

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 1 月 19 日現在

機関番号：32676

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24730626

研究課題名(和文) 嗅覚の後天的発達可能性の探索及び嗅覚障害併発疾患の新規治療法開発研究

研究課題名(英文) Olfactory plasticity between experiencers and others and searching a new treatment for neurological patients.

研究代表者

神保 太樹 (Jimbo, Daiki)

星薬科大学・付置研究所・寄附講座等客員助教

研究者番号：60601317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：近年、我が国では認知症の治療効果をはじめとして、匂いの持つ機能性(嗅ぐことによって心身に与えられる影響)に注目が集まっています。しかし、特に脳に対する機能性についてメディア等で広く知られている状態に関わらず、匂いが脳のどのような部位に作用するかや、個々人の体質によって効果に差があるのかははっきりと分かっていません。

そこで、脳機能イメージング技術を用いて匂いが脳のどのような場所に影響を与えるかを可視化しました。さらに匂いによく触れる機会がある人について、匂いが脳に与える影響が異なることも観察しました。この結果を活かし、匂いによる機能性がより有益かつ効果的に利用される為の一助となれば幸いです。

研究成果の概要(英文)：Recently, in Japan, functional fragrances are of particular interest as a treatment for Alzheimer's disease. But, despite getting a great deal of coverage, we don't know where fragrances work in our brain and what make difference of efficacy between patients. So we work positively to visualize the movement of the human brain activity in smelling many fragrances including essential oils. Moreover, we prove individual variation between experiencers and others scientifically based on observation.

By applying our result of experimentation, we hope aroma treatments for neurological patients will advance by this results.

研究分野：神経心理学

キーワード：匂い機能性 嗅覚可塑性 匂い神経マップ 嗅覚心理学 神経心理学

1. 研究開始当初の背景

匂いの分子的受容システムが解明されて以来、嗅覚における受容器の研究は活発に行われてきた。しかし、脳の活動部位を可視化し、五感の活動が脳のどのような部位によって司られているのかについては、主に視覚や聴覚の分野での検討が主になされてきたのみであり、触覚や嗅覚、味覚といった他の感覚器に対する検討は、未だ詳しく検討されていないと言えた。また、嗅覚を介してストレスの緩和や、抑うつ軽減などの効果や、認知症の認知機能障害の緩和などに有効であるとあるという報告も既にあり、これらは嗅覚を匂いによって刺激することが、臨床的に意味を持つことを示唆していると言えるが、これらのメカニズムは未知であると言えた。

2. 研究の目的

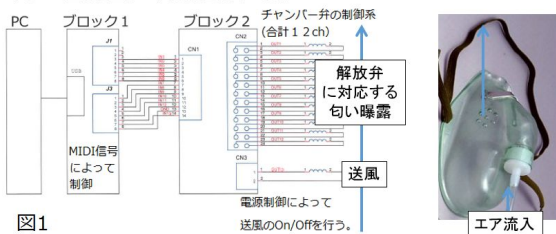
上記のような状況下において、嗅覚刺激が脳においてどのような影響を与えているのかについて、詳しく検討し、こうした臨床的な効果がどのようなメカニズムによって得られるものであるのかを検討する必要がある。そこで、人間の脳内において、嗅覚がどのように認知され、機能的に処理されているのかを考察することを目的として、本研究を行う。

3. 研究の方法

脳機能画像的解析を中心として本研究を行った。当初は Magnetic Resonance Image (fMRI) を中心に用いる予定であったが、その後の予備実験を経て、時間分解能および嗅覚の提示法の問題で Near Infrared Spectroscopy (NIRS) 手技を用いて詳細な検討を行った。

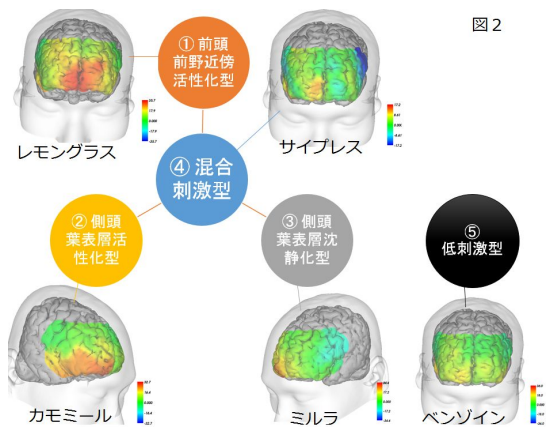
1) 実験前に匂いの提示を行う方法の確立を行う為にコンプレッサーと電子制御弁を用いた装置を作成した。(図1)

各実験において、匂いはコンプレッサーによって発生したエアによって提示される。(匂いの量を定量化し、再現性を高める。)



本装置は Musical Instrument Digital Interface 信号 (MIDI 信号) を用いて制御しており、市販の基板による簡便な制御を可能とした。

2) 次に、匂いが脳のどの領域を刺激するのかが検討された。この実験では、研究内容に関するインフォームドコンセントを得られた健康者12名(男性9名、女性3名、mean ± SD, 33.20 ± 15.19 歳)を対象として研究を行った。研究は芳香曝露用に作成された装置によって精油とその他の匂いを曝露した。曝露の間隔は、ブロックデザイン形式を採用し、装置構造上の空気流入量を考慮して実施した。曝露された匂いとして、精油はカモミール (Matricaria recutita)、クラリセージ (Salvia sclarea)、グレープフルーツ (Citrus paradisi)、サイプレス (Cupressus sempervire)、サンダルウッド (Santalum album)、パチュリ (Pogostemon cablin)、フランキンセンス (Boswellia carterii)、ペッパー (Piper nigrum)、ベルガモット (Citrus bergamia)、ベンゾイン (Styrax benzoin)、マジュラム (Origanum majorana)、ミルラ (Commiphora myrrha)、レモングラス (Cymbopogon citratus) について検討した。これらの匂いは10秒間曝露し、30秒間をレストとして何も嗅がない時間を設けた。また蒸留水の匂いを曝露したものを標準物質としてデータの調整を行った。統計解析はNIRS装置付属の解析プログラムを用いた。結果として殆どの精油について、有意な差が検出される脳領域があった。特徴的には、脳の前頭前野近傍部について、多数の精油で血流の上昇が見られた (p < 0.05 - 0.0001) 部位としては、前頭葉近傍部、右側頭葉近傍部、左側頭葉近傍部およびその複合した形で刺激部位が決定されていた。これらから前頭前野活性化型、側頭葉活性化型、側頭葉沈静化型、混合刺激型、低刺激型に定義した。代表的な匂いを示す。(図2)



3) 匂いの機能性について個人差が大きいことを考え、ヒトの後天的学習による脳の匂い応答領域変化があるかを検討した。実験ではコントロール群として健康成人で匂いに関連する職業ではない対象者10名(男性4名、女性6名、32.2 ± 9.0 才)及び経験者群として健康成人でセラピストの経験を有する対象者6名(女性6名、45 ± 10.2 才)を対象として実験を行った。NIRSによって、匂いを嗅

いだときの対象者の脳の応答領域を調査した。具体的にはブロックデザイン法を用いて、対象者それぞれに嗅覚機能テストとして行われるにおいスティック (OSIT-J) 検査に用いられる香料を呈示し、その間の脳内の酸素化ヘモグロビンの濃度変化を調査した。これらの匂いは 10 秒間暴露し、30 秒間をレストとして何も嗅がない時間を設けた。また蒸留水の匂いを暴露したものを標準物質としてデータの調整を行った。統計解析は NIRS 装置付属の解析プログラムを用いた。結果としてはコントロール群においても、経験者群においても有意な脳の応答領域は観察された。しかし、コントロール群が比較的前頭前野近傍部の変化を中心とした応答領域を示すのに対して、経験者群においては側頭部近傍の変化を中心とした応答領域を示した。また、OSIT-J の成績については、コントロール群と経験者群に有意な差は無かった。

4) 匂いの機能性においては、匂い単独ではなく、添加物として添加されることが多い。従って添加物としての匂いの機能性を検討した。対象者として、成人健常者 15 名 (年齢 ± 標準偏差 36.13 ± 10.53 歳) を対象として実験を行った。その内訳は男性 14 名 (36.43 ± 10.86 歳)、女性 1 名 (32 歳) であった。対象者にはまず、簡易版はからめ法による嗅覚検査を行い、嗅覚障害を有さないことを確認した。その後、Spectratech 社製 OE () 16 機器を用いた近赤外光脳機能イメージング検査を行った。また同時にフューテックエレクトロニクス社製の FM - 828T 機器を用いて簡易脳波計測を行った。これら計測時の匂いの曝露はいずれもブロックデザインを用いた。1 ブロックは 30 秒に設定し、Men tha piperi 亡 a , Foeniculum vulgare , Rosmarin us officin alis を曝露した。曝露には、グリセリン 20mL (シオエ製 i 薬株式会社)、スピリタスウォッカ 78mL (ポルモス社)、各精油 2mL (アロマアンドライフ社) を配合して作成した。近赤外光脳機能イメージングの解析についてはポータブル型 NIRS、OEG - 16 標準の統計解析ソフトウェアによる対応のある T 検定を行った。脳波および相関係数の検討には SPSS ver11.0 を用いた。結果として Men 亡 ha piperita , Foeniculum vulgare , Rosmarin us officin alis それぞれについては、それぞれ有意な変化部位が観察された ($p < 0.05$) が、特に Mefl 亡 ha piperita については脳活動量の顕著な低下が観察された ($p < 0.01$)。脳波計測については有意な差は観察されなかった。両者の相関については有意な相関は観察されなかった。精油の匂いそれぞれについては、脳の活動パターンに有意な差があったが、簡易的な脳波計による優位脳波との相関には有意差がなかった。この結果が簡易脳波計測の技術的問題である可能性もあるため、今後さらなる検討を行いたい。

4. 研究成果

1) 簡便な制御系により、嗅覚暴露を行う為の簡易装置の開発に成功した。

2) 上記の結果より認知症やうつなどの脳の活動低下が関連する疾患にアロマセラピーが著明に有効なことと合致して、精油は脳の制御作用があると考えられた。本研究で得られた NIRS 上の分類を参考として、認知症、うつ病などに関する病型分類により即した治療法に繋がる可能性があると考えた。

3) 後天的な経験によってヒトの匂いに対する反応性や機能性は変化する可能性があると考えられた。しかし嗅覚能としては有意な変化はなかったことから、後天的な感覚器の変化は、嗅覚器ではなく脳の機能的変化によるものと考えられた。この結果については嗅覚が経験によって匂いそれぞれの心理的な捉えを変えらるということ踏まえて、より詳細な検討が必要と考えられた。

4) 添加物としての匂いについても機能性が観察されたことから、今後食品から健康を作るモデルに匂いの機能性が有効に作用すると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Itahashi T, Yamada T, Nakamura M, Jimbo D, Shioda S, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R, Linked alterations in gray and white matter morphology in adults with high-functioning autism spectrum disorder: a multimodal brain imaging study, Neuroimage Clin, 査読有、3(7)、2015、155-69

Itahashi T, Yamada T, Nakamura M, Jimbo D, Shioda S, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R, Altered network topologies and hub organization in adults with autism: a resting-state fMRI study, Plos one, 査読有、8;9(4)、2014、1-15(394115)

塩田清二、神保太樹、匂いによるアルツハイマー型認知症の治療研究とその展開、Aroma resarch, 査読無、vol15;(2)、2014、103-107

[学会発表](計 6 件)

神保太樹、塩田清二、アルツハイマー病および軽度認知障害に対する嗅覚を用いた新規治療システムの開発、日本アロマセラピー学会、一般演題、2013 (熊本・熊本市)

神保太樹、塩田清二、精油による脳神経活動の包括的制御に向けた脳機能マップ

作成、日本アロマセラピー学会、一般演題、2013(熊本・熊本市)
神保太樹、塩田清二、特発性嗅覚障害における脳血流動態と新規治療法としての嗅覚器刺激、日本解剖学会、一般演題、2013(熊本・熊本市)
神保太樹、メディカルアロマセラピーの研究：認知症の予防・治療法、日本統合医療学会教育セミナー、招待講演、2013(東京・文京区)
DAIKI JINBO、Effects of Aromatherapy for medical use in Japan、Brain Ecology、招待講演、2013(MOSCOW・ソコルニキホール)
神保太樹、大塚則臣、草野詠子、鳥居伸一郎、簡易脳波計測および近赤外光イメージングによる精油の比較、日本アロマセラピー学会、一般演題 2016(東京都・品川区)

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：経鼻的脳機能調整剤及び脳神経疾患を評価するためのデータを提供する方法

発明者：神保太樹、塩田清二

権利者：SHIODA ライフサイエンス研究所株式会社

種類：特許

番号：特開 2015-61827

出願年月日：2014年8月21日

国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

神保太樹 (JIMBO, Daiki)

星薬科大学・先端生命科学研究所・寄附講座等客員助教

研究者番号：60601317

(2)研究分担者

()

研究者番号：