

## 総説特集：おいしさのシグナルと肥満（ダイエット）の科学 - 7

## 嗅覚刺激の自律神経と生理機能に与える影響\*

永井 克也\*\*

(株式会社ワイ・エム・インターナショナル ANBAS 事業部)

ラットを用いて自律神経活動、脂肪分解、熱産生、血圧、摂食量と体重に対するグレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激効果について検討した。グレープフルーツ精油の匂い刺激は白色脂肪組織、褐色脂肪組織と副腎を支配する交感神経活動を促進し、胃を支配する副交感神経活動を抑制した。一方、グレープフルーツ精油の匂い刺激は白色脂肪組織、褐色脂肪組織と副腎を支配する交感神経活動を抑制し、胃を支配する副交感神経活動を促進した。これらの自律神経活動の変化から予想されるごとく、前者の匂い刺激は脂肪分解、熱産生を亢進させ、血圧を高め、摂食量と体重を減少させた。後者の匂い刺激は脂肪分解、熱産生を抑制し、血圧を低下させ、摂食量と体重を増加させた。これらの匂い刺激の効果には脳内ヒスタミン神経系と体内時計である視交叉上核が関与することを示す結果が得られた。

キーワード：グレープフルーツ、ラベンダー、匂い刺激、脂肪分解、熱産生、血圧

## はじめに

私達はラットを用いて自律神経制御を介するエネルギー代謝調節機構について検討する過程で、新島旭博士（新潟大学名誉教授）との共同研究によりグレープフルーツ精油とラベンダー精油による匂い刺激が自律神経活動に相反的に作用し、脂肪分解、摂食量、体重、血圧や体温などに影響を与えることを認めた。また、このような匂い刺激による自律神経活動と生理機能の変化には体内時計と脳内ヒスタミン神経が関与することを示唆する知見も得た。そこで、本稿ではその詳細について述べたい。

### 1. 筋肉で合成され運動により血中に放出される L-carnosine の自律神経制御を介する血糖調節機構における体内時計と脳内ヒスタミン神経系の関与

筆者がエネルギー代謝調節機構における自律神経の重要性に初めて気づいたのはラットの肝臓の糖新生律速酵素 phosphoenolpyruvate carboxykinase

(PEPCK) 活性が、寒冷暴露時に活性上昇するのに自律神経が関与することを示す実験結果を自律神経促進剤と遮断剤を使用して得た<sup>1)</sup>ことである。その後、ラットの肝臓と腎臓の PEPCK 活性に概日リズムが存在することから脳・視床下部・視交叉上核 (Suprachiasmatic nucleus, SCN) に存在する概日リズムの体内時計の主時計の機構にも興味を抱くことになった。その後、1) 糖利用阻害作用を持つ 2-deoxy-D-glucose (2DG)<sup>2)</sup> やインスリン<sup>3)</sup> の脳内投与が時刻に依存して血糖値を変化させる、2) これら 2DG<sup>4)</sup> とインスリン<sup>3)</sup> の脳内投与による時刻依存性の血糖変化が SCN の電気破壊により消失する、3) 2DG 脳内投与による高血糖反応は時刻依存性に自律神経遮断剤により阻害される<sup>5)</sup>、4) 2DG による高血糖反応が起る際には副腎、膵臓と肝臓を支配する交感神経が興奮し、膵臓と肝臓を支配する副交感神経の活動抑制が起るが、SCN の電気破壊により、これらの自律神経活動変化が消失する<sup>5,6)</sup>、5) 神経を多シナプス性に逆行する pseudorabies virus (PRV) を膵臓に

\*Received May 3, 2006; Accepted June 7, 2006

Effects of olfactory stimulation on autonomic neurotransmission and physiological functions

\*\*Katsuya Nagai, M.D. Ph.D. Professor Emeritus Osaka University, Director ANBAS Business subunit Y.M.P.-international Corporation: Fax +81-6-6486-1081

注入すると脊髄や脳内の交感神経と副交感神経の中継神経核を経由して SCN に逆行すること、即ち、SCN から膵臓への多シナプス性の交感神経と副交感神経の神経連絡が存在するが、それらの神経連絡に関与する SCN での開始ニューロンは異なる<sup>7,8)</sup>、などを認めた。また、筆者ら以外の報告でも白色脂肪、褐色脂肪、腎臓、肝臓、副腎など PRV を用いて調べられた全ての臓器・組織へ SCN から神経投射がある事が証明されている。これらの事実から SCN が自律神経中枢として機能して、その自律神経に対する効果を介してエネルギー代謝調節に関わると考えられる。

更に、筆者らは哺乳類の筋肉で合成される L-carnosine ( $\beta$ -alanyl-L-histidine)、が、1) 少量では交感神経を抑制し血糖や血圧を低下させ、これらの効果はヒスタミンの H3 受容体遮断剤 (thiopramide) により消失する<sup>9-11)</sup>、2) 大量では交感神経を興奮させて血圧を上昇させ、これらの効果はヒスタミンの H1 受容体遮断剤 (diphenhydramine) により阻害される<sup>11)</sup>、などを認めた。また、筆者らは、1) 上記の少量および大量の L-carnosine の自律神経および血圧に対する効果は SCN の電気破壊で消失する<sup>11)</sup>、2) 新規な L-carnosine 分解酵素が結節乳頭核 (TMN) のヒスタミンニューロンに存在する<sup>12)</sup>、3) 筋肉の L-carnosine は動物が運動すると血中に L-carnosine を放出する<sup>13)</sup>、などを明らかにした。これらの事実は L-carnosine が「運動が何故糖尿病や高血圧に良いのか？」を説明する因子の 1 つであることを示している。即ち、筋肉で合成される L-carnosine は運動により血中に放出され、TMN のヒスタミンニューロンに取り込まれて分解され、生じた L-histidine がヒスタミンに変換して標的ニューロンに作用し、SCN の体内時計の自律神経中枢の機能を介して血糖や血圧を低下させる機能を果たすのであろう。ところで、ヒスタミンニューロンは標的ニューロンとの間にシナプスを形成するがシナプス前膜には H3 受容体が存在し、この受容体が刺激されるとヒスタミンの合成とシナプス間隙への放出が阻害され、ヒスタミンニューロンの働きが抑制される。一方、シナプス後膜には H1 や H2 受容体が存在し、これらの受容体が刺激されるとヒスタミンニューロンの神経伝達が始まる。この際、H3 受容体は H1 や H2 受容体よりも感受性が遥かに高くシナプス間隙の極少量のヒスタ

ミンに反応してヒスタミンニューロンの神経伝達を抑制するが、大量のヒスタミンがシナプス間隙に遊離すると神経伝達が始まることになる。しかし、血中には活性の高い非特異的な L-carnosine 分解酵素が存在するので、血中に放出された L-carnosine は殆どが分解され、少量の L-carnosine の効果しか発揮されないので血糖や血圧を低下させる作用しか発揮しないと思われる。

## 2. グレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激が自律神経活動と生理機能に与える影響

### 2.1. 自律神経活動に対する効果

アロマ療法用のグレープフルーツ精油 (grapefruit essential oil, GFEO) とラベンダー精油 (lavender essential oil, LVEO) (何れの精油もベルギーのプラナロム社製、殆どのアロマ用精油には成分表が添付されていないが、プラナロム社製は添付されているので使用した) を 100 倍の水に懸濁し、これにろ紙または綿花ガーゼを浸し、このろ紙またはガーゼでウレタン麻醉ラットの鼻腔を 10 分間刺激して自律神経活動を測定した。その結果、GFEO による鼻腔刺激は副腎丸 (白色) 脂肪組織、肩甲間褐色脂肪組織と副腎を支配する交感神経の電気活動を上昇させ、胃を支配する副交感神経 (迷走神経) の活動を低下させた<sup>14)</sup> (図 1)。これに対して、10 分間の LVEO による鼻腔刺激は副腎丸脂肪組織、肩甲間褐色脂肪組織と副腎を支配する交感神経の電気活動を抑制し、胃を支配する副交感神経の活動を促進した<sup>15)</sup> (図 1)。このように両精油は自律神経活動に対して全く逆の作用を発揮する。

ところで、このような鼻腔刺激の効果が果たして鼻粘膜の匂い受容体を介しているか否かについて疑問が残った。そこで、鼻粘膜をキシロカインで局所麻醉して匂い効果を検討したが、この局所麻醉により GFEO および LVEO の鼻腔刺激による自律神経活動の変化が消失した (図 2)<sup>14, 15)</sup>。更に、筆者らは無臭症を引き起こす硫酸亜鉛処理によっても同様に両精油による自律神経活動の変化が消失することを認めた<sup>14, 15)</sup>。これらの事実は図 1 で認められる自律神経活動の変化が鼻粘膜の匂い受容体を介して起ることを示している。

筆者らは自律神経活動の変化を指標として

嗅覚刺激の自律神経と生理機能に与える影響

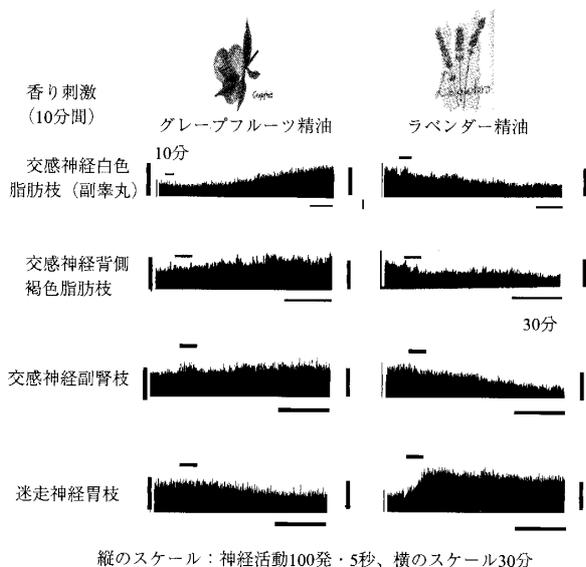


図1 麻酔ラットにおける副腎丸白色脂肪組織、肩甲間褐色脂肪組織と副腎を支配する交感神経と胃を支配する副交感神経の電気活動に対するグレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激効果。それぞれの精油の匂い刺激は記録の上に横棒で示す10分間だけ行った。各記録の左側の垂線は100 spikes/5 sec、各記録の下の横棒は30分間の時間経過を、それぞれ示す。

GFEOとLVEOの有効成分を探索し、GFEOの有効成分はlimoneneであり、LVEOの有効成分はlinaloolであることを同定することが出来た<sup>14, 15)</sup>。そこで、これらの効果も検討し、limoneneとlinaloolの匂い刺激もまた、図1と同様に、白色脂肪組織、褐色脂肪組織および副腎を支配する交感神経活動を、それぞれ、促進および抑制し、胃を支配する副交感神経の活動を、それぞれ、抑制および促進した<sup>14, 15)</sup>。

2.2 脂肪分解に対する効果<sup>14, 15)</sup>

表1は自律神経活動変化と生理機能変化の関係を示す。脂肪の貯蔵庫である白色脂肪組織を支配する交感神経が興奮すると貯蔵された中性脂肪が加水分解されてグリセロールと脂肪酸に分解する。一方、この交感神経の活動が抑制されると中性脂肪の分解が減弱し、むしろ脂肪が蓄積されるようになる。GFEOの匂い刺激は白色脂肪組織の交感神経を興奮させるので脂肪分解が起り、LVEOの匂い刺激はこの交感神経の活動を抑制するので脂肪分解が抑制されることが予想される。筆者らは予め心臓カテーテルを挿入したラットに無麻酔下で匂い刺激を行い、

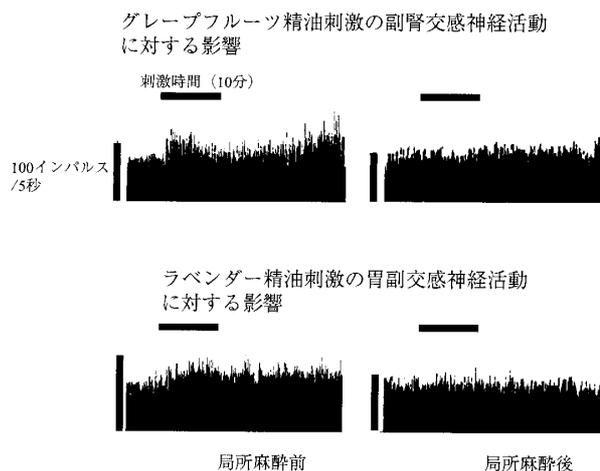


図2 グレープフルーツ精油とラベンダー精油の、それぞれ、副腎交感神経活動と胃副交感神経活動に対する効果に対するキシロカインによる鼻粘膜の局所麻酔の影響。説明は図1の説明参照。

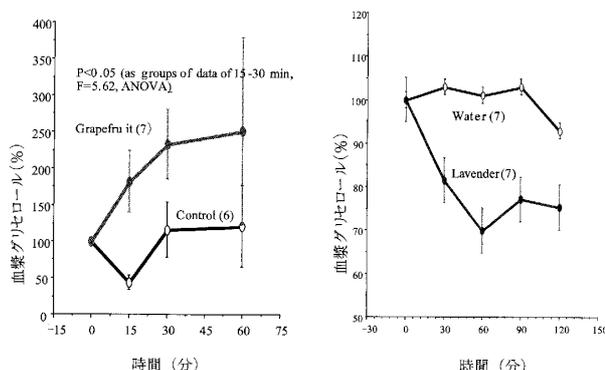


図3 無麻酔ラットにおける血漿グリセロール濃度に対するグレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激効果。データは平均値±標準誤差で、使用した動物数は括弧内の数字で、示す。

表1 自律神経活動と生理機能変化。

	交感神経興奮	副交感神経興奮
白色脂肪	脂肪分解	脂肪分解減少
褐色脂肪	熱産生(消費)	
副腎	血圧上昇、血糖上昇	
胃・腸	消化吸収機能低下	消化吸収機能亢進
体重	減少(食欲減退)	増加(食欲亢進)

一般に交感神経興奮は異化作用を、副交感神経興奮は同化作用を持つ。

カテーテルから採血して、血漿グリセロール濃度の変化を中性脂肪分解の指標として測定した。無麻酔動物に100倍の水に懸濁したGFEOとLVEOに浸したガーゼで匂い刺激すると、ラットは何れも精油によっても著しく興奮し、上蓋を撥ね除けて飼育箱から逃走した。そこで、無麻酔動物ではGFEOの場合は10,000倍の水に、LVEOの場合は100,000倍の水に、それぞれ、懸濁した液にガーゼを浸して匂い刺激を行った。その結果、水に浸したガーゼによる対照刺激時と比較して、血漿グリセロール値は、GFEOの匂い刺激により上昇し、LVEOの匂い刺激により低下した(図3)。これらの事実は自律神経

活動の変化から予想されたように、白色脂肪組織での脂肪分解をGFEOの匂い刺激は促進し、LVEOの匂い刺激は抑制することを示す。GFEOとLVEOの匂い刺激による自律神経活動変化を消失させる硫酸亜鉛処理は、GFEOとLVEOの匂い刺激の脂肪分解に対する効果も消失させた(図4)<sup>14,15</sup>。この事実はこれら精油の脂肪分解に対する効果が確かに鼻粘膜の匂い受容体を介する自律神経活動の変化によって引き起こされることを示唆する。また、上記の自律神経活動変化を介するL-carnosineの血糖や血圧に対する影響にヒスタミンニューロンが関与するので、これら匂い精油の効果にもヒスタミンニューロンの関与の可能性が考えられたので、ヒスタミン受容体遮断剤の効果をも、血漿グリセロール値を指標にして検討したところ、GFEOの脂肪分解促進効果はヒスタミンH1受容体遮断剤であるdiphenhydramineにより(図5)、LVEOの脂肪分解抑制効果はヒスタミンH3受容体遮断剤であるthiopramideにより(図6)、それぞれ、消失した。未発表ながら、GFEOとLVEOの刺激による血漿グリセロール値の変化もまたSCNの電気破壊動物では認められなくなった。これらの事実は1)白色脂肪組織を支配する交感神経活動の変化から予想され

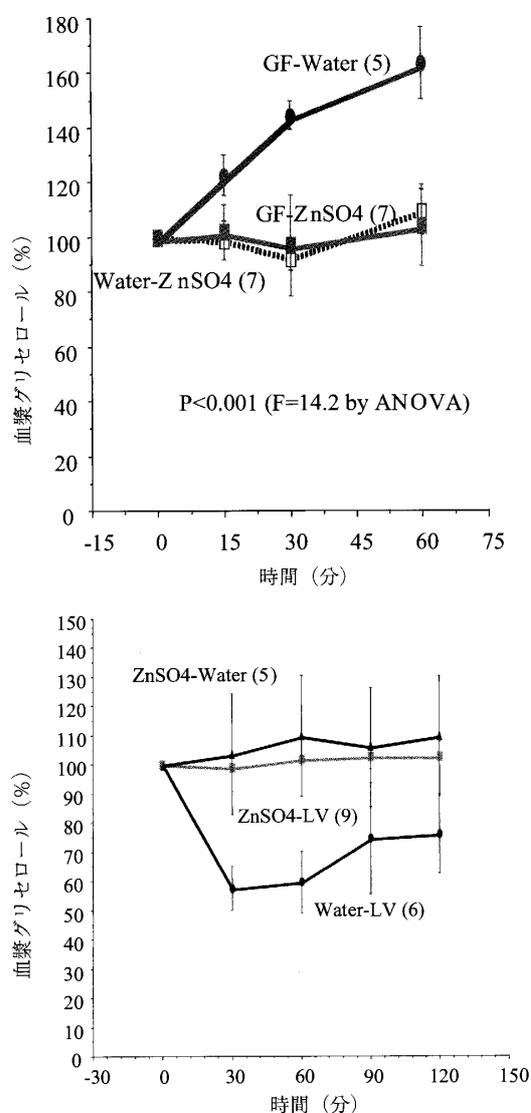


図4 グレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激後の血漿グリセロール濃度の変化に対する硫酸亜鉛による無臭症処理の効果。対照実験は水を鼻粘膜に注入することにより行った。

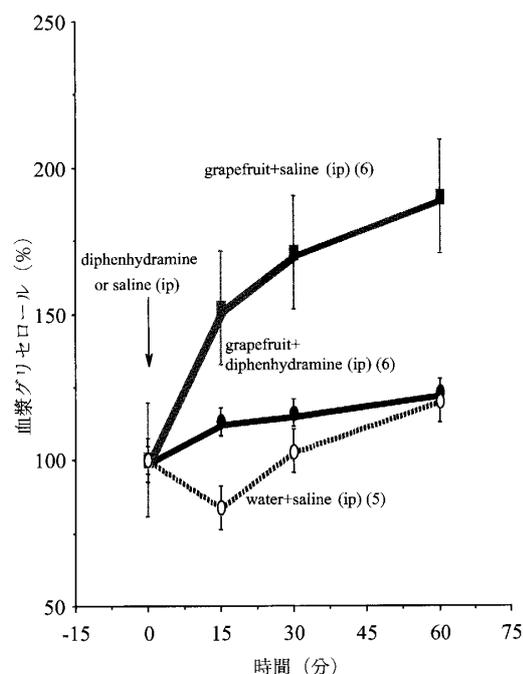


図5 グレープフルーツ精油の匂い刺激後の血漿グリセロール濃度の変化に対するヒスタミンH1受容体遮断剤(diphenhydramine)の効果。

## 嗅覚刺激の自律神経と生理機能に与える影響

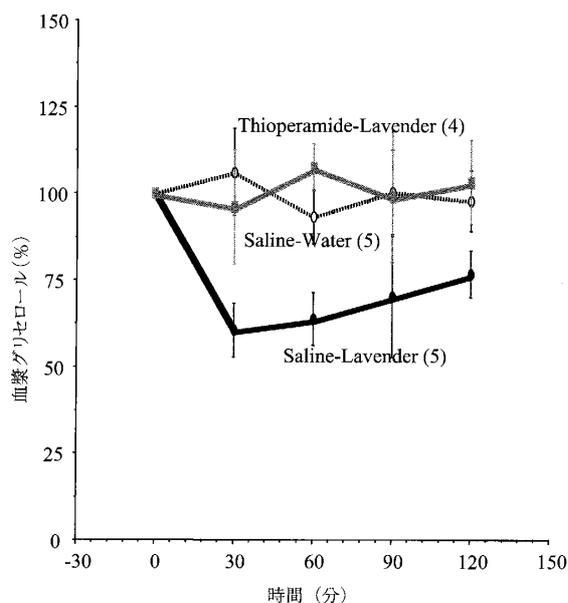


図6 ラベンダー精油の匂い刺激後の血漿グリセロール濃度の変化に対するヒスタミン H3 受容体遮断剤 (thioperamide) の効果。

るように、GFEO の匂い刺激は脂肪分解を促進し、LVEO の匂い刺激は脂肪分解を抑制する、2) これら両精油の脂肪分解に対する影響にはヒスタミンニューロンと SCN が関与する、などを示唆する。

GFEO と LVEO の有効成分と同定された limonene と linalool の匂い刺激効果も同様に血漿グリセロール濃度を、それぞれ、上昇および下降させた<sup>14,15)</sup>。それぞれの匂い刺激が自律神経への効果と平行しているの、これらの事実もまたこれらの匂い刺激の脂肪分解に対する効果には自律神経が関与することを支持しているとともに、上記 GFEO と LVEO の効果はそれぞれ limonene と linalool によって出現することを示唆している。

### 2.3. 熱産生 (エネルギー消費)<sup>14,15)</sup>

褐色脂肪組織は主に脂肪酸をエネルギー源として利用するが、この脂肪組織には ATP を産生せず消費したエネルギーを熱に換える非共役蛋白質 (uncoupling protein, UCP) 1 が存在し、この脂肪組織を支配する交感神経が興奮すると熱産生 (エネルギー消費) が亢進し、体温が上昇する (表 1)。逆に、この交感神経活動が抑制されると熱産生が低下し体温が下降する。上述したように褐色脂肪組織を支配する交感神経を GFEO の匂い刺激は興奮させ、LVEO の匂い刺激は抑制する (図 1) ので、GFEO

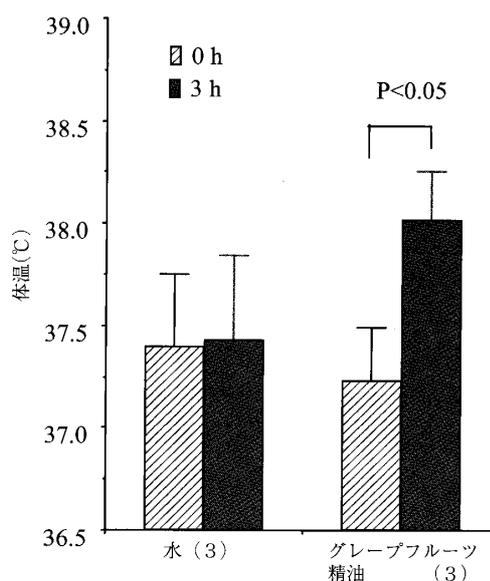


図7 無麻酔ラットにおける体温に対するグレープフルーツ精油の匂い刺激効果。体温は予めサーミスターを挿入したラットでテレメトリーシステムを使用して測定した。

と LVEO の匂い刺激は、それぞれ、体温を上昇あるいは下降させることが予測された。そこで体温に対する効果を検討したところ、予想通り、GFEO による匂い刺激は体温を上昇させ (図 7)、LVEO による匂い刺激は体温を低下させた (図 8)。GFEO と LVEO の有効成分はである limonene と linalool (図 8) の匂い刺激もまた、それぞれ体温を上昇もしくは下降させた。

ところで、このようなラットでの実験結果がヒトでも起るか否かが疑問として残る。この点に関して筆者のところに相談に来た某 TV 局の番組制作者が実験を行った。グレープフルーツの果実を半分に切り、3名の女性に両手でその切断面を鼻にあてて匂いを 30 分間嗅いで貰ったところ、赤外線サーモグラフィを使用して測定した背中皮膚温が嗅ぎ始めてから 90 分後に 2°C 以上上昇した。この女性達に実験後尋ねたところ、「体中がぼかぼかした。」という答えが返ってきた。このことはこのような匂い効果がヒトでも起ることを示唆している。余談ながら、2000 年度の日本の全国家計調査によると一世帯当たりの生食グレープフルーツ購入量は北高南低で、北海道や東北で高く九州や四国で低い (図 9)。フロリダなど米国のグレープフルーツは寒い冬に輸入されるので、このことはグレープフルーツの匂いにより身体が暖まることをヒトは頭でなく身体で

永井

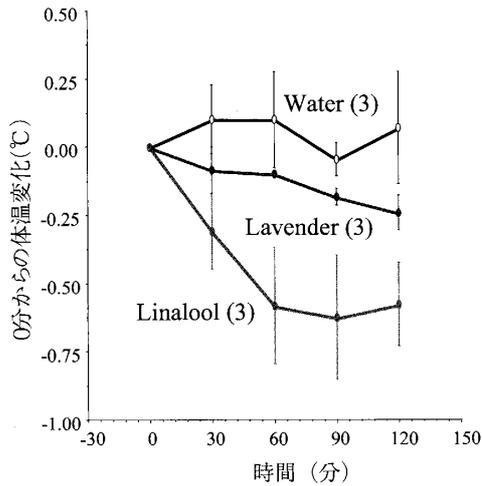


図8 無麻酔ラットにおける体温に対するラベンダー精油とその有効成分である linalool の匂い刺激効果。

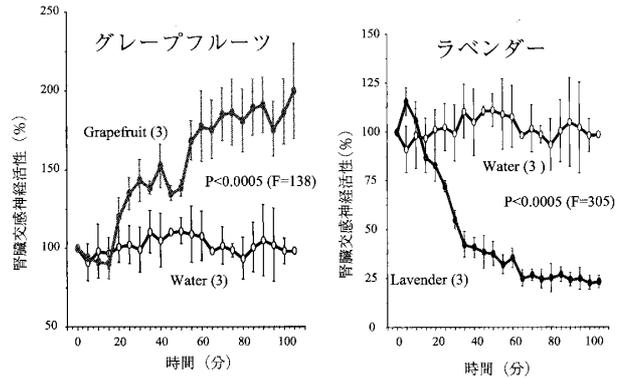


図10 麻酔ラットにおける腎臓交感神経活性に対するグレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激効果。匂い刺激時間は刺激開始から10分間。

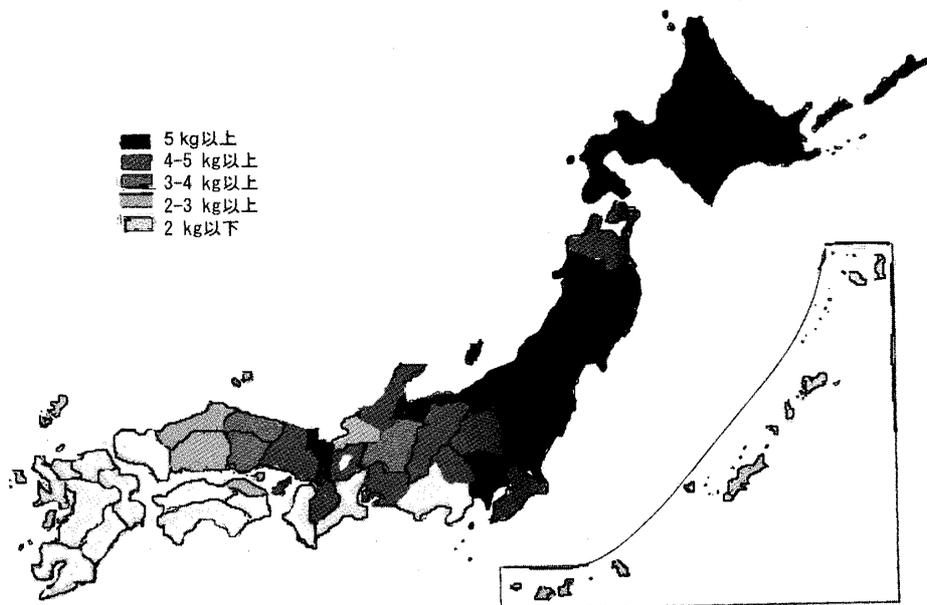


図9 生食グレープフルーツの一世帯当たりの購入量 (2000年度の日本の全国家計調査結果)。

知っていたことを示すのかも知れない。

予備実験ではこれらの GFEO や LVEO の体温に対する効果はヒスタミン受容体遮断剤で阻害され、SCN 電気破壊ラットでは認められなくなる。従って、GFEO や LVEO はヒスタミンニューロンや体内時計の存在する SCN の関与のもとに自律神経制御を介して褐色脂肪組織での熱産生に影響を与えると考えられる。

#### 2.4. 腎臓交感神経活動と血圧<sup>16,17)</sup>

副腎の交感神経が興奮すると髄質からのアドレナ

リン分泌が増加し、腎臓の交感神経興奮と相俟って血圧の上昇を引き起こす。そこで、腎臓交感神経活動と血圧に対する GFEO と LVEO の匂い刺激効果をウレタン麻酔動物で検討した。その結果、10分間の匂い刺激により GFEO (100倍の水で懸濁) は腎臓交感神経活動 (図10) と血圧 (図11) を上昇させ、LVEO (100倍の水で懸濁) は両者を低下させた (図10, 11)。これらの匂い刺激による腎臓交感神経活動と血圧の変化もまた硫酸亜鉛による鼻粘膜の無臭症処理により消失することも認めている (図12, 13) ので、これらの作用にも鼻粘膜の匂

い受容体が関与することが分かる。また、GFEOとLVEOの有効成分である limonene と linalool も、それぞれ、腎臓交感神経活動と血圧を変動させるが、これらの作用も硫酸亜鉛処理で消失する (図 12、13)。この時、同時に胃を支配する副交感神経の活動も測定しているが、胃副交感神経の活動は GFEO および limonene により低下し、LVEO および linalool により上昇し、これらの変化も硫酸亜鉛処理で消失した (図 12、13)。その上、GFEO と limonene の匂い刺激が引き起こす腎臓交感神経活動と血圧の上昇作用および胃副交感神経活動の抑制作用の全てがヒスタミンの H1 受容体遮断剤である diphenhydramine の脳内投与で消失した (図 14)。一方、LVEO および linalool の匂い刺激が引き起こす腎臓交感神経活動と血圧の抑制作用および胃副交感神経活動の促進作用の全てがヒスタミンの H3 受容体遮断剤である thioperamide の脳内投与で認められなくなった (図 15)。更に、SCN の電気破壊も GFEO と limonene ならびに LVEO と linalool の匂い刺激が引き起こす腎臓交感神経活動、胃副交感神経活動と血圧の変化を全て消失させることも認められた (図 16、17)。これらの事実は GFEO と LVEO の匂い刺激が鼻粘膜の匂い受容体、ヒスタミンニューロンと体内時計である SCN の関与のもとに、自律神経の制御を介して血圧に影響を与えることを示している。

## 2.5. 摂食量と体重<sup>13,14)</sup>

GFEO と LVEO による匂い刺激は胃を支配する

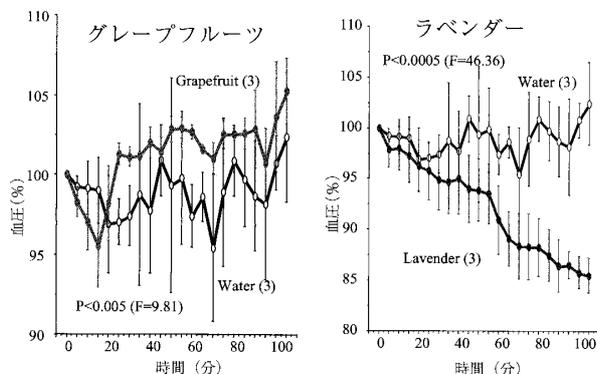


図 11 麻酔ラットにおける血圧 (mean arterial pressure, MAP) に対するグレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激効果。匂い刺激時間は刺激開始から 10 分間。

副交感神経 (迷走神経) の活動を、それぞれ、抑制および促進する (図 1)。胃や腸を支配する副交感神経活動は促進されると栄養素の消化・吸収能が亢進する。従って、GFEO の匂い刺激はそれらを抑制し、LVEO のそれは促進することが予想される。もし、そうであれば二次的に食欲を、GFEO は抑制し LVEO は促進することになる。そこで、週 3 回 (月曜日、水曜日、金曜日) 昼間 15 分間づつ無麻酔下

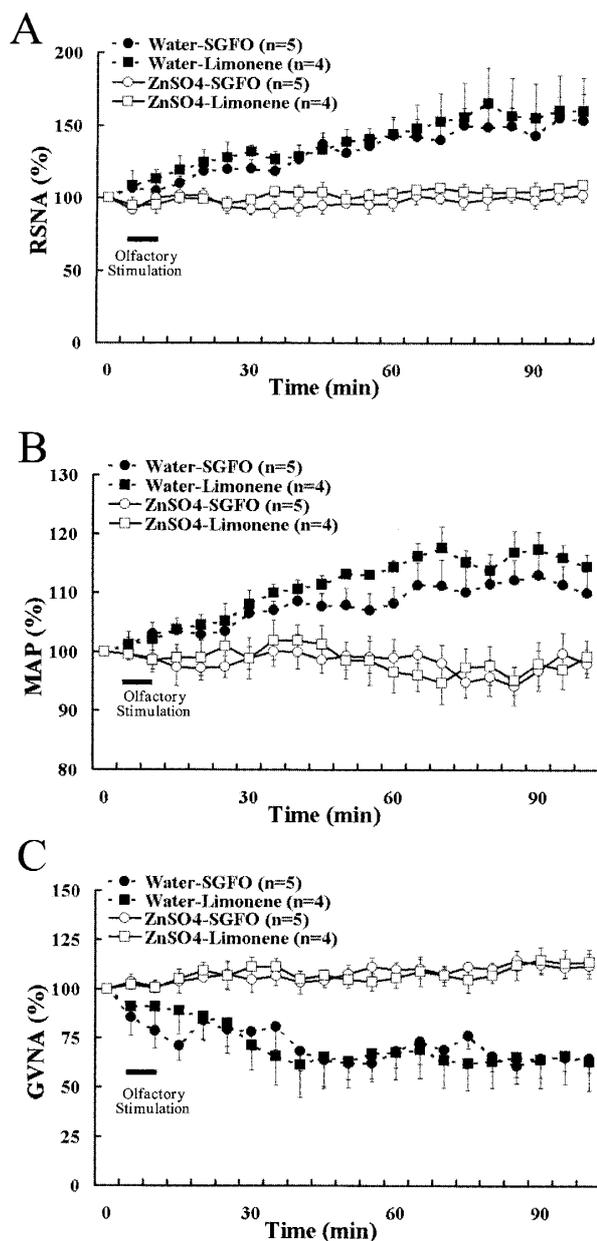


図 12 麻酔ラットにおける腎臓交感神経活性、血圧と胃副交感神経活性に対するグレープフルーツ精油 (SGFO) とその有効成分である limonene の匂い刺激効果に対する硫酸亜鉛による無臭症処理の影響。匂い刺激時間は刺激開始から 10 分間。

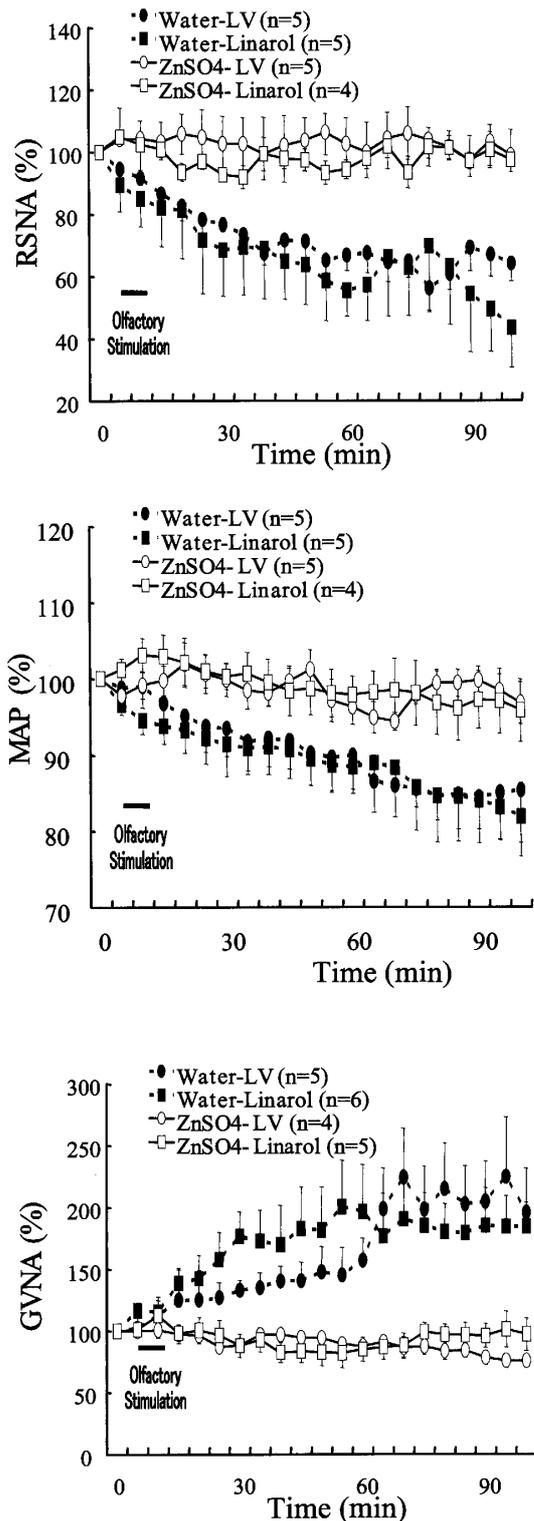


図13 麻酔ラットにおける腎臓交感神経活性、血圧と胃副交感神経活性に対するラベンダー精油(LV)とその有効成分である linalool の匂い刺激効果に対する硫酸亜鉛による無臭症処理の影響。匂い刺激時間は刺激開始から10分間。

で、それぞれ、10,000倍と100,000倍の水に懸濁させた液に浸した綿花ガーゼでGFEOとLVEOの匂い刺激を行い摂食量と体重の測定を行ったところ、

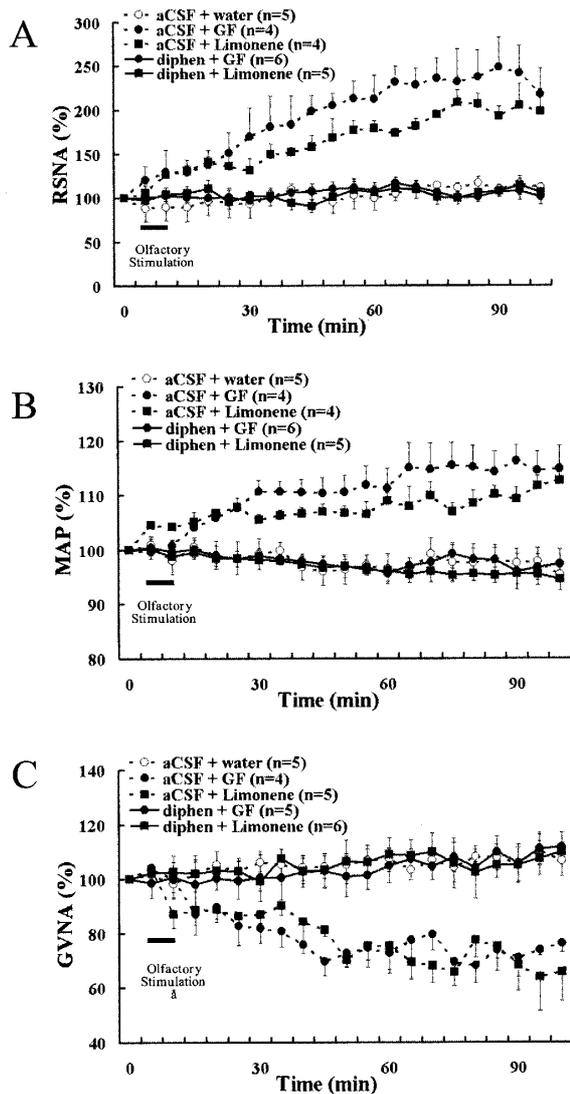


図14 麻酔ラットにおける腎臓交感神経活性、血圧と胃副交感神経活性に対するグレープフルーツ精油(GF)とその有効成分である limonene の匂い刺激効果に対するヒスタミンH1受容体遮断剤、diphenhydramine、の脳内(側脳室)投与の影響。匂い刺激時間は刺激開始から10分間。対照投与としては脳内に人工脳脊髄液(artificial cerebrospinal fluid、aCSF)を、対照匂い刺激は水に浸したガーゼによる刺激を行った。

摂食量と体重に有意な変化が認められた(図18、19)。GFEOについては実験開始2週目までは著明な変化が認められなかったが、3週目以降摂食量の低下が認められ、体重も3週目以降低下が認められた。それに対して、LVEOは実験第1週目から摂食量が増加し、これと平行して体重増加が認められた。これらの実験は市販の普通固形食(オリエンタル酵母社製、MF)により行われたが、統計的有意差は認められなかったものの、末梢組織重量を測定

嗅覚刺激の自律神経と生理機能に与える影響

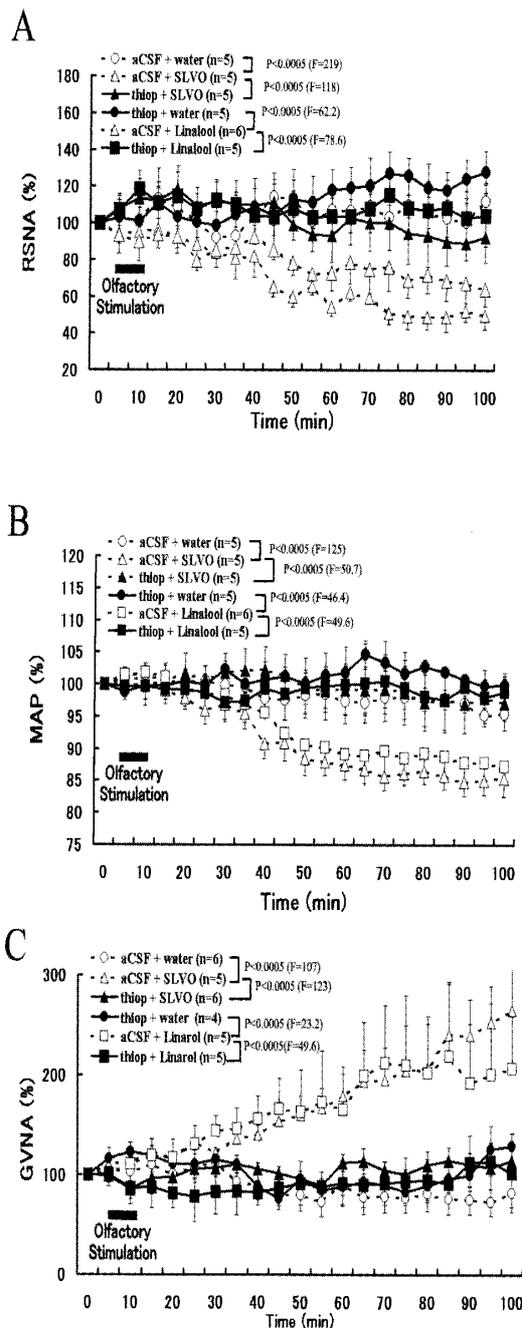


図 15 麻醉ラットにおける腎臓交感神経活性、血圧と胃副交感神経活性に対するラベンダー精油 (SLVO) とその有効成分である linalool の匂い刺激効果に対するヒスタミン H3 受容体遮断剤、thiopamide、の脳内 (側脳室) 投与の影響。匂い刺激時間は刺激開始から 10 分間。対照投与としては脳内に人口脳脊髄液 (artificial cerebrospinal fluid、aCSF) を、対照匂い刺激は水に浸したガーゼによる刺激を行った。

したところ肝臓と脂肪組織の重量は GFEO では減少、LVEO では増加する傾向が認められた (図 20)。以上の事実は GFEO と LVEO の匂い刺激が摂食量に影響を与えて、褐色脂肪組織への効果もあって、

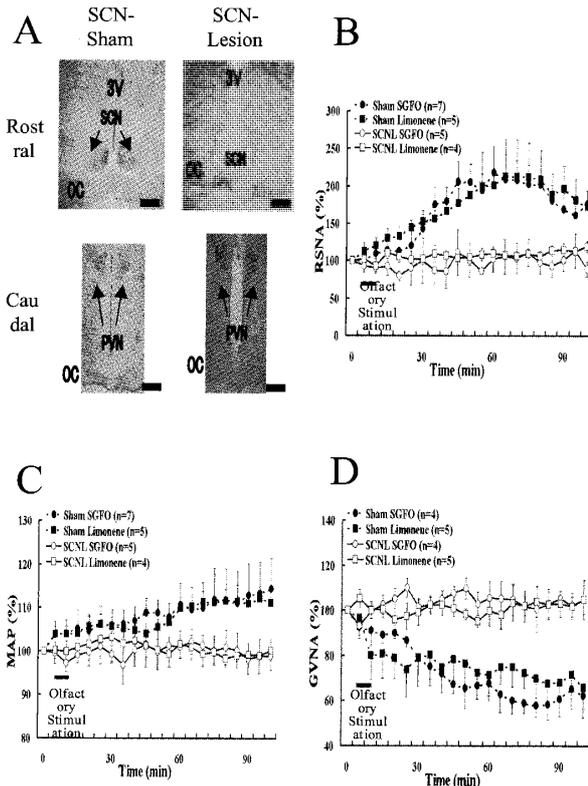


図 16 麻醉ラットにおける腎臓交感神経活性、血圧と胃副交感神経活性に対するグレープフルーツ精油 (SGFO) とその有効成分である limonene の匂い刺激効果に対する SCN 電気破壊 (SCN lesion、SCNL) の影響。匂い刺激時間は刺激開始から 10 分間。対照破壊は偽手術 (sham operation、Sham) を行った。

体重を変化させることを示している。

### 3. グレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激効果の発現機序

以上の事実は GFEO と LVEO の匂い刺激が自律神経制御を介して脂肪分解、熱産生、血圧、摂食量と体重に影響を与えることを示している。即ち、匂い刺激は鼻粘膜に存在する匂い受容体を介して、その情報が嗅脳 (これらの変化は嗅脳除去により消失する) に伝えられ、恐らく梨状葉や扁桃などの辺縁系を介して脳内ヒスタミンニューロンに達した情報が SCN の自律神経制御ニューロンに伝えられた後に、末梢諸臓器・組織に投射する自律神経活動を変化させると考えられる (図 21)。即ち、GFEO と LVEO (また、それらの有効成分である limonene と linalool) による匂い刺激は以下のような作用を発揮する。1) 白色脂肪組織では交感神経の活動変化を引き起こし脂肪分解の促進と抑制を、それぞれ、

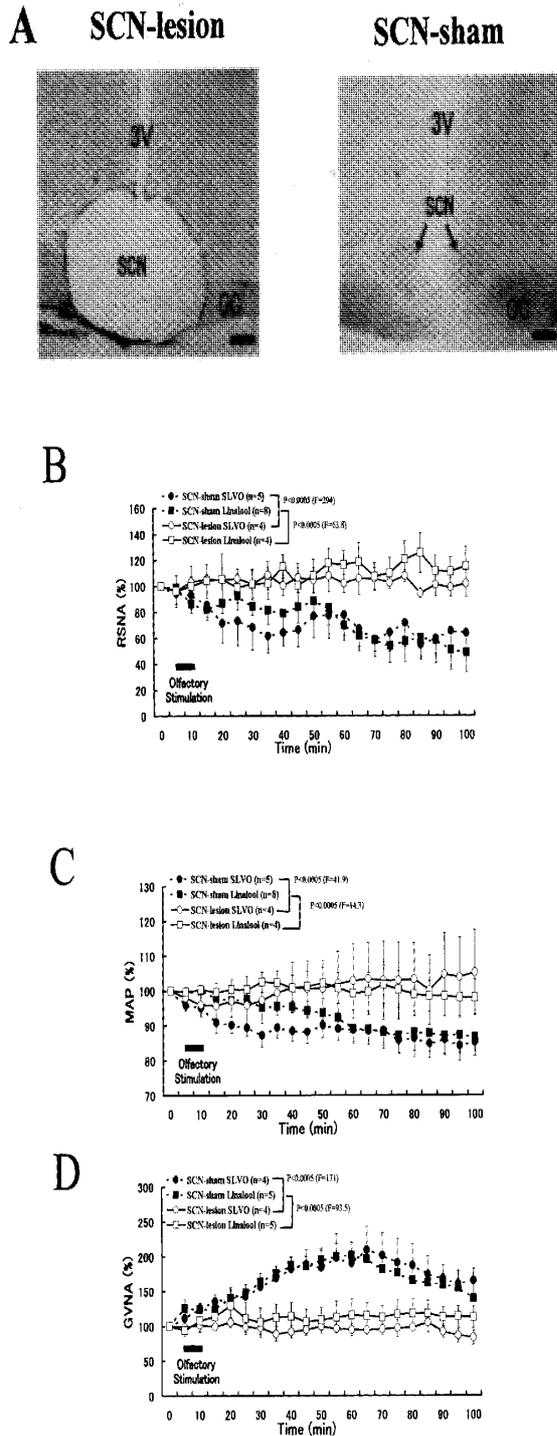


図17 麻酔ラットにおける腎臓交感神経活性、血圧と胃副交感神経活性に対するラベンダー精油(SLVO)とその有効成分である linalool の匂い刺激効果に対する SCN 電気破壊(SCN-lesion)の影響。匂い刺激時間は刺激開始から10分間。対照破壊は偽手術(SCN-sham)を行った。

もたらず、2) 褐色脂肪組織での交感神経の活動変化を引き起こし、熱産生(エネルギー消費)を、それぞれ、増加と減少させて、体温を上昇と下降させる、3) 副腎の交感神経の活動変化を引き起こし、

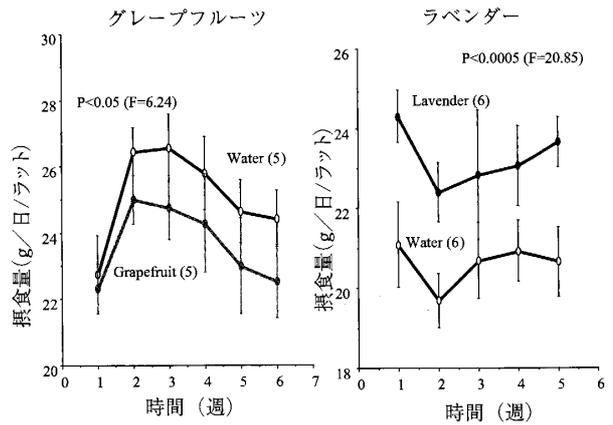


図18 ラットの摂食量に対するグレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激効果。各週の1匹あたり1日の摂食量の平均値±標準誤差を示す。

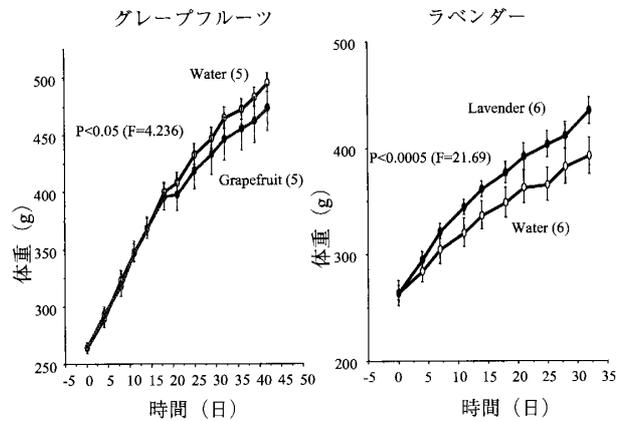


図19 ラットの体重に対するグレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激効果。体重は平均値±標準誤差で表す。

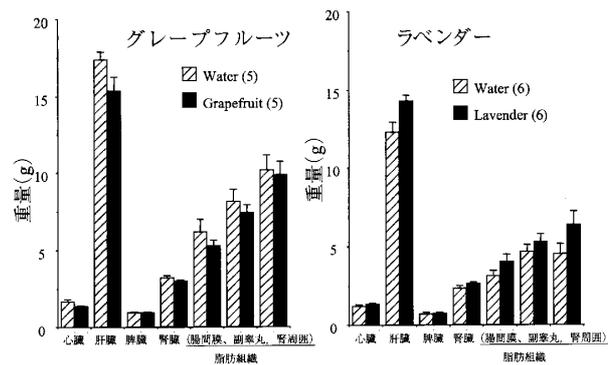


図20 心臓、肝臓、脾臓、腎臓、腸間膜脂肪組織、副腎丸脂肪組織と腎周囲脂肪組織に対するグレープフルーツ精油とラベンダー精油の匂い刺激効果。重量は平均値±標準誤差で表す。

腎臓交感神経の活動変化とともに、血圧を、それぞれ、上昇と下降させる、4) 胃(と腸)の副交感神経(迷走神経)の活動変化を引き起こし、消化・吸

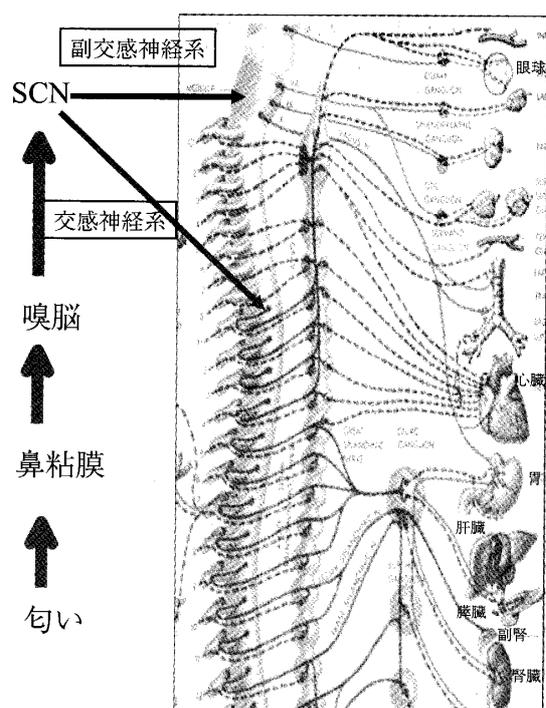


図 21 匂い刺激の情報処理経路。

収能を、それぞれ、減少および増加させるために、二次的に摂食量を低下および上昇させて、褐色脂肪組織でのエネルギー消費の変化とともに、結果として体重を減少および増加させる。本研究では更に、GFEOとLVEOのこれらの作用には脳内ヒスタミンニューロンと体内時計の存在するSCNが関与することが示唆された。最近、筆者らは遺伝子破壊により活動の概日リズムが消失したマウスでGFEOとLVEOの匂い刺激作用の異常を認めている。従って、SCNにおける概日リズムの時計機構自体がGFEOとLVEOによる自律神経を介する生理機能変化に関与するものと考えられる。このことは不規則な生活をして体内時計が乱れた状態ではこれらの匂い刺激に対する反応が認められなくなることを示唆している。

### おわりに

本研究の結果はGFEOとLVEOの匂い刺激が自律神経の制御を介して、それぞれ、異化的および同化的に作用することを示している。従って、前者は抗肥満効果を後者は抗高血圧効果、創傷治癒促進効果などの効果を持つと考えられる。予備実験ではGFEOとLVEOは血糖値を、それぞれ、上昇および低下させるので、後者は抗糖尿病効果を持つと考

えられる。このようにアロマ療法用精油の中には自律神経活動の変化を介して生理作用に影響を与えるものが存在すると考えられ、筆者らは今後自律神経活動の測定により、これらの精油の探索とそれらの作用および有効成分を明らかにして行きたいと考えている。これに関して筆者らはこの方法でフェロモンの有効成分の同定にも興味を抱いている。

稿を終えるにあたり、共同研究者である新島 旭博士、谷田 守博士、シェン・ジアオ博士、堀井裕子氏、前田景子氏に深甚なる感謝の意を表したい。

### 文 献

- 1) Nagai K and Nakagawa H: Cold adaptation III. Effects of catecholamines and thyroid hormone on induction of liver phosphoenolpyruvate carboxykinase on cold-exposure. *J. Biochem. (Tokyo)* 74, 873-879 (1973)
- 2) Nagai K, Yamamoto H and Nakagawa H: Time-dependent hyperglycemic actions of centrally administered 2-deoxy-D-glucose, D-mannitol and D-glucose. *Biomed. Res.* 3, 288-293 (1982)
- 3) Mori T, Nagai K, Hara M and Nakagawa H: Time-dependent effect of insulin in suprachiasmatic nucleus on blood glucose. *Am. J. Physiol.* 249, R23-R30 (1985)
- 4) Yamamoto H, Nagai K and Nakagawa H: Role of the suprachiasmatic nucleus in glucose homeostasis. *Biomed. Res.* 5, 55-60 (1984)
- 5) Nagai K, Nagai N, Shimizu K, Chun S, Nakagawa H and Niiijima A: SCN output drives the autonomic nervous system: with special reference to the autonomic function related to the regulation of glucose metabolism. *Progr. Brain Res.* 111, 253-272 (1996)
- 6) Nagai K, Niiijima A, Nagai N, Hibino H, Chun S, Shimizu K and Nakagawa H: Bilateral lesions of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus eliminated sympathetic response to intracranial injection of 2-deoxy-D-glucose and VIP rescued this response. *Brain Res. Bull.* 39, 293-297 (1996)
- 7) Buijs RM, Chun S, Niiijima A, Romijn HJ and Nagai K: Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the

- regulation of food intake. *J. Comp. Neurol.* 431, 405-423 (2001)
- 8) Buijs RM, La Fleur SE, Wortel J, Van Heyningen C, Zuiddam L, Mettenleiter TC, Kalsbeek A, Nagai K and Nijijima A: The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J. Comp. Neurol.* 464, 36-48 (2003)
- 9) Yamano T, Nijijima A, Iimori S, Tsuruoka N, Kiso Y and Nagai K: Effect of L-carnosine on the hyperglycemia caused by intracranial injection of 2-deoxy-D-glucose in rats. *Neurosci. Lett.* 313, 78-82 (2001)
- 10) Nijijima A, Okui T, Matsumura Y, Yamano T, Tsuruoka N, Kiso Y and Nagai K: Effects of L-carnosine on renal sympathetic nerve activity and DOCA-salt hypertension in rats. *Auton. Neurosci.* 97, 99-102 (2002)
- 11) Tanida M, Nijijima A, Fukuda Y, Sawai H, Tsuruoka N, Shen J, Yamada S, Kiso Y and Nagai K: Dose-dependent effects of L-carnosine on the renal sympathetic nerve and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Am J. Physiol.* 288, R447-R455 (2005)
- 12) Otani H, Okumura N, Hashida-Okumura A and Nagai K: Identification and characterization of a mouse dipeptidase that hydrolyzes L-carnosine. *J. Biochem.* 137, 165-175 (2005)
- 13) Nagai K, Nijijima A, Yamano T, Otani H, Okumura N, Tsuruoka N, Nakai M and Kiso Y: Possible role of L-carnosine in the regulation of blood glucose through controlling autonomic nerves. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 228, 1138-1145 (2003)
- 14) Shen J, Nijijima A, Tanida M, Horii Y, Maeda K and Nagai K: Olfactory stimulation with scent of grapefruit oil affects autonomic nerves, lipolysis and appetite in rats. *Neurosci. Lett.* 380, 289-294 (2005)
- 15) Shen J, Nijijima A, Tanida M, Horii Y, Maeda K and Nagai K: Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic nerves, lipolysis and appetite in rats. *Neurosci. Lett.* 383, 188-193 (2005)
- 16) Tanida M, Nijijima A, Shen J, Nakamura T and Nagai K: Olfactory stimulation with scent of essential oil of grapefruit affects autonomic neurotransmission and blood pressure. *Brain Res.* 1058, 44-55 (2005)
- 17) Tanida M, Nijijima A, Shen J, Nakamura T and Nagai K: Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic neurotransmission and blood pressure in rats. *Neurosci. Lett.* 398, 155-160 (2006)

### <著者紹介>

永井 克也（ながい かつや）氏略歴

昭和 42 年 大阪大学医学部 卒業

昭和 42 年～43 年 大阪大学医学部附属病院にて研修

昭和 43 年 医師免許

昭和 47 年 大阪大学大学院医学研究科博士課程 修了（医学博士）

昭和 47 年 大阪大学蛋白質研究所蛋白質代謝部門助手

昭和 52 年 愛媛大学医学部助教授

昭和 55 年 大阪大学蛋白質研究所蛋白質代謝部門助教授

平成 7 年 大阪大学蛋白質研究所蛋白質代謝部門教授

平成 12 年～16 年 大阪大学蛋白質研究所所長

平成 16 年～18 年 大阪大学蛋白質研究所副所長

平成 18 年 定年退職（大阪大学名誉教授）

平成 18 年～ 株式会社ワイ・エム・ピー・インターナショナル ANBAS 事業部  
取締役部長

