

fNIRS 計測に基づいたササユリ香気成分が前頭前野血流量に及ぼす影響の客観的評価

松本 知樹¹, 小濱 剛², 松川 哲也³, 瀧川 義浩⁴, 吉田 久², 梶山 慎一郎³

要旨

近年、患者数が急増するうつ病の対処療法としてアロマセラピーが注目されている。例えば、ラベンダーの香気成分が鎮静作用を有することなどが示唆されている。しかしながら、香りには好みがあるために、ラベンダーの香りを好まない人にとっては、逆にストレス要因になりかねない。一方、fNIRS (functional near infrared spectroscopy) 計測によって、香りが前頭前野に賦活をもたらす可能性が示されているが、先行研究の多くは、皮膚血流の影響が考慮されていないなど、実験条件の統制や解析が不十分であると考えられ、その信頼性には疑問が残る。そこで本研究では、ラベンダーと共通した主成分を持つササユリ香気成分を対象として、前頭前野におけるササユリ香気成分の効果を fNIRS により計測し、皮膚血流成分の除去などの信号処理を適用して解析を行った。比較対象には、アロマセラピー療法に用いられるラベンダーやグレープフルーツ香気成分、および無臭刺激を用いた。その結果、すべての被験者において、特定の香気成分を曝露した際に賦活を示すチャンネルが存在し、ササユリ香気成分に対して最大応答を示す被験者も存在した。ササユリ香気成分は、ラベンダー香気成分と主成分が同じであることから、ササユリにもラベンダーと同様のアロマセラピー効果を持つ可能性が示された。

キーワード：ササユリ、アロマセラピー、fNIRS 計測、前頭前野、脳血流量変動

1. 緒論

社会生活の近代化に伴って、競争や管理等のストレス要因が増加しつつあり、うつ病の発症リスクを高める要因となっている。世界のうつ病患者数はすでに3億人を上回っており⁽¹⁾、年間約80万人もの患者が自殺に至っているとされる。15～29歳の若年層においても同様であり、自殺動機の第2位にうつ病があげられている。近年は若年層のうつ病患者数が急増しており、その対策は喫緊の課題となっている。

うつ病療法は、薬物治療や定期的なカウンセリング等に代表されるが、最近では精油や植物由来の芳香によるストレス解消効果が期待されるアロマセラピー療法⁽²⁾が注目されており、ラベンダー香気成分による効果の検証を中心として様々な報告がなされている。上田ら⁽³⁾は、痛みと同時にラベンダー香気成分を刺激として与えた際の脳血流変化を評価した結果、ラベンダー香気成分が情緒的な反応を軽減させる効果や鎮静効果を有することを示した。また、Lehrnerらによって⁽⁴⁾、エステルが鎮静効果を有することが示されており、マウスを用いた実験でもその効果が確認されている。ラベンダーの主成分であるリナロールや酢酸リナリルもエステルの1つである。

一方、一般にアロマセラピー療法には利用されていないものの、精神作用を有することが示唆されている植物由来の芳香も存在している。例えば、ササユリは、古来より「疫病を鎮める」という言い伝えが残されて

原稿受付 2020 年 1 月 20 日, 受理日 2020 年 2 月 28 日

本研究は近畿大学生物理工学部戦略的研究 No.14-I-1, 2014 の助成を受けた。

1. 近畿大学 大学院 生物理工学研究科 生体システム工学専攻, 〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷 930
2. 近畿大学 生物理工学部 生命情報工学科, 〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷 930
3. 近畿大学 生物理工学部 生物工学科, 〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷 930
4. 近畿大学 先端技術総合研究所 植物センター, 〒642-0017 和歌山県海南市南赤坂 14-1

おり、何らかの生理活性代謝効果をもたらす可能性が期待されている。ササユリ香気成分の主成分もリナロール化合物であることから⁽⁵⁾、ラベンダー同様の効果を持つことが示唆される。香りは嗜好性が強く、個人間の好みの差が大きいために、アロマセラピーでは治療に適した香気成分を多様化する必要があると考えられるが、ササユリの香気成分はその候補の1つになり得る。

香気成分によるアロマセラピー効果を客観的に評価するために、fNIRS計測に基づいて、香りがもたらす脳機能への影響が検証されているが、従来研究の多くは、比較的長時間の曝露を課すものや、特別な信号処理を施さないまま条件間の比較をするもの等、実験条件の統制や解析が不十分である⁽⁶⁻⁸⁾。長時間の曝露を課す場合、時間経過と共に嗅覚が順応するうえ、様々な影響を受けて神経活動は常に状態が遷移し続けるため、タスク中の思考が脳活動となり計測信号に影響を及ぼすことも考えられる。また、信号処理を施さないままfNIRS信号を比較すると、体動成分がアーチファクトとして混入したまま比較することになりかねないために、得られた結果がタスクに対する反応であるとは限らないといった問題点がある。

そこで本研究では、ササユリ香気成分が前頭前野の脳活動に及ぼす影響を定量的に評価することを目的として、香気成分提示装置を用いて香気成分の曝露時間を厳密に統制した上で、ササユリ香気成分を含むいくつかの香気成分の曝露に対する前頭前野の血流量変動を計測し、香気成分が脳活動にもたらす影響を評価した。この結果に基づいて、アロマセラピー治療において一般的に用いられるラベンダー香気成分とササユリ香気成分が引き起こす変動を比較し、アロマセラピー治療におけるササユリ香気成分の有用性について検討した。

2. 実験方法

本研究は近畿大学整理物理工学部生命倫理委員会の承認を得たものであり（承認番号 H26-1-012）、事前に被験者へのインフォームドコンセントを行い、同意を得た上で実験を実施した。

2.1. 実験環境

本研究では、株式会社アロマジョインが提供する Aroma Shooter を香気成分提示装置として用い、芳香刺激の曝露時間を統制した（図1）。芳香刺激には、同社が提供する Aroma Catridge のうちのラベンダー（N-FL17）とグレープフルーツ（N-CT5）、本研究用に製造されたササユリ香気成分、および、無臭（カートリッジ非装着）の4種類を用いた。香気成分提示装置は、被験者から距離 30 cm、高さ 20 cm の位置に固定して設置した。

fNIRS計測装置には、図2に示す株式会社日立製作所製の WOT-100 を用い、被験者の前額部に装着して計測を行った。本装置は、機能拡張を施して 22 チャンネルでの計測を可能としたもので、近赤外線波長には 705 nm と 830 nm の 2 波長が用いられ、200 ms の間隔でのサンプリングが可能である。WOT-100 のチャンネルマップを図3に示す。図中の赤丸が近赤外光の照射プローブ、青丸が検出プローブの位置を示している。これらプローブはそれぞれ 30 mm 間隔に設置されており、その中間点付近の脳皮質表層の毛細血管血流変動が計測可能となる。ここでは、これを計測チャンネルと呼び、図3中の 1～22 の数字を置いた点が計測チャンネルの位置を示



図1 香り提示装置 (Aroma Shooter)



図2 fNIRS計測装置 (WOT-100)

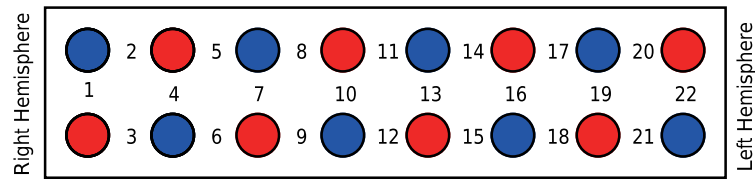


図 3 WOT-100 のチャンネルマップ

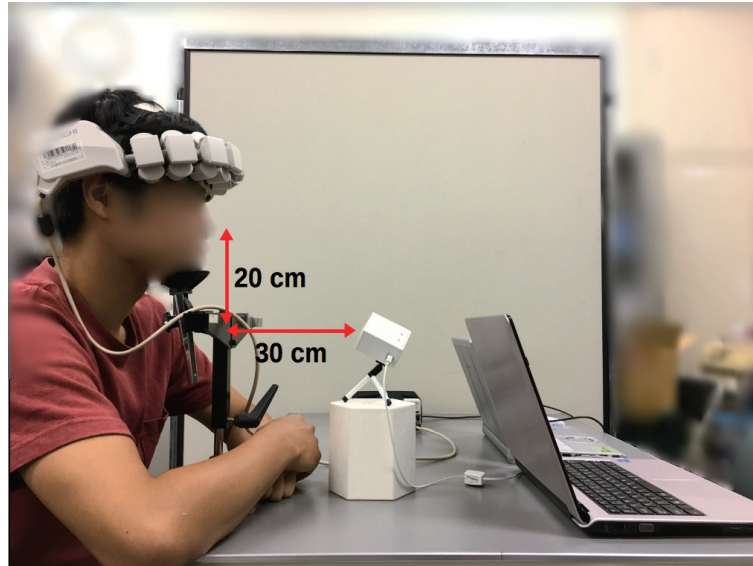


図 4 実験中の様子

している。被験者には、WOT-100 を装着した状態でテーブルに固定した顎台に頭をのせ、椅子に腰掛けて閉眼安静状態を維持するように教示した。実験の様子を図 4 に示す。

2.2. 実験デザイン

本研究では、ブロックデザインのタスクスケジュールにより、ササユリ香気成分、ラベンダー香気成分、グレープフルーツ香気成分、無臭の順でそれぞれ 2 秒間だけ曝露した。残り香を考慮し、匂いタスクの間には 20 秒間のインターバルを設け、これを 8 回繰り返して、その時の fNIRS 信号を計測した。実験に用いたタイムチャートを図 5 に示す。

2.3. 被験者

被験者は、嗅覚の異状に関する既往歴のない 20 代大学生 4 名（女性 2 名：F1, F2, 男性 2 名：M1, M2）であった。すべての被験者は、実験に用いた香気成分に対して嫌悪感を示すことなく、芳香刺激の提示に対して安静状態を保つことができた。

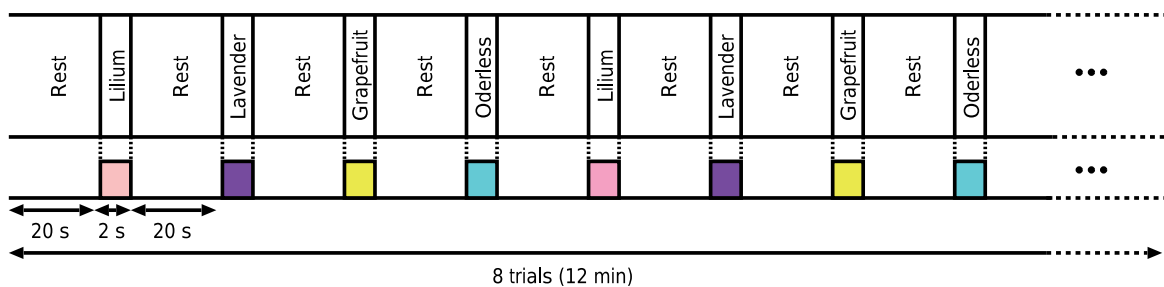
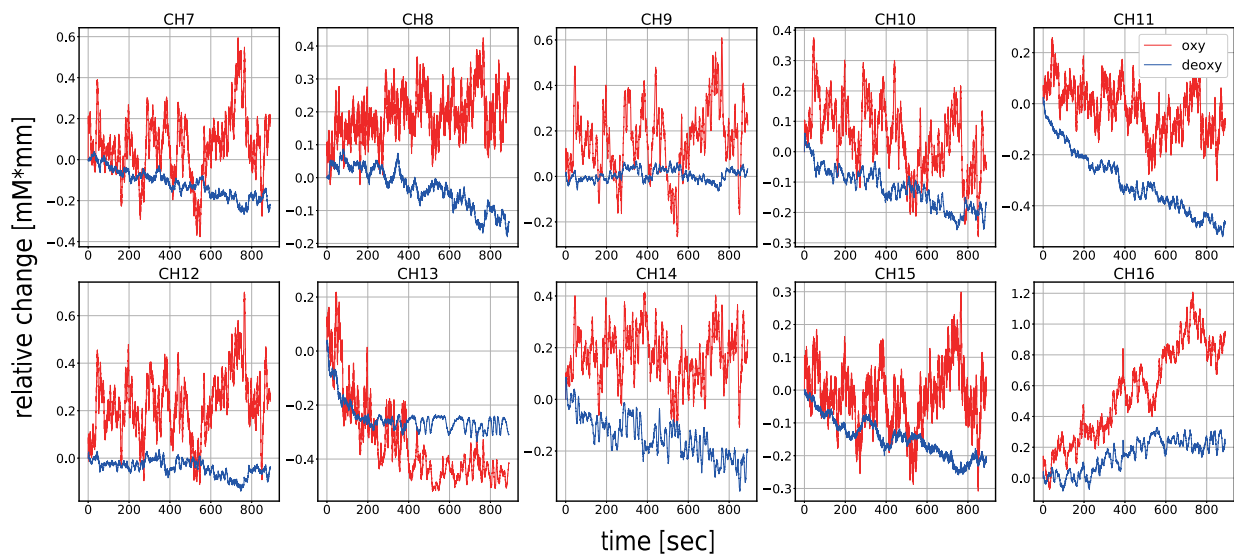
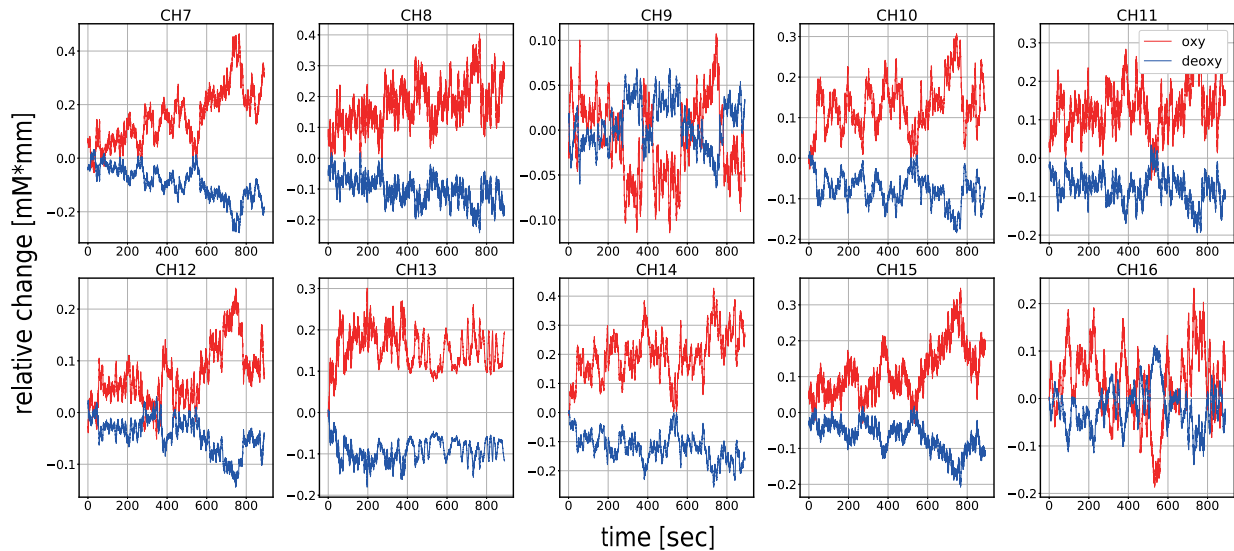


図 5 実験タイムチャート



(a) fNIRS原信号



(b) 分離後の脳機能成分信号

図6 血流動態分離法の適用例

3. fNIRS 信号解析手法

fNIRS 計測は、頭表に設置した光源から照射した近赤外光に対する反射光量を測定し、大脳皮質表面の毛細血管におけるオキシヘモグロビン、およびデオキシヘモグロビン含有量の変動を推定し、脳活動量として定量化する非侵襲な脳機能計測手法である。頭表から頭蓋内の大脳皮質に向けて近赤外光を照射するために、原理上、頭皮下を走る血管を流れる血流（皮膚血流）の変動が計測データに混入することが避けられない。そのため、計測中はできるだけ身体の動作を制限した上で、計測データに対して適切な信号処理を施して皮膚血流の影響を軽減する必要がある。

本研究では、血流動態分離法⁽⁹⁾を用い、fNIRS 計測信号に混入した皮膚血流由来する全身性成分と神経活動由来の脳機能信号に分離し、脳機能信号のみを解析の対象とした。図6 (a) には、被験者 M1 に対する実験から得られた1セッション12分間とその前後1分間の準備時間を加えた14分間におけるfNIRS 原信号（7～16チャンネル）を、図6 (b) に血流動態分離法を適用した後の脳機能成分信号を示す。それぞれ、赤線がオキシヘモグロビン（oxy）、青線がデオキシヘモグロビン（deoxy）の変動量を表しており、これらが逆位相で変動

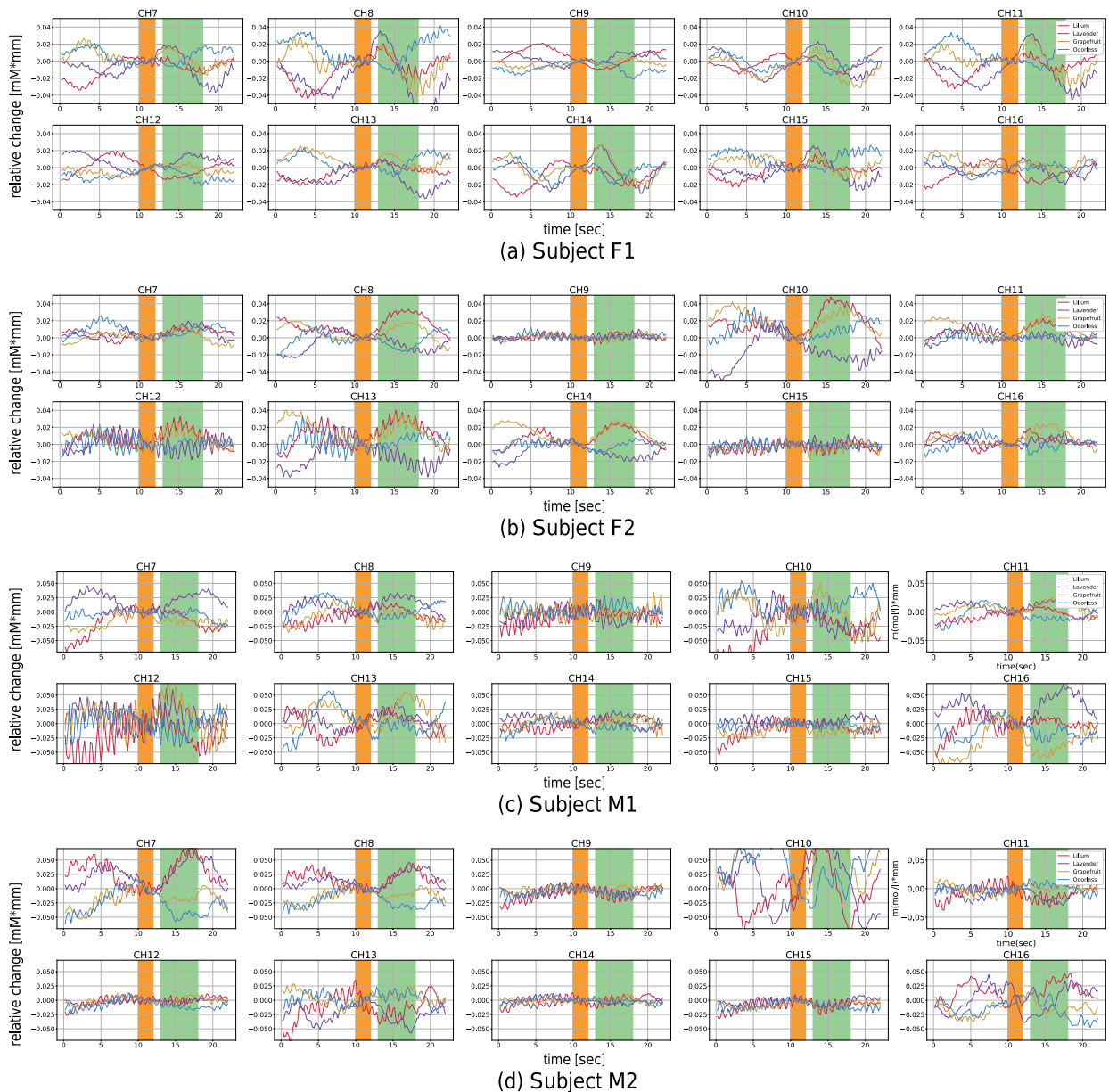


図7 各香気成分に対するオキシヘモグロビン濃度変化

するのが、脳活動に由来する毛細血管中の血流変動の特徴である⁽⁹⁾。

図6 (b) に示すように、血流動態分離法を適用して得られた脳機能信号には、長期的なトレンドが残存したことから、刺激に対して生じるヘモグロビン変動のダイナミクスを考慮して、カットオフ周波数 0.05 Hz のハイパスフィルタによりこれを除去した。次に、タスクである香気成分刺激に対して、刺激に対する応答が十分に含まれるように、タスク開始 10 秒前からタスク終了から 10 秒後までの信号を切り出し、ベースライン補正を行った後に、香気成分ごとにタスク間の加算平均を算出した。本報告では、タスク開始直後の 2 秒間における平均値をベースラインとし、タスク前後の信号から減算することで補正を行った。

4. 結果

図7に、被験者 F1, F2, M1, M2 におけるオキシヘモグロビン濃度変化に対する加算平均結果を示す。なお、側頭葉に近いチャンネルは、頭の小さい女性被験者ではプローブがごくわずかに浮いてしまう場合があったために、ここでは前頭前額部の 7 ~ 16 チャンネルのみを評価対象とした。図中の赤線はササユリ (Lilium) , 紫線

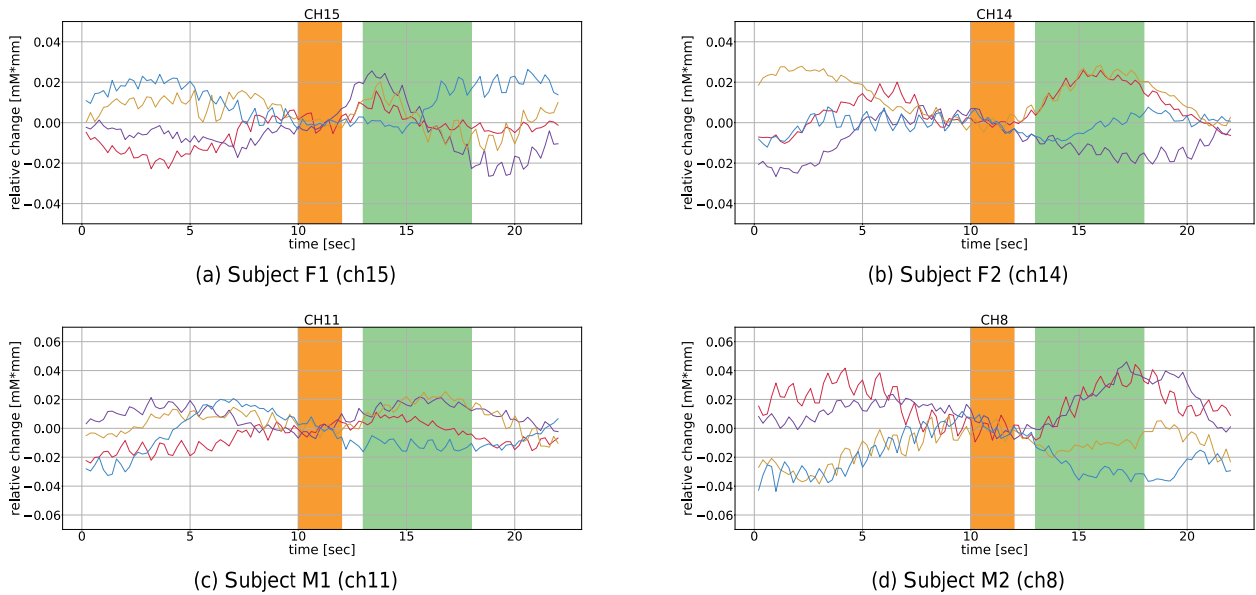


図 8 各香気成分に対するオキシヘモグロビン濃度変化

はラベンダー (Lavender), 黄線はグレープフルーツ (Grapefruit), 青線は無臭 (Odorless) を曝露した際の変動を表しており, グラフ中央の橙色の時間帯はタスク区間 (香気成分が提示されている時間帯) を示している. 神経活動に伴うヘモダイナミクスは刺激提示後の 3 ~ 4 秒後にピークを形成し, 次第に減衰する⁽¹⁰⁾. この知見に基づいて, ヘモグロビン含有量の変動にピークの現れることが予想される時間帯を図中の緑色の網掛けで表した.

fNIRS 計測は, 頭部表面に設置したプローブで脳皮質表面の毛細血管中の血流変動を計測するために, 頭骨形状の相違などにより, 特定のチャンネルにより計測される皮質領域は, 被験者ごとに異なってしまう. このような制約のために, 被験者間で共通して応答するチャンネルを定めることはできないものの, いずれの被験者においても, 緑色で網掛けした時間帯において, 香気成分の曝露に対してのみ, ピークを示すチャンネルが確認された. すなわち, 香気成分の提示によって, 前頭前野の活動が影響を受けることが示唆された. 各被験者の代表的なチャンネルの例を図 8 に示す.

被験者 F2 を除く 3 名の被験者において, アロマセラピーで一般的に用いられるラベンダーの香気成分に対して最も大きな反応を示すチャンネルが複数確認され, それらのチャンネルでは, 無臭の刺激に対してはほとんど応答しないことが示された.

一方, 被験者 F2 と M2 においては, 複数のチャンネルでササユリ香気成分に対する反応が最も大きくなること が示された. 特に, 被験者 F2 においては, ラベンダー香気成分を曝露した際には反応を示さないものの, ササユリやグレープフルーツの香気成分に対して, 無臭と異なる変動を示した. また, F1 と M1 においても, ササユリに対して無臭とは異なる反応を示すチャンネルが複数確認された. これらのことから, ササユリ香気成分もまた, ラベンダーやグレープフルーツの香気成分と同様に, 前頭前野の応答に影響をもたらす可能性が示された.

5. 考察

本研究では, ササユリ香気成分が前頭前野の脳活動に影響を及ぼすか否かを定量的に評価することを目的として, ササユリを含むいくつかの香気成分の曝露に対する前頭前野の血流量変動を計測し, アロマセラピー療法に用いられる香気成分, および, ササユリ香気成分がもたらす変動を比較した. その結果, すべての被験者において, 特定の香気成分を曝露した際に賦活を示すチャンネルが存在し, ササユリ香気成分に対して最大応答

を示す被験者も存在した。緒論に記したように、従来研究の多くは実験手法や解析手法に問題があると考えられ⁽⁶⁻⁸⁾、その結論の信頼性に疑問があったが、本研究の結果から、特定の香気成分の曝露によって前頭前野の活動が修飾されることが確認された。

うつ病患者では、左前頭前野の機能低下により悲観的思考が惹起されていることが示唆されている⁽¹¹⁾。本研究で得られた結果からは、左脳に限定はされないものの、香気成分の曝露によって前頭前野の応答が賦活されることが明らかとなったことから、アロマセラピー療法が前頭前野の機能回復をもたらす可能性が示された。

また、アロマセラピーで最も一般的に用いられるラベンダーやグレープフルーツの香気成分と、ササユリ香気成分との比較を行った。その結果、いくつかの限られたチャンネルのみではあるものの、ササユリ香気成分が引き起こす血流量の変動は、ラベンダーあるいはグレープフルーツの香気成分によるものと同様であることが確認され、4名中2名の被験者では、ササユリ香気成分に対して最大応答を示した。ササユリ香気成分は、ラベンダー香気成分と主成分が同じであることから、ラベンダーと同様のアロマセラピー効果を持つことが期待される。

しかしながら、香気成分への応答には個人差が大きかったために、全被験者に共通した傾向は見出すことができず、十分な再現性が確認されたとは言いがたい。本研究で用いた実験装置では、香気成分の強度がコントロール不可能であり、また、残り香を完全に除去することもできないことから、個々の被験者の感度に応じた調整が困難であった。さらには、香気成分の提示順が固定されており、何らかの順序効果が混入している可能性もあることから、そのランダム化も必要であると思われる。今後は、このような実験系に起因する問題を解決した上で、種々の実験条件をより厳密に統制した上で追加検証を行う予定である。

参考文献

- (1) World Health Organization (2017) Depression and other common mental disorders global health estimates, 24.
- (2) マリア・リス・バルチン (田邊和子, 松村康生 訳) (2011) アロマセラピーサイエンス. フレグランスジャーナル社.
- (3) 上田 孝, 池田 善朋 (2007) 香りが脳に及ぼす影響. *Aroma Research*, 6, 27, pp.22-27.
- (4) Lehrner, J., Eckersberger, C., Walla, P., Potsch, G. and Deecke, L. (2000) Ambient odor of orangeinidental office reduces anxiety and improves mood in female patients. *Physiology & Behavior*, 71, 1-2, pp.83-86.
- (5) 高橋 康樹, 松川 哲也, 瀧川 義浩, 荒井 滋, 秋野順治, 梶山 慎一郎 (2015) ササユリ (*Lilium japonicum*) 香気成分の分析とその抗菌活性. 日本生物工学会大会講演要旨集, 67, 339.
- (6) 芳賀 三紀子, 小口 江美子, 浅野 和仁 (2013) 異なる香りによる脳内酸化ヘモグロビン濃度および気分への影響, 昭和大学保健医療学雑誌, 11, pp.68-79.
- (7) 小山 文彦, 北條 敬, 大月 健郎, 山本 晴義 (2008) 脳血流 99m Tc-ECC SPECT を用いたうつ病像の客観的評価, 日本職業・災害医学会会誌, 56, 3, pp.122-127.
- (8) Bartocci, M., Winberg, J., Ruggiero, C., Bergqvist, L.L., Serra, G. and Lagercrantz, H. (2000) Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: A functional near-infrared spectroscopy study. *Pediatric Research*, 48, 1, pp.18-23.

- (9) Yamada, T., Umeyama, S. and Matsuda, K. (2012) Separation of fNIRS signals into functional and systemic components based on differences in hemodynamic modalities. PLOS ONE, 7, 11, e50271.
- (10) 松浦 哲也, 菅野 巖 (2002) 神経活動にともなう脳血流増加のメカニズム, 比較生理生化学, 19, 1, pp.30-38.
- (11) 山脇 成人 (2005) うつ病の脳科学的研究: 最近の話題. 第 129 回日本医学会シンポジウム記録集, pp.6-14.

英文抄録

An objective evaluation of *Lilium japonicum*'s aroma effects on prefrontal lobe using fNIRS.

Tomoki Matsumoto¹, Takeshi Kohama², Tetsuya Matsukawa³, Yoshihiro Takikawa⁴,
Hisashi Yoshida², and Shin'ichiro Kajiyama³

Aromatherapy has begun to attract attention as a treatment for rapidly increasing patients of depression in recent year. In particular, the aroma of lavender is suggested to have a sedative effect. However, it can be a stress factor for those who do not like the lavender smell because of preference of the fragrance. Previous studies have shown effects of the perception of smell measured using functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) on prefrontal lobe activities. Although, these studies had limitations such as incomplete removal of skin blood flow artifacts in fNIRS signals. In this study, the effect of *Lilium japonicum*'s fragrance in the prefrontal lobe was measured using fNIRS. We analyzed the fNIRS signals to remove skin blood flow artifacts and objectively evaluated the effect of the fragrances on prefrontal activity. The aroma stimuli were *Lilium japonicum*, lavender, grapefruit, and the control was odorless air. As a result, there were several channels showing activation when the aroma stimuli were exposed, which was common to all subjects. Furthermore, some subjects showed the maximum response to the aroma of *Lilium japonicum*. Since the principal ingredients of the aroma of *Lilium japonicum* is the same as that of the lavender, the results suggest that the *Lilium japonicum* could have the same aromatherapy effect as the lavender.

Keywords: *Lilium japonicum*, Aromatherapy, functional NIRS measurement, Prefrontal lobe, Cerebral blood flow.

Received 20 January 2020, Accepted 28 February 2020.

This work was supported by the Project Research of the Faculty of Biology–Oriented Science and Technology, Kindai University No.14-I-1, 2014.

1. Major in Biological Systems Engineering, Graduate School of Biology–Oriented Science and Technology, Kindai University, Wakayama 649–6493, Japan
2. Department of Computational Systems Biology, Faculty of Biology–Oriented Science and Technology, Kindai University, Wakayama 649–6493, Japan
3. Department of Biotechnological Science, Faculty of Biology–Oriented Science and Technology, Kindai University, Wakayama 649–6493, Japan
4. Advanced Technology Research Institute, Kindai University, Wakayama 642–0017, Japan