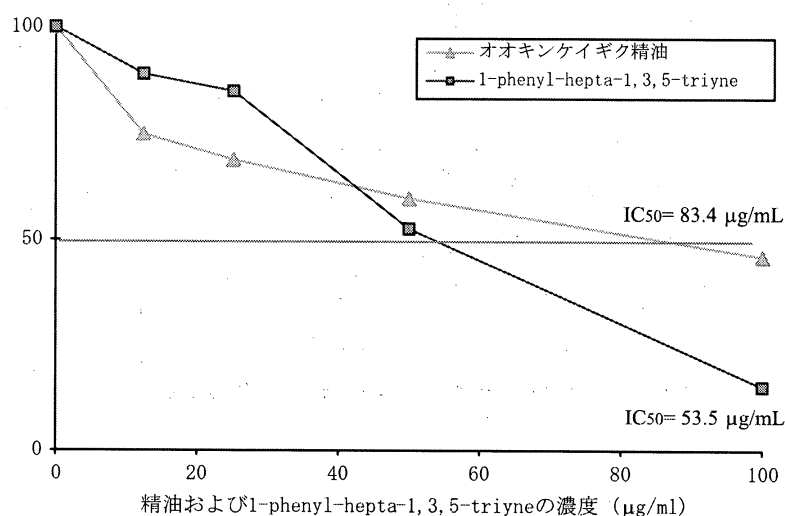


図 4. オオキンケイギク精油および 1-phenyl-hepta-1,3,5-triyne のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性

ティーツリーオイルをベースとした製品試作の開発のための検討

昨年度報告した、強いアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有するティーツリーオイルをベースとした試作品について阻害活性を検討した。まず、我々が過去に見出したアセチルコリンエステラーゼ阻害香り物質の中で強い阻害効果を示した 3-carene および  $\beta$ -pinene を用いて、ティーツリーオイルにこれらを加えることにより活性がどのように変化するかを検討を行った (図 5)。その結果、3-carene,  $\beta$ -pinene を加えることにより、ティーツリーオイルで 25%阻害である活性値を混合比 50:50 においてそれぞれ 60%(3-carene), 45% ( $\beta$ -pinene) と著しく増加させることに成功した。

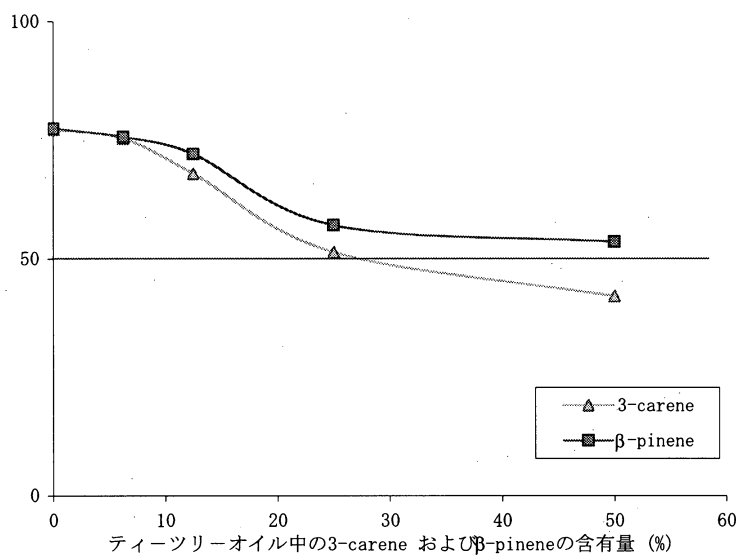


図 5. ティーツリーオイルの3-careneおよび $\beta$ -pineneの含有量による活性値の変化 (試験濃度100  $\mu$ g/mL)

ティーツリーオイルをアレンジした新規機能性香り製品試作の開発

上記の検討をもとに、3-carene および  $\beta$ -pinene を加えたティーツリーオイルをベースとした香りの異なる Type 1~5 の試作品の調整を行った (表 2)。さらに、それら 5 種

表 2. ティーツリーオイルをベースとした試作品の香りの評価および原料

名称	香り印象	原料
Type 1 (目覚め)	スッキリと目覚めたい朝に最適な爽やかな香り	teatree, peppermint, fie needle, eucalyptus, 3-carene, $\beta$ -pinene
Type 2 (食欲)	食を刺激するような新鮮な柑橘の香り	teatree, lime, grapefruit, tangerine, pine, eucalyptus, 3-carene, $\beta$ -pinene
Type 3 (幸福感)	優しい気分にさせてくれる甘く華やかな香り	teatree, orange, ylang ylang, rosewood, spike lavender, chamomile, 3-carene, $\beta$ -pinene
Type 4 (元気)	元気を与えてくれるような力強い香り	treatree, lemongrass, eucalyptus, cedarwood, peppermint, 3-carene, $\beta$ -pinene
Type 5 (睡眠)	一日の終わりに心休まる穏やかな香り	teatree, chamomile, spike lavender, cedar, pine, eucalyptus, 3-carene, $\beta$ -pinene

の試作品についてアセチルコリンエステラーゼ阻害活性試験を行った結果、全ての Type にて強い阻害効果が確認できた (図 6)。特に、低濃度で Type 4, 1, 5, 高濃度で Type 5, 4,

2 の強い阻害活性が見られたため、Type 4 および 5 についてティーツリーオイルとの比較を行った (図 7)。その結果、Type 4, 5 共にティーツリーオイルと比べても優れた効果を有していることを明らかにした。現在、これら Type 1~5 は製品化にむけ最終調製段階である (図 8)。

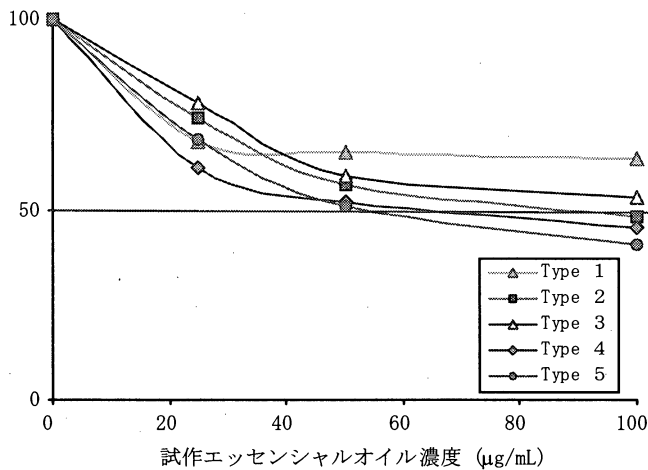


図 6. 試作品のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性

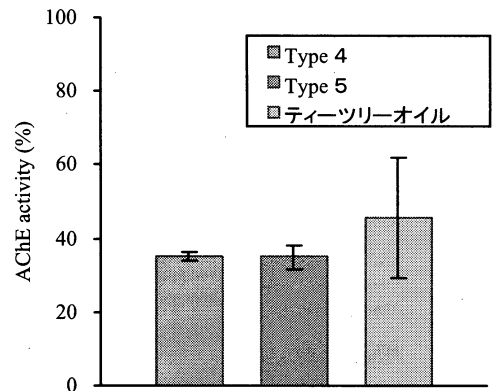


図 7. Type 3, 4 およびティーツリーオイルのアセチルコリンエステラーゼ阻害活性比較 (試験濃度 100 µg/mL)

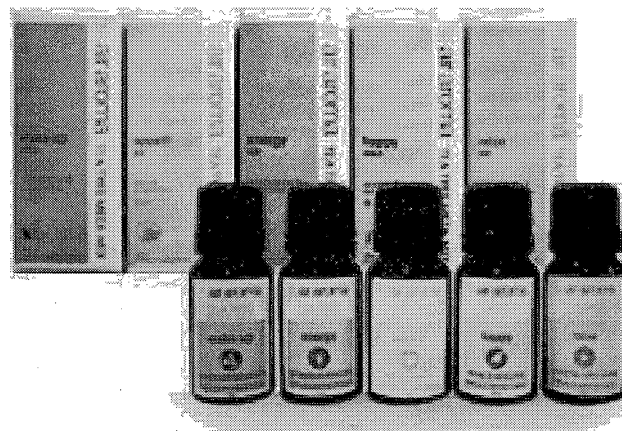


図 8. 最終製品予定図

#### 新規ディフューザー (香り噴霧装置) の開発

従来のディフューザーに改良を加え、さまざまな場所で利用できる小型マイナスイオンアロマディフューザーを開発した (図 7)。独自の圧縮空気を利用した「ゴールドディフュージョンシステム」を用い常温でエッセンシャルオイルを拡散させることにより、部屋中に香りを柔らかく広げることが可能となった。また拡散の際、フラスコ内部の壁に衝突することでマイクロミストが発生、レナード現象によりマイナスイオンも期待される (図 8)。

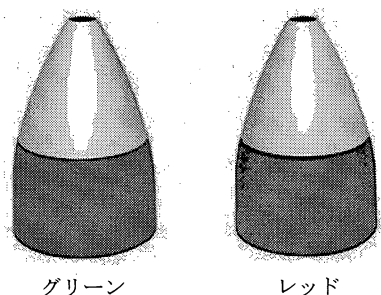


図 9. 小型マイナスイオンアロマディフューザー

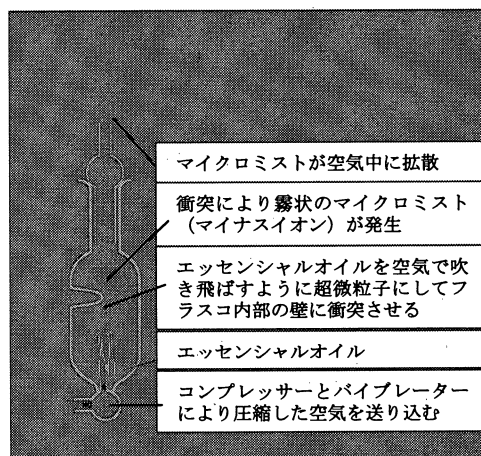


図 10. ディフューザーがマイクロミストを作りだすしくみ

## 6. 本研究費を用いた研究成果の発表

(特許) 2 件

1. リグナン系化合物及び該リグナン系化合物を有効成分とするヘリコバクターピロリの運動能阻害剤  
(平成 18 年 2 月 1 日出願, 特願 2006-24225, 近畿大学)
2. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤  
(平成 18 年 5 月 25 日公開, 特開 2006-131589, JP2006131589)

(学術論文) 16 件

1. Miyazawa M., Miyamoto Y., Biotransformation of (+)-(1*R*)- and (·)-(1*S*)-Fenchone by the Larvae of Common Cutworm (*Spodoptera litura*). *J. Mol. Catalysis B: Enzymatic* (2005), 32, 123-130.
2. Miyazawa M., Yamafuji C., Inhibition of Acetylcholinesterase Activity by Bicyclic Monoterpenoids. *J. Agric. Food Chem.* (2005), 53, 1765-1768.
3. Miyazawa M., Kohno G., Suppression of Chemical Mutagen-Induced SOS Response by Allylbenzen from *Asiasarum hterotropoides* in the *Salmonella typhimurium* TA1535/PSK1002 Umu Test. *Nat. Prod. Res.* (2005), 19, 29-36.
4. Miyazawa M., Sugawara A., Biotransformation of ·-Bulnesene Using a Plant Pathogenic Fungus, *Glomerella cingulata* as a Biocatalyst. *Nat. Prod. Res.* (2005), 19, 111-115.
5. Miyazawa M., Okuno Y., Imanishi K., Suppression of the SOS-Inducing Activity of Mutagenic Heterocyclic Amine, Trp-P-1, by Triterpenoid from *Uncaria sinensis* in the *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002 Umu Test. *J. Agric. Food Chem.* (2005), 53, 2312-2315.

6. Miyazawa M., Nishiguchi T., Yamafuji C., Volatile Components of the Leaves of *Brassica rapa* L. var. *perviridis* Bailey. *Flavo. Fragr. J.* (2005), 20, 158-160.
7. Tsukamoto T., Ishikawa Y., Miyazawa M., Larvicidal and Adulticidal Activity of Alkylphthalide Derivatives from Rhizome of *Cnidium officinale* against *Drosophila melanogaster*. *J. Agric. Food Chem.* (2005), 53, 5549-5553.
8. Miyazawa M., Torii T., Toshimitsu Y., Koyama I., Effect of Mechanical Stress Imposition on Co-culture of Hepatic Parenchymal and Nonparenchymal Cells: Possibility of Stimulating Production of Regenerating Factor. *Transplantation Proceedings* (2005), 37, 2398-2401.
9. Miyazawa M., Yagi N., Taguchi K., Inhibitory Compounds of  $\alpha$ -Glucosidase Activity from *Arctium lappa* L. *J. Oleo Sci.* (2005), 54, 589-594.
10. Shibayama H. Ueda K., Yoshio K., Matsuda S., Hisama M., Miyazawa M., Synthesis and Characterization of New Ascorbic Derivative: Sodium Isostearyl 2-O-L-Ascorbyl Phosphate. *J. Oleo Sci.* (2005), 54, 601-608.
11. Utsunomiya H., Kawata J., Chanoki W., Shirakawa N., Miyazawa M., Components of Essential Oil from Woods of *Prunus mume* Sieb. et Zucc. *J. Oleo Sci.* (2005), 54, 609-612.
12. Miyazawa M., Yamafuji C., Inhibition of Acetylcholinesterase Activity by Tea Tree Oil and Constituent Terpenoids. *Flavo. Fragr. J.* (2005), 20, 617-620.
13. Miyazawa M., Kawata J., Identification of the Main Aroma Compounds in Dried Seeds of *Brassica hirta*. *J. Nat. Med.* (2006), 60, 89-92.
14. Okuno Y., Miyazawa M., Microbial  $\sigma$ -Demethylation of Sinesetin and Antimutagenic Activity of the Metabolite. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* (2006), 81, 29-33.
15. Miyazawa M., Takahashi K., Araki H., Biotransformation of Daidzein Diglycate by Microorganisms. *Nat. Prod. Res.* (2006), 20, 311-315.
16. Miyazawa M., Kawata J., Identification of the Key Aroma Compounds in Dried Roots of *Rubia cordifolia*. *J. Oleo Sci.* (2006), 55, 37-39.

(学会発表等)

1. 36th International Symposium on Essential Oils (ISEO 2005)  
・Inhibition of Acetylcholinesterase Activity by Essential Oil
2. 日本化学会 第49回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会  
・オオキンケイギクの精油成分および香気特性  
・和漢生薬 (バンランコン・ハクガイシ) の香気成分および香気特性



7. 今後の展開

- 1) ティーツリーオイルをベースとした新規機能性香り製品の最終製品化を行う。
- 2) 製品の臨床実験のため、本大学の倫理委員会の許可をもらう。
- 3) 製品を老人介護施設等でテスト的に使用し、効果の評価を行う。
- 4) 痴呆症の原因のひとつといわれるアミロイドタンパクの脳内への蓄積を予防する植物精油の検討。
- 5) 植物成分からの新規有用性インセクトコントロール物質の探索。  
1-2) とは別途に、我々のこれまでの研究成果より、ある植物特有の香気物質に昆虫に対して強力な殺虫効果が見出されている。この成果を本研究の第2のテーマとして“香りで昆虫忌避・殺虫関連製品化を目指す。