医療としての「アロマテラピー」の可能性を 探る：吸入による芳香性生薬類の作用

伊藤 謙¹⁾，伊藤美千穂²⁾，高橋 京子³⁾

要約：補完代替医療のひとつに、香りを吸入することで精油成分のもつ薬理作用を利用し、心身の疾病予防や治療に応用するアロマテラピーがある。揮発性の高い化合物を気化状態で吸入すると、体内に吸収され、非侵襲的に生物活性を表すとされるが、天産物由来の成分探索や多様な効能に対する科学的なエビデンスの蓄積に乏しい。そこで、著者らは医療としての「アロマテラピー」の可能性を探るべく、記憶の影響を最小限にしたマウスの行動観察が可能な実験系を構築した。本評価系はオープンフィールドテストによるマウス運動量変化を観察するものであり、アロマテラピー材料の吸入による効果を簡便に検討することができる。次いで、香道に用いられる薫香生薬類の吸入効果について行動薬理学的に評価し、鎮静作用があることを報告した。さらに、得られた化合物群の構造活性相関研究に関する成果として、化合物中の二重結合の位置および官能基の有無によって鎮静作用が著しく変化することがわかり、活性発現に重要な構造を見出した。本成果は我が国古来の香道の有用性を示唆するだけでなく、経験知に基づく薫香生薬類の多くから新たな創薬シーズの発見が期待できる。

はじめに

欧米諸国では、1990年代以降、疾病構造の変化やQOL思考、医療経済的理由などから、補完代替医療 (complementary and alternative medicine: CAM) を選択するケースが増加している (1)。CAMはアメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) により、代替医学システム・心身医療的システム・生物学的治療法・手技療法や身体を介する方法・エネルギー療法に分類されており、アロマテラピーは生物学的治療法に含まれる。わが国でもCAMとして、東洋医学

(中国医学、漢方医学)・鍼灸・マッサージといった療法と併せて、アロマテラピーが用いられている。特に古来より、香道や香袋などとして、薫香料の有する香りを楽しむだけでなく、心身に対する様々な効果、たとえば、気分が落ち着く、集中力が高められる、などが香りの効能にあるとしてきた。近年では、アロマテラピーが積極的に医療現場に導入されているケースも複数存在し、代表的なものとして不眠症、多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD) があげられる。不眠症はQOLを著しく低下させる疾病であり、ADHDは多動性、不注意、衝動性などの症状を特徴とする小児に多い発達障害の一つで、学級崩壊の一因ともいわれ、いずれの疾病も大きな社会問題となっている。これら疾病に対し、前者は睡眠薬や鎮静剤が主に用いられているが、ベンゾジアゼピン・非ベンゾジアゼピンの睡眠薬は、数々の副作用を引き起こし、特に高齢者では注意が必要となる。後者は、メチルフェニデートが主に処方されるが、高い依存性・覚醒アミン作用から、過剰処方が子供の創造性や知性を奪っている可能性が指摘されている。いずれの疾病も大きな社会問題となっているが、薬物療法と併用して、リラックスできる香りを嗅ぐ (アロマテラピー：精油・香袋を用いる) ことが一部に応用されている。アメリカでは、小児を対象としたADHDの治療で、CAMによる治療を選択した患者の4分の1がアロマテラピーを選択し、その約40%の患者に効果が報告されている (2)。しかし、実地臨床で積極的に用いられ始めているアロマテラピーだが、薬理学的検討を含めた科学的なエビデンス蓄積が不十分である。本稿では、詳細な検討がされてこなかった要因であるといえる、天然物由来であることに起因するアロマテラピー効果の評価系および素材の多様性の困難さの2点に対するアプロ

キーワード：アロマテラピー，生薬，行動薬理，構造活性相関

¹⁾ 大阪大学 総合学術博物館 (〒560-0043 豊中市待兼山 1-16)

²⁾ 京都大学大学院 薬学研究科 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

³⁾ 大阪大学大学院 薬学研究科 薬用資源学分野 (〒565-0871 吹田市山田丘 1-6)

E-mail: itoken@museum.osaka-u.ac.jp 原稿受領日：2012年5月10日，依頼原稿

Title: Approach to evidence-based aromatherapy: pharmacological effects of inhaled aromatic natural medicines

Author: Ken Ito, Michiho Ito, Kyoko Takahashi

ーチについて、我々の知見を交えて紹介する。

1. アロマセラピーの科学的エビデンス蓄積への取り組み～評価系の構築

揮発性の高い化合物を気化した状態で吸入することは、嗅覚を刺激するだけでなく、化合物が鼻粘膜や肺から体内に吸収され、生物活性を表すことが期待される。アロマセラピーに用いられる生薬類や化合物群については、腹腔内投与による作用や本来の用途ではない抗菌、抗炎症作用などに関する研究が多く、本来の香り物質を「吸入する」という投与経路を経ない実験がほとんどであり、このような実験系は本来の香りの利用方法を反映しているとは言い難い。また、匂い物質の嗅覚応答に関する研究では、単離した嗅球細胞による電気生理学的検討(3)やマウスやウサギを用い嗅球細胞からの電氣的刺激を受ける嗅球糸球体の応答を見た検討(4,5)はなされているが、匂い物質が生体に及ぼす作用を、吸入投与で検討した報告は少ない。また、ヒトに対する吸入投与による効果は記憶の影響を強く受ける(6)と考えられるため、我々は揮発性化合物の吸入による効果を、記憶の影響が少ないと考えられるマウスを用いて簡便に行う実験系を考案し、これまでに我が国の香道で利用される薫香生薬類について鎮静作用があることを報告してきた(7,8)。マウスで行動抑制活性が強く表われたことは、香りが有するとされる効果が風説などでなく、科学的に証明できうるものであることを間接的に示しているとも言える。伝統的に用いられてきた様々な薫香生薬類に吸入投与による生物活性が見いだされることが期待されるが、本研究では特に、香袋に利用される8種の生薬とその関連生薬の精油成分について実験を行った。香袋とは、芳香性生薬を和紙や布で作った袋に入れ、火を使わずに長時間香りが持続するよう工夫されたものである。この香袋を構成する代表的な生薬は藿香(*Pogostemon cablin*)、甘松香(*Narbostachys chinesis*)、桂皮(*Cinnamomum cassia*)、山奈(*Hedychium spicatum*)、大茴香(*Illicium verum*)、丁子(*Eugenia caryophyllata*)、白檀(*Santalum album*)、龍腦(*Dryobalanops aromatica*)の8種類であるが、その多くはエキスを防虫、殺菌作用があること(9,10)が知られている。これらのうち、白檀に関しては、マウス吸入投与による鎮静作用が報告されており(11)、甘松香に関しては、マウスを用いた自発運動量抑制作用が主成分であるカラレンなどの化合物によっておこることを我々が報告した(8)。また、藿香は、単体でアロマセラピー材料や香料として多用される。乾燥葉水抽出エキスをROS(reactive oxygen species)スカベンジャー様作用(12)や全草のアセトン抽出画分に抗トリパノゾーマ活性

(13)が見いだされているが、アロマセラピー材料としての用途に関する科学的解明はほぼ皆無である。藿香は洋の東西を問わず古来より多用されていることから、藿香に注目した知見を第3節で紹介する。

2. アロマセラピー材料への生薬学的見地からの検討～素材の多様性

アロマセラピー材料として、様々な生薬類が用いられるが、天然物の多成分系が、薬理学的検討を困難にしており、基原植物のQuality Controlが未解決である点が非常に大きな問題であり、作用の再現性をも左右する。まず、生薬の品質の根幹である基原植物の多様性を、桂皮を例に説明したい。桂皮は、クスノキ属植物で、発汗、解熱、鎮痛作用などを期待して桂枝湯、苓桂朮甘湯、桂枝茯苓丸などの処方に配合される生薬である。桂皮の基原植物としては、第16改正日本薬局方において*Cinnamomum cassia* BLUMEと記載されているが、それ以前の日本薬局方において*Cinnamomum cassia*、その他同属植物と記載されていた。同属植物として、*Cinnamomum cassia*と同じくcinnamaldehydeを主成分とする*Cinnamomum zeylanicum*や、主成分のcinnamaldehyde以外にeugenolを含有し特異な芳香を有する*Cinnamomum verum*が存在する。アジアでは*C. cassia*および*C. zeylanicum*が主に使用され、欧米では*C. verum*が多用される。このように生薬には同名異種のものが存在することがあり、含有成分パターンも当然種によって異なる。また、栽培状況や産地などにより、品質の差による含有成分の差異も存在する。ゆえに、生薬の基原を確定し、その成分を精査した上で、その薬効薬理の検討を行う必要がある。これは、単体の化合物を扱う際との大きな違いであり、生薬を扱う実験において注意すべき大きな点である。我々は、今回研究対象としたシソ科の生薬「藿香」ならびに「冠唇花」について、まず成分の精査ならびに厳密なQuality Controlを行った。藿香は、原植物名*Pogostemon cablin* (BLANCO) BENTH. (日本名パチヨリ)の全草を乾燥させたものであり、芳香性生薬が有するとされる、湿邪を取り除き消化機能を活発にして正常に戻す作用を期待して、藿香正気散などの漢方処方に配合される。加えて、その精油は香水のベースノートとして多用される。また、土藿香と呼ばれる*Agastache rugosa* (日本名カワミドリ)を基原とする生薬も存在し、これは藿香として用いられることもある。この2種の植物の主成分は、前者がパチュリアルコール、シクロセイケレン、ポゴストールであるのに対し、後者はメチルカピコール、アネトール、アニスアルデヒドと異なる。よって、生薬基原を熟知する業者より入手した藿香乾燥葉のヘキサン抽出を行い、GC-MSにて

含有成分を確認したうえで、検討に用いた。また、本検討において用いたもう一つの生薬である冠唇花は中国原産のシソ科植物で、雲南省では現地住民が、伝統的に民間薬として煎液を咳止め・アレルギー性喘息・腹痛などの治療に用いる薬用植物である。我々は、京都大学薬学部附属薬用植物園にて、挿し木によるクローンにより遺伝子的ばらつきの少ない植物群を作成し、その新鮮葉から精油を抽出した後、GC-MSによる成分の精査を行った上で検討に用いた（図 1a, b）。なお冠唇花に関しては、我々のグループがその成分プロファイル初めて明らかにし、パチュリアルコールを主成分として含む藿香以外の植物は本植物が初出であった(14)。

3. 行動薬理を用いたアロマセラピーにおけるエビデンス構築へのアプローチ

まず、我々が構築したアロマセラピー効果評価系に関する実験方法を図 2 に示す(7)。検討試料のエキス・オイルまたは化合物を全量が 400 μ l となるように無臭性溶媒であるクエン酸トリエチルに溶解し、4枚のろ紙に吸着させる。これをガラスケージ内にテープで固定して自然拡散で香りを 60 分間充満させた。次に、マウスをケージ内に入れ、その行動をビデオカメラにより 60 分間撮影する。作用評価は、マウスが

ケージ底面に 10 cm 間隔に描かれた線を横切る回数を数え、5 分間毎の総数を自発運動量として解析した。マウスは、ケージ内投入直後から底面の探索行動を行うが、control 群では 60 分間に亘り行動を持続する。藿香ヘキサンエキスおよび冠唇花新鮮葉蒸留画分投与群においては、ケージ投入直後より自発運動量の低下が観察され、60 分間の総自発運動量も control 群と比較して有意に低下した(15)。続いて、活性を指標に両エキスの分画を行った。藿香ヘキサンエキスについては、パチュリアルコールおよびジアセトンアルコールを含む画分に鎮静作用がみられた。これら 2 種の化合物をそれぞれ単独でマウスに吸入投与したところ、両化合物で自発運動量の有意な低下が認められた。冠唇花新鮮葉蒸留画分については、1-octen-3-ol およびテルピノレンを主成分とする画分に鎮静作用がみられた（図 3a, b）(15)。しかしパチュリアルコールを主に含む画分には、活性が観察されなかった。この理由として、この画分はサリチル酸メチルの混合物であったため、パチュリアルコールには自発運動量抑制活性があるにも関わらず、水槽内の空気中に大量に存在する自発運動抑制作用を持たないサリチル酸メチルがパチュリアルコールの持つ自発運動抑制作用に影響を与えたことが考えられる。このことは、匂い応答において化合物間の相互作用が存在することを示唆しており、今

a

b

Compound	RI	Peak Area (%)
α - pinene	1032	2.1
β - pinene	1118	1.2
α - phellandrene	1178	0.7
δ - 2 carene	1137	1.3
3 - octanol	1393	0.8
1-octen-3-ol	1452	21.4
Linalol	1550	0.6
α -bergamotene	1560	0.4
α -guaiene	1598	2.4
β -caryophyllene	1612	1.4
α -patchoulene	1631	1.3
Seychellene	1634	1.1
(Z)- β -farnesene	1687	0.8
α -humulene	1687	0.7
δ -guaiene	1730	2.1
β -selinene	1742	1.7
Methyl salicylate	1799	1.4
Caryophyllene oxide	2008	0.5
(E)-nerolidol	2050	1.0
Patchouli alcohol	2070	54.4

図 1 生薬資源における品質プロファイルの検討（冠唇花の例）

a：冠唇花（*Microtoena patchoulii*）。京都大学薬学部附属薬用植物園にて撮影。b：冠唇花新鮮葉水蒸気蒸留画分含有成分の精査＋。

後の検討課題といえる。さらに、化合物の作用メカニズムの一端を解明するため嗅覚傷害マウスを用いた検討を行った。マウスの鼻腔内の嗅上皮には多数の嗅細胞が存在するが、それらは硫酸亜鉛塗布により脱落することが知られている。硫酸亜鉛を用い作成した嗅覚障害マウスは、吸入投与により鎮静作用のみられた全ての化合物において自発運動量抑制作用を示さなかった（投稿中）。マウスが呼吸と共に吸収した化合物群が自発運動量抑制活性を発現するには、①嗅覚細胞を介する、②嗅上皮から直接血中へと移行する、③肺から吸収される可能性、の3経路が考えられる。嗅覚障害マウスで自発運動量抑制作用が見られなかったことから、化合物の作用発現には鼻腔からの化合物吸収が主要な経路であることが確認された。現在、血中・脳への化合物の移行量などを含めた検討を行い、化合物の作用機序を含めたさらなるメカニズム解明に努めている。

4. アロマテラピー材料の創薬シーズとしての可能性

吸入投与という投与形態は、非侵襲性を有することから高齢者、小児における疾病に対する非常に有用な治療薬となりうる。まず、本検討において観察されたマウス自発運動量抑制作用が、中枢に作用しているか否かを確認する必要がある。そこで、自発運動量抑制作用が認められた4種の化合物について、カフェインで惹起した興奮に対する影響およびペントバルビタールによる睡眠の誘導時間への影響について検討を行った。その結果、いずれの化合物でもカフェインにより惹起された興奮に対する有意な自発運動量抑制活性およびペントバルビタール誘発睡眠時間の有意な延長作用を発現した。このことは、これら芳香性生薬類に由来する化合物群の自発運動量抑制作用が中枢において作用していることを端的に示していると言え、これらアロマテラピー材料に由来する化合物群が創薬シーズとして使用できる可能性の一端が示された。前述の如

図2 アロマテラピー材料およびその関連化合物の吸入投与によるマウス自発運動量の検討

図3 生薬由来成分の吸入投与時のマウスの60分あたりの総自発運動量 (area under the curve: AUC)

データは全て平均値±標準誤差で表した。統計処理には、GraphPad Instat (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) を用い、Dunnett's test により評価した。全ての実験において、危険率が5%未満の場合に統計学的な有意差があると判定した。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

く、作用点の明確でないアロマセラピー材料ではあるが、堅田ら(3)によって嗅覚細胞の電気生理学的検討が行われている。嗅覚受容体は現在の創薬研究の約半分にも上る重要なターゲットとなる GPCR ファミリーに属していることが分かっており、嗅覚受容体は化合物の構造の微妙な違いにより大きく応答が異なることが知られている。たとえば、香料として多用されるバニリンは、HEK293 細胞に強制発現させたカルシウム応答を増加させ、その異性体における検討において、側鎖の官能基や二重結合の有無により応答の増減が起こることが示唆されている(3)。このように電気生理学的な視点からの構造活性相関研究はイヌやカメを用いた in vivo モデルとして散見されるが(16)、吸入投与された化合物間の行動薬理的視点から見た構造活性相関についての検討はほぼ皆無である。そこで、我々は藿香および冠唇花から見出した活性化合物の中で、特に顕著な活性を示したジアセトンアルコールとテルピノレンについて、活性発現に重要な構造を明らかにし、分子構造と活性との関係についての探索に役立てる目的として、構造活性相関実験を行った。その結果、ジアセトンアルコールの活性発現には2位に存在するケトン基が、テルピノレンの活性発現には側鎖二重結合が、それぞれ重要な役割を担っている可能性が示された(投稿中)。またジアセトンアルコールより炭素数が少なく、構造が直鎖状の化合物はジアセトンアルコールの100分の1の投与量で同等の活性を有することがわかった(投稿中)。鎮静活性を持つ化合物の構造活性相関については、1,4-ベンゾジアゼピンの類似化合物の GABA_A 受容体への結合性の違いなどについて、腹腔内投与といった侵襲的な方法について検討をされているが(17)、匂い物質が吸入により及ぼす作用と構造についての重要な示唆を与えると考えられる。以上の検討により、鎮静などを期待し古来より多用される植物精油から自発運動量抑制活性を持つ化合物を得、それらの活性に重要な構造を見いだした。これらの重要な構造を足掛かりに、アロマセラピー材料を創薬のシーズとして活用することが期待される。

おわりに

本検討において経験的に用いられてきたアロマセラピー材料の効能を科学的に検証するマウス評価系を提案し、鎮静などを期待し古来より多用される植物精油から自発運動量抑制活性を持つ化合物を得た。さらに、それらの活性に重要な構造を見いだし、創薬のシーズとして利用できる可能性を指摘した。吸入投与により自発運動量抑制活性を発現する化合物の、活性に影響する構造の一部が明らかになったことは、今後自発運動量抑制活性を有する化合物を探索する重要な手掛か

りとなる可能性がある。加えて、非侵襲的な香気成分の吸入投与により、自発運動量抑制作用という中枢神経抑制活性を得られたことは、副作用や傷害に対しデリケートな要因を多分に有する、老人性の睡眠障害に対する睡眠補助剤や幼児の ADHD などへの対処法として応用することが期待される。本稿で紹介した研究は、「経験知」の蓄積として用いられてきたアロマセラピーを基に、睡眠障害や ADHD といった現代医学のみでは対処が不十分な疾病に対する、安全性の高い効果的な対処法を開発するために有用な知見を与えると考えられる。

謝辞：最後になりましたが、私の研究を懇切丁寧にご指導下さいました本多義昭先生、赤池昭紀先生、矢倉徹先生、山本康友先生、竹元裕明先生、江口太郎先生、および橋爪節也先生に深く感謝申し上げます。そして、私を支えて下さいました京都大学薬学研究科・薬品資源学分野の皆様、大阪大学総合学術博物館の皆様にも、この場を借りて御礼申し上げます。

文 献

- 1) WHO Policy Perspectives on Medicines. 2002;2.
- 2) Sinha D, et al. J Paediatr. Child Health. 2005;41:23-26.
- 3) Katada S, et al. J Neurosci. 2005;25:1806-1815.
- 4) Ricardo C, et al. Nat Neurosci. 2000;3:1248-1255.
- 5) Imamura K, et al. J Neurophysiol. 1992;68:1986-2002.
- 6) Koza BJ, et al. Chem Senses. 2005;30:643-649.
- 7) Takemoto H, et al. J Nat Med. 2008;62:41-46.
- 8) Takemoto H, et al. J Nat Med. 2009;63:380-385.
- 9) Bläske VU, et al. J Econ Entomol. 2003;96:1267-1274.
- 10) Cava R, et al. J Food Prot. 2007;70:2757-2763.
- 11) Gerhard B, et al. J Pharm Sci. 1993;82:660-664.
- 12) Hyung WK, et al. eCAM. 2010;7:239-247.
- 13) Kiuchi F. Nat Med. 2002;56:64-68.
- 14) Senpuku M, et al. J Ess Oil Res. 2007;19:336-337.
- 15) Ito K, et al. J Nat Med. 2011;65:336-343.
- 16) Tonosaki K, et al. Behav Neural Biol. 1982;35:187-199.
- 17) Clerici F, et al. J Med Chem. 2001;44:931-936.

著者プロフィール

伊藤 謙 (いとう けん)

大阪大学総合学術博物館 研究支援推進員、薬学修士、薬剤師、京都漢方研究会理事。

◇ 2011 年京都大学大学院薬学研究科博士後期課程薬科学専攻単位取得退学、'11 年より現職。◇ 研究テーマ：薫香料として用いられる芳香性生薬類の鎮静効果の解明、石薬についての研究、緒方洪庵薬箱を始めとする医療資料の研究、阪大所蔵マチカネワニ化石の再評価。◇ 趣味：漢方、化石・鉱物、美術、マクロビオティック、座禅。

右が筆者(左は当館所蔵マチカネワニ化石のレプリカ、当館のエンランスにあります)