

論文要旨

根拠に基づくアロマセラピーを目指した基礎研究

～精油ならびに精油成分の疼痛緩和作用の解析～

桑波田 日香里

痛みは、健康と快適な生活のために、人類がもっとも克服を願った症状の一つで、モルヒネの発見をはじめとして様々な努力がなされてきたが、痛みの克服に向けた戦いは今なお続いていると言ってよい。これまで、疼痛の緩和・軽減のための手段として、薬物療法や外科的処置を含めて様々な対応がなされてきたが、その中で、近年は特にがん患者に対して緩和ケアの補完療法の一つとして、アロマセラピーマッサージが積極的に実践されている。しかしながら、薬理的な検証を含めた科学的なエビデンスの蓄積が十分とは言い難く、精油の疼痛緩和作用に対する明確な根拠が示されているわけではない。そこで、疼痛緩和を始めとして多彩な可能性をもつアロマセラピーの価値がより確かなものとなり、さらに普及していくためには、アロマセラピーの疼痛緩和作用に科学的な根拠を得ておくことが重要と考え、本研究に取り組むこととした。

1. サブスタンス P の脊髄クモ膜下腔内投与によるモルヒネの抗侵害刺激作用の増強—サブスタンス P N-末端フラグメント生成の関与

サブスタンス P (SP) は一次知覚ニューロンの伝達物質として痛覚のシグナル伝達に関与することが知られている。一方で、SPは、モルヒネの抗侵害刺激作用を増強し、痛覚のシグナル伝達におけるSPの役割については統一した見解が得られていない。そこで本章においては、カプサイシンの後肢足蹠内投与により誘発される licking/biting 行動に対するモルヒネの抗侵害刺激作用がSPにより如何に影響を受けるのかについて検討した。モルヒネは脊髄クモ膜下腔内 (i. t.) 投与した。SPはエンドペプチダーゼ(endopeptidase)-24, 11により代謝を受け、主代謝物としてN-末端フラグメントのSP(1-7)を生成するが、このSP(1-7)がモルヒネの低用量投与による軽度の抗侵害刺激作用を有意に増強することが分かった。その結果、SPによるモルヒネの抗侵害刺激作用の増強の本体がSPの代謝に伴い生成されるSP(1-7)であることが示唆された。

2. ベルガモット精油のマウス後肢足蹠内投与によるカプサイシン誘発性侵害刺激に対する抑制効果ならびに末梢オピオイド機構の関与

本章においては、精油としてベルガモット精油(Bergamot essential oil: BEO)を、単離された精油成分としてリナロールを選び、これらの物質の抗侵害刺激作用をカプサイシンテストを用いて調べた。さらに、その作用のメカニズムの一端を末梢オピオイド系に的を絞り薬理的に検討を加えた。リナロールは全身投与に

において抗侵害刺激作用をもつことはすでに知られていたが、本研究により、リナロールとこれを含むBEOは、末梢において、カプサイシン誘発性の侵害刺激に対して抗侵害刺激作用をもつことが証明された。

さらに、BEO およびリナロールは、カプサイシン誘発性侵害刺激に対するモルヒネの疼痛抑制作用を増強し、リナロールおよびBEOの抗侵害刺激作用の発現にオピオイド受容体が少なくとも一部関与することが示唆された。

3. 神経因性疼痛モデルマウスに対する BEO およびリナロールの抗アロディニア効果

本章においては、BEO およびリナロールが抗神経因性疼痛（抗アロディニア）作用を有するか否かについて、マウスの坐骨神経結紮モデルを用いて検討した。その結果、BEO あるいはリナロールは、坐骨神経結紮誘発性アロディニアに対して、濃度依存的に抑制作用を示した。さらに、坐骨神経結紮により誘発され、アロディニアの発現に重要な役割を演じている MAP (microtubule-associated protein) キナーゼカスケードに関与する脊髄 ERK(extracellular signal-regulated kinase)のリン酸化の増加に対して、BEO およびリナロールは有意な抑制作用を示した。また、このアロディニアに対して効果を示さない用量のモルヒネと同じく作用を示さない BEO あるいはリナロールとの併用は、有意な抗アロディニア作用を示した。

4. 神経因性疼痛モデルに対する β -カリオフィレン局所投与による抗侵害刺激作用—末梢性カンナビノイド2受容体の関与

BEO およびリナロールに抗アロディニア作用が認められたので、本章においては、リナロールと構造が異なる別の精油成分である β -カリオフィレンが抗アロディニア作用をもつのか否か、前章と同様にマウス坐骨神経部分結紮モデルを用いて検討した。さらに、その作用のメカニズムの一端を、末梢性カンナビノイド (CB) 受容体の関与の有無に焦点を絞り調べた。その結果、 β -カリオフィレンの局所投与は、抗アロディニア作用を示し、その作用は末梢レベルの CB₂ 受容体を介していることを見出した。このことにより、中枢作用を持たず、依存性や向精神作用を持たない新たな鎮痛薬の開発の手掛かりとなる可能性が示唆された。

以上、本研究では神経ペプチドである SP は痛覚のシグナル伝達系に関わりをもちながら、その代謝物の一つ SP(1-7)に抗侵害刺激作用があることを見出し、痛覚系のホメオスタシスともいべき興味深い機構が存在する可能性を提示した。また、アロマセラピーマッサージに用いられる精油およびその活性成分については、互いに構造式が異なるリナロールおよび β -カリオフィレンが、いわゆる既存の鎮痛薬に抵抗性を示す神経障害性疼痛を局所的に緩解する作用をもつことを見出し、それぞれの作用機序の一端を明らかにした。また、これらの成分はモルヒネの抗侵害刺激作用を増強することも見出した。精油やその成分の薬理作用の証明や作用機序の解明は、客観的な立証が困難とされるなかで、本研究で得られた知見は、精油の疼痛抑制作用を理解する上で、また、多様化する疼痛緩和医療を進展させる上で、重要な基礎データになり得ると言える。