

# 生きるための呼吸、感じる呼吸 – 香りと慣れ現象 –

昭和大学医学部第二生理学教室

政 岡 ゆ り

Previously we tested simultaneous recordings of electroencephalograms and respiration in normal subjects during threshold and recognition levels of olfaction. The study identified changes of respiratory pattern during odor stimuli and found that inspiratory phase-locked alpha oscillation (I- $\alpha$ ) from the averaged potentials were triggered by inspiration onset. We performed dipole analysis of I- $\alpha$  and found the dipoles were located in the olfactory-related areas: the entorhinal cortex, hippocampus, amygdala, and the orbitofrontal cortex. As we often experienced that olfaction is habituated with constant exposure of odor presentation, we compared the respiratory patterns, I- $\alpha$ , and dipole localizations of I- $\alpha$  during recognition of odor with those of adaptation in odor. We found that changes in tidal volume and respiratory rate returned to the normal breathing level during the adaptation period. From averaging EEGs triggered as the inspiration onset, I- $\alpha$  was observed in all electrodes positions during perception of odor; on the other hand, power spectra of frontal areas decreased during the adaptation period. During the adaptation period, dipoles were not estimated in the orbitofrontal cortex, but sustained activations in the entorhinal cortex and hippocampus were observed.

## 1. 目 的

呼吸の役割は酸素を取り入れ二酸化炭素を排出することであり、またエネルギー代謝に伴い算出される二酸化炭素量を一定にする為に呼吸の深さと速さで調節することである。呼吸のリズム産出とそれらの調節はすべて無意識になされ延髄がその役割を担っている。この生命の維持に不可欠である呼吸にもうひとつの重要な役割がある。それは息を吸うという行為が嗅覚と深く密接しているということである。息を吸いこんで香りを感じることができ、息を止めれば香ることはできない。

これまでに香りによる呼吸変化と、香り刺激時の吸息に一致した脳内の活動を観察してきた。心地よい香りでは呼吸はゆっくりと深くなり、不快な香りでは浅く、早い呼吸のパターンとなることを報告してきた<sup>1)</sup>。また香り刺激時に脳波を同時に記録し、吸息に一致させて脳波を加算するとアルファ帯域の律動波 (I- $\alpha$ ) が観察され、脳波から脳内の電源を探る方法である双極子追跡法により律動波の電源が嗅内野皮質、海馬、扁桃体を中心とした辺縁系であることを示した<sup>1)</sup>。嗅覚は他の感覚と異なり、嗅球から直接情動の中心である辺縁系に投射をする唯一の感覚であり、香り分子を含んだ1呼吸1呼吸が脳内のリズムを変化させ、情動の中核である辺縁系を刺激することが示唆された。

しかし香りには慣れ現象 (adaptation) があり、そのレ

ベルは香りに対する個人の嗜好、記憶などの要素が大きいと予測される。香りの慣れ現象は末梢レベルのみではなく中枢においても起こると報告があり<sup>2)</sup>、中枢の賦活を低減させることがわかってきた。本研究では香りの慣れ現象時の呼吸と脳活動を記録し、香りの慣れにより呼吸がどのように変化するのか、または前研究で観察された I- $\alpha$  は観察されるか、また慣れにおける脳内の活動部位はどのように変化するのかを検討した。ヒトにとって香りの慣れとはどのような意味をもつのかを考察する。

## 2. 実験方法

健常成人7例 (平均年齢: 29.5 利き手: 右) は実験前、Spielberger の State Trait Anxiety Inventory (STAI)<sup>3)</sup> を施行し、オルファクトメーター (高砂香料) を用い嗅覚テストを行った。香り5種AからEまで (odor A,  $\beta$ -phenyl ethyl alcohol; odor B, methyl cyclopentenolone; odor C, iso-valeric acid; odor D,  $\gamma$ -undecalactone; odor E, skatole) を濃度が薄い順-2から+4までを順に嗅がせ、匂いがすると分かった時点 (だが何の香りが特定できない) を検知 (threshold) とし、匂いの種類を特定できた時点を知覚 (recognition) レベルとし、両者とも正常範囲であることを確認した。今回の実験では前研究で用いたもっとも心地よいとされた香りA (バラの香り) の各被験者の認知レベルを用いた。脳波19チャンネルを国際10-20法に従い電極を装着し、不関電極を右耳朶に設置した。記録は脳波計 (EEG-1100, 日本光電社) を用いた。

香り刺激はパソコンから駆動させる吸息同期香り刺激装置 (Odor stimulator, 特許出願番号: 特願 2005-151437) を用いた。呼吸は呼気ガス分析計 (CPX, アルコシステム) により分時換気量 ( $V_E$ )、一回換気量 ( $V_T$ )、呼吸数 (RR)、酸素消費量 ( $VO_2$ )、呼気炭酸ガス濃度 (ETCO<sub>2</sub>) を測定した。



Adaptation toward odor stimuli in humans : investigating into respiratory rhythm and the limbic activations.

Yuri Masaoka

Department of Physiology, Showa University School of Medicine

脳波加算の為、呼吸の流量をアナログにて出力し脳波計に同時記録した。

匂い刺激開始時からの呼吸の吸息に一致させて脳波を加算した。加算作業は Nihon Koden 社の Focus を用い、香り刺激時 (odor stimulation) と慣れ現象 (adaptation) とに分けて加算作業を行った (図 1)。各加算回数は 50 - 60 回とした。香り刺激装置に装着したバルブの吸息側に香りを浸したりトマス紙を貼付し、パソコン制御によりバルブを開閉させた。香りは被験者の吸息時に香り、呼息は呼息バルブへ流れる仕組みである。香りに対する認知の度合いは感情測定ソフト (こころのものさし、ブレインリサーチアンドデベロップメント) を使用した。タッチパネル PC の画面上に提示される visual analogue scale (VAS) (右側を最大限とし左側をまったく匂わないとする) に 15 秒ごとに右示指で触れ、adaptation しているか否かを確認した。スケールが 0 (まったく分からない) になった時間を adaptation とし、さらに香りを投与した。加算脳波は双極子追跡法 (BS-navi, ブレインリサーチアンドデベロップメント) により電源の推定を行った。

### 双極子追跡法

脳波から脳内の電源を推定する方法として双極子追跡法がある<sup>4)</sup>。脳波の特徴として、電位測定を各サンプリングあたりでの双極子の位置を推定できるため、時間分解能が高く、また簡便で非拘束的であることがあげられる。また

電源推定にあたり最大の問題である脳・骨・皮膚の導電率の違いを加味し、より正確な位置推定が可能となってきた。双極子追跡法の利点として時間分解能に優れていることがあげられる。

双極子追跡法の妥当性は、術前検査のために硬膜外電極を留置したてんかん患者において間欠発作波の起源を推定している。また Homma らは (2001)<sup>5)</sup> やはり術前のてんかん患者において、深部電極による間欠発作波の出現部位が表面電極による EEG からの 3 層実形状頭蓋モデルによる推定位置と一致していることが示されている。これまでに嗅覚<sup>1)</sup>、視覚<sup>6)</sup>、運動準備電位<sup>7)</sup> の電源推定に応用されている。

### 3. 結果

表 1 に安静時 (rest)、香り刺激時 (odor stimulation)、慣れ (adaptation) 時の呼吸測定結果を示した。odor stimulation では  $V_T$  ( $P < 0.01$ )、RR ( $P < 0.05$ ) の変化が認められた。 $VO_2$  に変化が認められないことから、 $V_T$  と RR の変化は代謝によるものではないことが示された。ETCO<sub>2</sub> はどのタスクにおいても変化は認められなかった。adaptation において odor stimulation 時にみられた呼吸の変化は持続せず、安静時 (baseline) と同呼吸パターンとなった。

図 2 に odor stimulation 時の吸息に一致させて脳波を加算したもの (左)、adaptation 時の吸息に一致させて

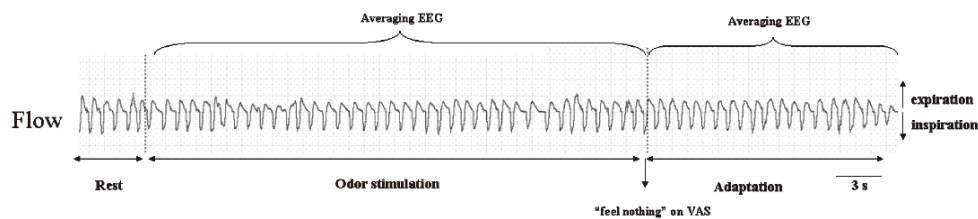


図 1 香り刺激時 (odor stimulation) と香りの慣れ (adaptation) の際の呼吸流量 (下向き: 吸息、上向き: 呼息)。Visual analogue scale (VAS) により香りを感じるか否かを確認し、その後を adaptation とした。

表 1 安静時 (Baseline), 香り刺激時 (Odor stimulation), 香りの慣れ (adaptation) における分時換気量 (Minutes ventilation), 一回換気量 (Tidal volume), 呼吸数 (RR), 呼気終末炭酸ガス濃度 (ETCO<sub>2</sub>), 酸素消費量 (VO<sub>2</sub>).

	Baseline	Odor stimulation	Adaptation
$\dot{V}_E$ (l)	7.5±0.9	7.5±0.2	7.9±0.5
$V_T$ (ml)	563±24	71.5±112 **	573±25
RR (breath/min)	13.3±1.5	10.7±1.9 *	13.6±0.5
ETCO <sub>2</sub> (%)	5.63±0.3	5.75±0.49	5.5±0.2
$\dot{V}O_2$ (ml)	228±13	230±10	235±9.8

\* $P < 0.05$

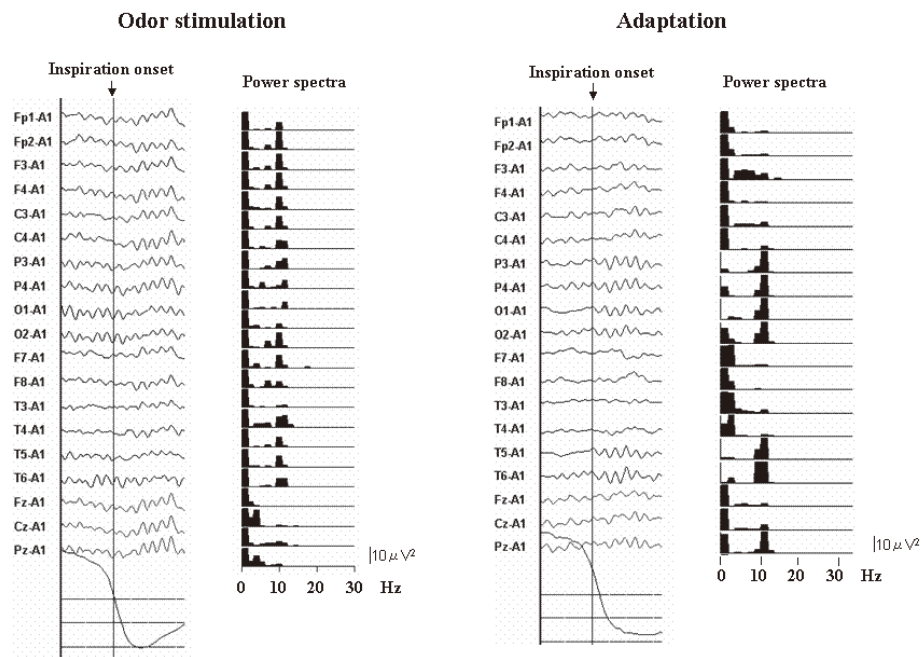


図2 Odor stimulation時の吸息に一致させて脳波を加算したもの(左)、adaptation時の吸息に一致させて脳波を加算したもの(右)を示した。それぞれの電極のパワースペクトル解析を行ったものを示した。

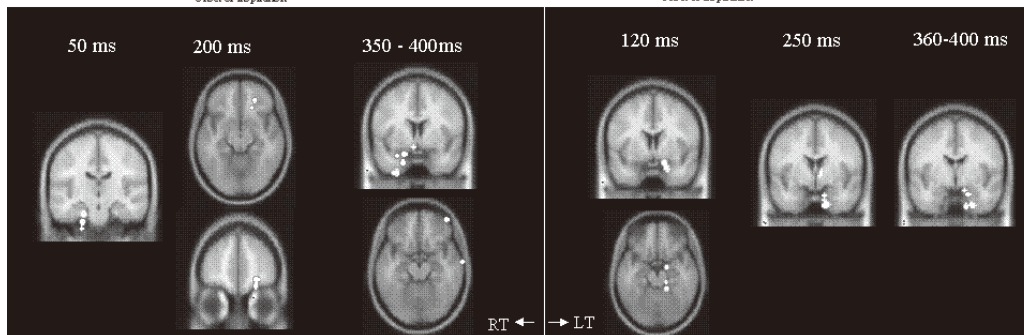
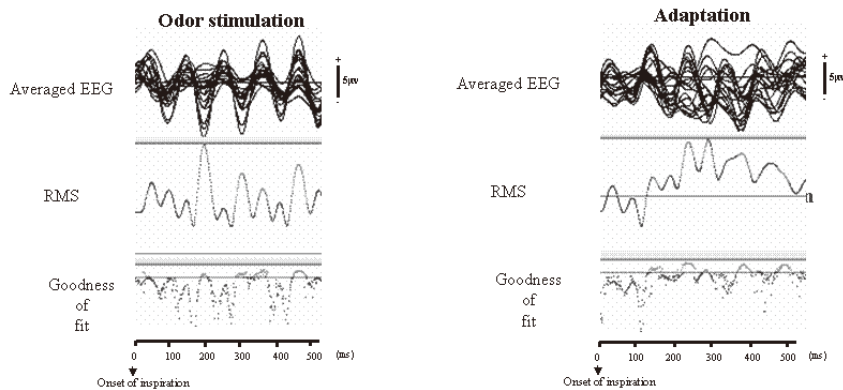


図3 (上) 健常者における吸息に同期した加算脳波。左：香り刺激時(慣れ：adaptation前)。右：adaptation時 RMS: 平均二乗誤差  
(下) 双極子推定を時間を追って追跡したもの。双極子の位置を白丸で示す。吸息開始からの活動部位の変動を示す

脳波を加算したもの（右）を示した。またそれぞれの電極のパワースペクトル解析を行ったものを示した。odor stimulation では香り刺激時の吸息に同期して I-a が認められた。adaptation においては脳波電極すべてのチャンネルでの  $\alpha$  帯域の律動波は認めず、後頭葉（P3, P4, O1, O2）、側頭葉領域（T5, T6）のみ律動波を認めた。

odor stimulation では I-a の電源は吸息開始後から嗅内野皮質、扁桃体、海馬、眼窩前頭葉に認められ（図3左）、200ms から 300ms で眼窩前頭葉に最も双極子が収束した。odor adaptation（図3右）においては吸息開始後、嗅内野皮質、扁桃体、海馬に活動を認めるが眼窩前頭葉賦活が認められないことがわかった。

#### 4. 考察

本研究では香りの慣れ現象を呼吸のパターンと脳内の活動部位から検討した。香りの情報は他の感覚と異なり、視床を介さず直接扁桃体、嗅内野皮質海馬など情動の中樞へ投射する。香りを含む一呼吸一呼吸がこの嗅覚に関連した辺縁系を賦活させることとなる。これまでにこれらの部位を刺激することにより呼吸の変化が認められることが明らかにされてきた<sup>8,9)</sup>。香り分子を含んだ空気が吸息とともに嗅覚に関連する部位を刺激し、香りを感じることで呼吸の変化はほぼ同時であると考えられる。

本結果から、香りに慣れることにより香りによって変化した呼吸のパターンが安静時レベルに戻ることが認められた。香りの慣れは本人の主観によるものであるが、呼吸のパターンからこれらの変化を客観的に捉えることができ、また I-a の有無、脳内の電源推定からも観察されることがわかった。

香りの慣れによる脳内推定部位は側頭極内部にとどまり、眼窩前頭葉では認められない。これまでヒトにおいて眼窩前頭葉は香りの認知・識別に関わっていることが示されてきた<sup>10,11)</sup>。またパーキンソン病患者において香りの認知障害が眼窩前頭葉賦活の減衰によるという報告から<sup>12)</sup>、香りの認知は嗅内野皮質、扁桃体、海馬から前頭葉への投射によりなされることが確認されてきた。本研究結果からは香りの慣れでは眼窩前頭葉の活動が減衰することがわかった。

しかし香りに慣れ、自分の意識として認知されていないにも関わらず嗅内野皮質、扁桃体、海馬の活動は持続する。この部位が活動を維持するなら香りによる呼吸の変化は持続すると考えられるが、呼吸のパターンは安静時と同レベルにもどる結果となった。

この点について考察したい。これまでの動物、ヒトにおいて不快な刺激における脳反応は顕著であり、特に扁桃体の賦活は強く、生理的反応も大きいことが示されてきた。それと比較し快の刺激は生理反応（発汗、心拍増加など）

が顕著に表れず、また脳活動部位もさまざまな部位が賦活する。しかし言い換えれば様々な脳部位が賦活することは快の感情がより高度な脳機能であることを意味する。他の生理反応と比べ呼吸では心地よい香りによって大きく変化することが特徴である。

本研究では慣れ現象を心地よい香りのみで検討した。その香りが心地よいと判断されれば、その香りを吸いたい、何かを知りたいという意味が働く。それらは不快な香りに対する反応よりもより高次なものである。よって扁桃体、海馬の辺縁系の活動とともに前頭葉の賦活、つまり皮質から辺縁系への抑制が働くこととなる。良い香りで見られる深く、ゆっくりとした呼吸は無意識の変化であるが辺縁系及び眼窩前頭葉の両部位の賦活の統合と調整によって出力される結果であろう。慣れによる眼窩前頭葉の賦活が認められないのは、この抑制の過程が消え、辺縁系のみが賦活が持続すると考えられる。

それではなぜ海馬や扁桃体のみが賦活が持続するのだろうか。恐らくこれらの部位の活動レベル上昇、維持は新しい匂いに対して敏感に反応するもののではないだろうか。動物においては敵の識別、食物のありか、性行動など嗅覚は重要な情報入力であり、情動を起こさせる主情報である。新たな情報にすばやく反応するためのひとつの防御反応とも考えられるであろう。

#### 謝辞

本研究の遂行にあたり、ご支援いただきましたコスメトロジー研究振興財団に厚く御礼申し上げます。

#### (参考文献)

- 1) Masaoka Y, Koiwa N, Homma I : Inspiratory phase-locked alpha oscillation in human olfaction: source generators estimated by a dipole tracing method, *J Physiol*, 566 (3), 979-97, 2005.
- 2) Poellinger A, Thomas R, Lio P, et al. : Activation and habituation in olfaction -An fMRI study, *Neuroimage*, 13, 547-560, 2001.
- 3) Spielberger CD, : Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Consulting Psychologists Press, Palo Alto, 1983.
- 4) 本間生夫, 政岡ゆり, : EEG からの双極子追跡法, *臨床脳波* 12, 46,761-769,2004.
- 5) Homma I, Masaoka Y, Hirasawa K, et al., : Comparison of source localization of interictal epileptic spike potentials in patients estimated by the dipole tracing method with the focus directly recorded by the depth electrodes, *Neurosci Lett*, 304, 1-4, 2001.
- 6) Yoshimura N, Kawamura M, Masaoka Y, et al., : The

- amygdala of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expressions, *Neuroscience*, 131, 523-534, 2005.
- 7) Inoue M, Masaoka Y, Kawamura M, et al., :Differences in areas of human frontal medial wall activated by left and right motor execution: Dipole-tracing analysis of grand-averaged potentials incorporated with MNI three-layer head model. *Neurosci Lett*, 437, 82-87, 2008.
- 8) Harper RM, Frysinger RC, Trelease RB et al., : State-dependent alteration of respiratory cycle timing by stimulation of the central nucleus of the amygdala. *Brain Res.*, 306, 1-8, 1984.
- 9) Masaoka Y, Homma I, : Amygdala and emotional breathing, In: Champagnat J (eds): Post-genomic perspectives in modeling and control of breathing. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2004, vol.551, 9-14.
- 10) Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, et al., : Functional heterogeneity in human olfactory cortex: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.*, 22, 10819-10828, 2002.
- 11) Rolls ET, Kringelbach ML, de Araujo IE, : Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci.*, 18, 695-703, 2003.
- 12) Masaoka Y, Yoshimura N, Kawamura M, et al., : Impairment of odor recognition in Parkinson's disease caused by weak activations of the orbitofrontal cortex. *Neurosci Lett.*, 412, 45-50, 2006.