

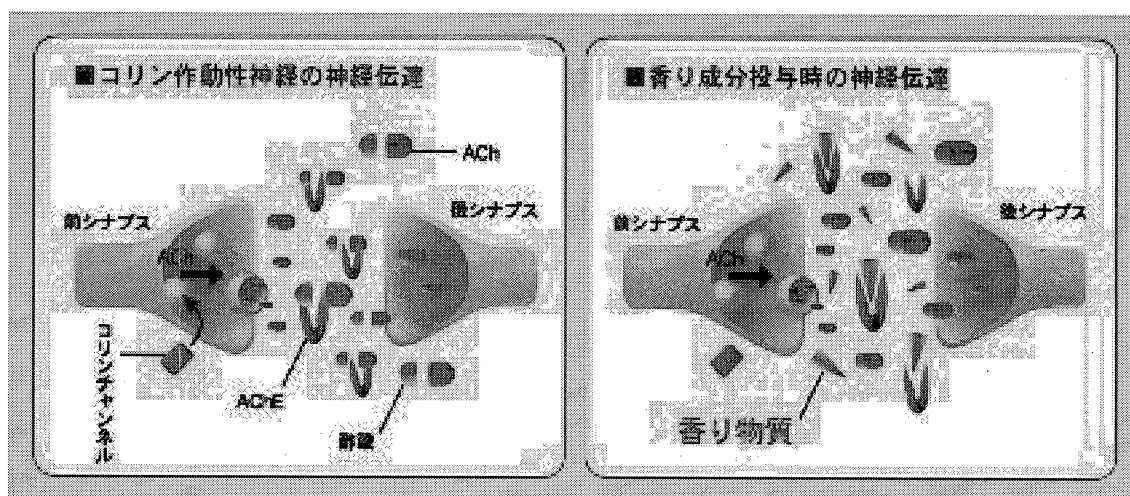
次世代アロマ用品の開発—認知機能を高める芳香療法剤—

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 M2 中谷幸希
大学院東大阪モノづくり専攻 M1 木村美菜子
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 D1 河田純一
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 ミリオナ化粧品
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、科学的に解明され、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、病氣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、病氣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わ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」の物質を探求し、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ことにより、痴呆予防効果や認知機能賦活作用を示す機能性香料の開発と応用を研究している。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

本研究は、植物が本来持つ”香り”の機能性を科学的に解明し、認知機能賦活化のための新製品開発を目的とする。生活空間に“香りを演出する”ことにより、ライフスタイルを向上（Quality of Life）させ、様々な疾患予防等の新しいタイプの製品開発を行うものであり、次世代に向けた研究成果の応用・実用化が非常に期待されるオリジナリティ溢れる研究である。その中でも平成 18 年度においては、平成 16, 17 年度に研究および開発を進めてき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”の最終的商品化を行った。また、東北地方で食されている山菜であるモミジガサおよびヨブスマソウの精油成分のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性の検討。さらに、香りによる新規有用性インセクトコントロール物質の探索、植物成長促進作用の解明も行った。

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
- ・株式会社ミリオナ化粧品
- ・小川香料株式会社

4. 研究方法

①認知機能改善芳香療法剤の開発

- 1) 平成 16, 17 年度の研究成果を基盤とした新たな認知機能改善芳香療法剤の最終商品化。
(担当：エアアロマ株式会社)
- 2) 植物から連続水蒸気蒸留法により精油を採取し、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))
- 3) 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。およびア
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))

②香りによるインセクトコントロール剤の開発

- 4) 採取した精油及び精油成分によるコナヒョウヒダニおよびケナガコナダニに対する殺
虫及び殺ダニ活性試験の検討。
(担当：株式会社大阪製薬, 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香りによる植物成長促進剤の開発

- 5) 植物成長促進作用を有す微生物の揮発性成分の解明。
(担当：株式会社ミリオナ化粧品, 近畿大学理工学部応用化学科生物工学研究室 (宮
澤教授))

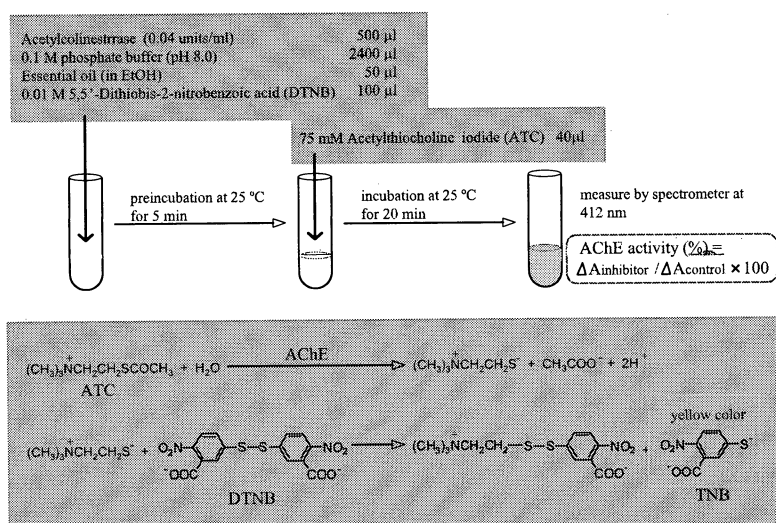


図 2. アセチルコリンエステラーゼ阻害試験

5. 研究成果

①認知機能改善芳香療法剤の開発

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の最終商品化

平成 18 年度は、平成 17 年度に解明したモノテルペン炭化水素 (Δ -3-carene, b-pinene) の AChE 阻害活性相乗効果等を基に、セスキテルペン炭化水素である有効成分 b-caryophyllene をさらに配合したティーツリー系オイルの商品化(販売元:エアアロマ株式会社;商品名: . Ninchi⁺, TEA TREE MEDI-AIR; 標準価格: 10ml/2,100 円 450ml/35,700 円)を行った(図 3)。尚、この商品(Ninchi⁺, TEA TREE MEDI-AIR)は 2007 年 7 月 11~13 日に東京ビッグサイトで開催された『国際モダンホスピタルショウ 2007』で発表を行い、発売を開始した。



図 3. Ninchi⁺, TEA TREE MEDI-AIR

コウモリソウ属山菜精油によるアセチルコリンエステラーゼ阻害活性

コウモリソウ属山菜であるモミジガサ (*Cacalia delphiniifolia*) およびヨブスマソウ (*Cacalia hastata* var. *orientalis*) は、どちらも北海道および東北地方で天ぷらやお浸し等で食されている山菜である。モミジガサおよびヨブスマソウの地上部から連続水蒸気蒸留により得られた精油について GC-MS を用いて精油構成成分の検討を行った。その結果、モミジガサの主成分が α -caryophyllene (25.3%), α -curcumene (20.1%), (*E*)-b-farnesene (12.8%), ヨブスマソウの主成分が germacrene D (21.1%), myrcene (13.0%), α -caryophyllene (9.8%) であることを明らかとした。次に得られたモミジガサ精油およびヨブスマソウ精油の AChE 阻害活性試験を行った(図 5)。その結果、両精油とも比較標準物質である (-)-pulegone と同等以上の活性を示し、特にモミジガサ精油においては IC₅₀ 値 87.5 mg/mL と高い活性を有すことを見いだした。精油中の活性成分を明らかにする目的で、各精油の主成分である α -caryophyllene および germacrene D についても AChE 阻害活性試験を行った結果、それぞれ 16.3 mg/mL, 25.0 mg/mL と非常に高い IC₅₀ 値を示した(図 6)。このことより、モミジガサ精油およびヨブスマソウ精油の AChE 阻害活性成分は、各精油の主成分である炭化水素系セスキテルペノイドであることが明らかとなった。

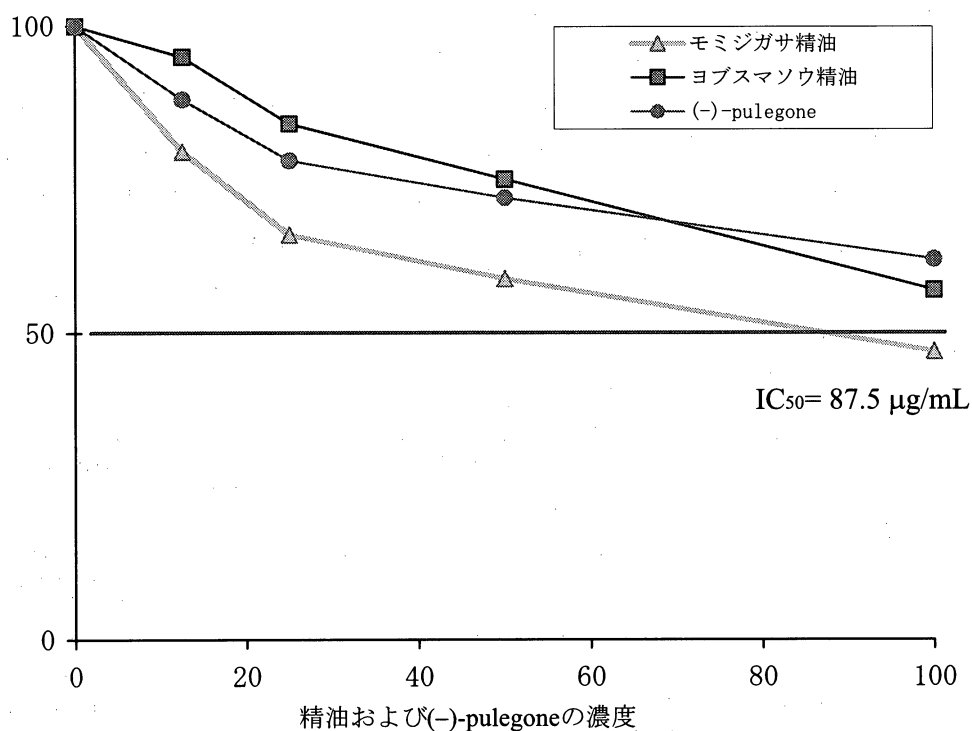
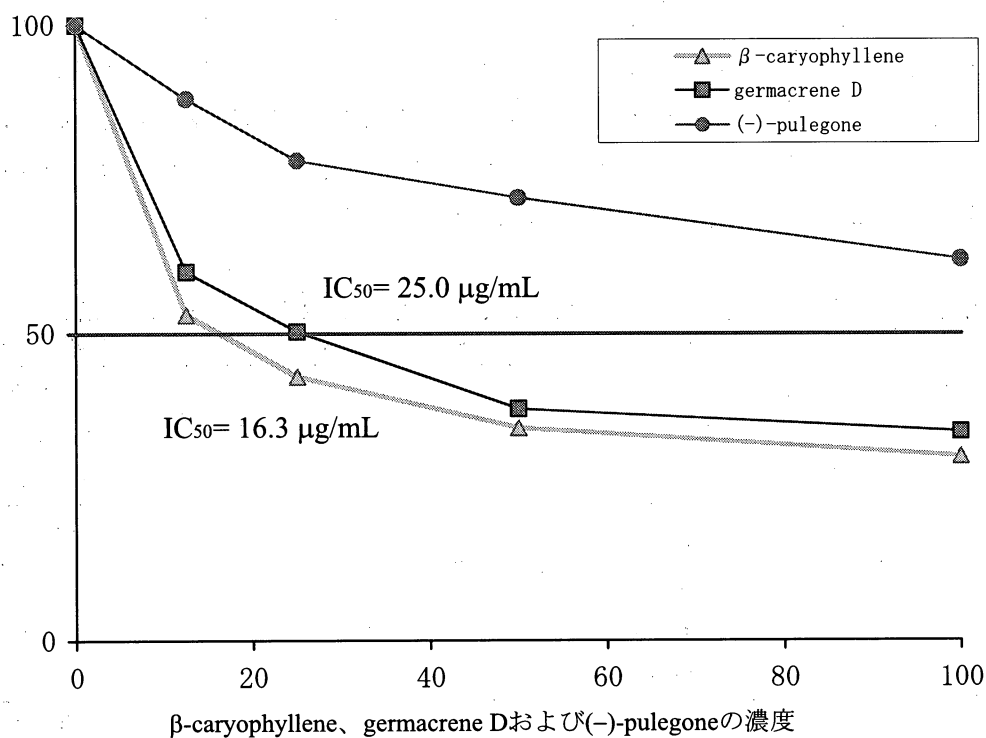


図 4. モミジガサ精油、ヨブスマソウ精油及び(-)-pulegoneのアセチルコリンエステラーゼ阻害活性



β-caryophyllene、germacrene Dおよび(-)-pulegoneの濃度
 図 5. β-caryophyllene、germacrene Dおよび(-)-pulegoneのアセチルコリンエステラーゼ阻害活性

②香りによるインセクトコントロール剤の開発

接骨木および石斛精油による殺虫及び殺ダニ活性

香りによる新規有用性インセクトコントロール物質の探索を目的として、数種の和漢生薬から得た精油について殺ダニ活性試験を指標としたスクリーニング試験を行った。その結果、接骨木(セッコツボク)および石斛(セッコク)に高い殺ダニ活性を見いだした(表 1)。特に接骨木精油は、一般的にダニ防除剤として使用されている *N,N*-diethyl-*m*-toluamide (DEET) と比較しても、コナヒョウヒダニおよびケナガコナダニに対する LC50 値がそれぞれ 1.41 mg/cm² および 1.51 mg/cm² と高い活性を有していた。

表1. コナヒョウヒダニおよびケナガコナダニに対する接骨木精油および石斛精油の殺ダニ活性

	試験サンプル	LC50 (50%致死濃度:µg/cm ²)	95%信頼区間
コナヒョウヒダニ	接骨木精油	1.41	1.09-1.73
	石斛精油	10.05	8.83-11.48
	DEET	2.07	1.86-2.29
ケナガコナダニ	接骨木精油	1.51	1.09-1.93
	石斛精油	8.5	6.34-10.96
	DEET	1.97	1.71-2.28

次に、殺虫及び殺ダニ活性に関与している成分を探索する目的で、接骨木および石斛の精油成分の解析および精油成分の殺ダニ活性試験を行った。その結果、接骨木精油に含まれていた *b*-selinene, (*E*)-nerolidol および石斛精油に含まれていた *α*-bisabolol が、コナヒョウヒダニおよびケナガコナダニに対してそれぞれ DEET と同等あるいは DEET 以上の活性が見られることを明らかにした(表 2)。尚、これらの研究成果については、現在特許申請中である(平成 18 年 10 月 30 日出願, 特願 2006-294244)。

表2. コナヒョウヒダニおよびケナガコナダニに対する *β*-selinene, (*E*)-nerolidol および *α*-bisabolol の殺ダニ活性

	試験サンプル	LC50 (50%致死濃度:µg/cm ²)	95%信頼区間
コナヒョウヒダニ	<i>β</i> -selinene	0.21	0.15-0.29
	(<i>E</i>)-nerolidol	1.71	1.35-2.16
	<i>α</i> -bisabolol	0.22	0.18-0.26
	DEET	2.07	1.86-2.29
ケナガコナダニ	<i>β</i> -selinene	2.21	1.91-2.55
	(<i>E</i>)-nerolidol	1.02	0.80-1.29
	<i>α</i> -bisabolol	1.83	1.43-2.23
	DEET	1.97	1.71-2.28

③香りによる植物成長促進剤の開発

植物成長促進作用を有す微生物の揮発性成分の解明

近年、微生物の揮発性代謝物が植物の生育を促進するという報告がされ、農業への応用が期待されてきているが、未だ微生物が放つ揮発性代謝物の詳細な検討は行われていない。そこで、近年開発された揮発性物質同定法のひとつである Solid phase microextraction (SPME)法を用い、多犯性植物病原菌である *Glomerella cingulata* の揮発性代謝物の解明を行った。その結果、*G. cingulata* の揮発性代謝物として 6 成分のセスキテルペンを含む 14 成分の同定に成功した。また、微生物の成長による経時変化を検討した結果、成長期に放出する揮発性代謝物で含有するセスキテルペンの割合が増加することを明らかとした。

6. 今後の展開

- 1) 本研究で最終商品化を行った認知機能改善芳香療法剤 (TEA TREE MEDI-AIR) の認知機能賦活機能のさらなる検討として、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予防効果 (BACE-1 阻害活性) についても検討を進めていく。
- 2) TEA TREE MEDI-AIR 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) TEA TREE MEDI-AIR 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) TEA TREE MEDI-AIR の姉妹品として、菊様の香りをもたせた第二の認知機能改善芳香療法剤の製品化を行う。
- 5) 次世代アロマ用品の開発の第 2 弾として、香りによる植物性長促進剤の開発に着手する。
1-4) とは別途に、我々のこれまでの研究成果より、強い植物生育促進作用を示す 3 種の菌株を見出している。この成果を基に、第 2 の次世代アロマ用品のテーマである“香り物質によるプラントコントロール剤”の製品開発を目指す。