

匂い、食品と音楽の自律神経と生理機能に与える影響

永井 克也

(大阪大学名誉教授 (現株)ANBAS)*

Effects of Olfactory Stimulation with Scents, Foods and Music on Autonomic Nerves and Physiological Functions

Katsuya NAGAI, M. D. Ph. D.

Professor Emeritus, Osaka University

ANBAS Corporation

Summary

Authors recently found that olfactory stimulation with scents of grapefruit oil (GFO) and lavender oil (LVO) inversely affect activities of autonomic nerves innervating the white adipose tissue, brown adipose tissue, adrenal gland, kidney and stomach, which was measured by electrophysiological method under urethane-anesthesia, then cause changes in physiological functions such as lipolysis, heat production (energy expenditure), blood pressure, blood glucose and appetite in rats and mice. Moreover, authors obtained evidence that the biological clock located in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus (SCN) and histaminergic neurons are involved in these changes elicited by these oils. That is, olfactory stimulation with scent of GFO elevated activities of sympathetic nerves innervating the white and brown adipose tissues, adrenal gland and kidney, lowered the gastric parasympathetic (vagus) nerve activity and increased lipolysis, heat production (thus body temperature), blood pressure and blood glucose, and suppressed appetite. While, olfactory stimulation with scent of LVO lowered activities of sympathetic nerves innervating the white and brown adipose tissues, adrenal gland and kidney, elevated the gastric parasympathetic nerve activity, and decreased lipolysis, heat production (thus body temperature), blood pressure and blood glucose, and increased appetite. Moreover, all of these changes, which induced by GFO and LVO, were eliminated by either electrolytic lesion of the SCN or histaminergic blockers. Changes in autonomic nerve activities and physiological functions were also induced by intestinal administration of a kind of lactobacillus and music. Intraduodenal injection of *Lactobacillus johnsonii La1* suppressed activities of sympathetic nerves innervating the adrenal gland and kidney and reduced the blood pressure and blood glucose. Repeated sound application of the music, Traeumerai composed by Schuman, to ears caused suppression of the renal sympathetic nerve and reduced the blood pressure.

These changes were also eliminated by the SCN-lesions or histaminergic blockers. Furthermore, authors and others found evidence that the SCN is a control center of autonomic nerves using pseudorabies virus (PRV), which is retrogradely and polysynaptically transported into the brain. These findings suggest that the SCN and histaminergic neurons are involved in the mechanisms of effects of GFO, LVO, the lactobacillus and music on autonomic nerve activities, thus physiological functions.

*所在地：大阪府大阪市北区豊崎4-12-17 ナカジマビル4F (〒531-0072)

筆者らはラットやマウスを使用して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白色脂肪組織、褐色脂肪組織、副腎や胃を支配する自律神経活動に相反的に作用し、脂肪分解、熱産生（エネルギー消費）、血圧、血糖や食欲に影響を与えることを示す結果を得た。しかもこの作用には哺乳類の概日リズムの体内時計が存在する脳・視床下部・視交叉上核（Suprachiasmatic nucleus, SCN）と脳内ヒスタミンニューロンが関与することを示唆する結果も得た。さらに、匂い以外にも乳酸菌の腸内投与や音楽をラットに聴かせた時にも自律神経活動の変化が起こり、血圧などの生理機能の変化が生じた。本稿ではその詳細を記述する。

1. 匂い刺激による自律神経活動制御を介する生理機能変化

ウレタン麻酔ラットを用いて自律神経活動を電気生理学的に測定したところ、グレープフルーツ精油（GFO）による匂い刺激は、脂肪の貯蔵庫である白色脂肪組織、熱産生（エネルギー消費）組織である褐色脂肪組織と副腎を支配する交感神経の活動を高め、胃を支配する副交感神経活動を低下させた。その結果、GFOによる匂い刺激は脂肪分解、体温（熱産生）、血圧および血糖を上昇させ、摂食量を減少させて体重を低下させた¹⁻³。他方、ラベンダー精油（LVO）による匂い刺激は、白色脂肪組織、褐色脂肪組織と副腎を支配する交感神経の活動を低下させ、胃を支配する副交感神経活動を上昇させた。その結果、LVOによる匂い刺激は脂肪分解、体温（熱産生）、血圧および血糖を低下させ、摂食量を増加させて体重を上昇させた^{4, 5}。さらに、これらの精油による自律神経活動と生理機能変化は全てSCNの電気破壊もしくは脳内へのヒスタミン受容体遮断剤〔交感神経の興奮（副交感神経活動低下）およびそれに伴う生理機能変化はH1受容体遮断剤、副交感神経の興奮（交感神経活動低下）およびそれに伴う生理機能変化はH3受容体遮断剤〕の投与により消失した²⁻⁶。また、体内時計機能が消失した遺伝子欠損マウス（Cry1とCry2のdouble knockoutマウス）でもGFOの匂い刺激による腎臓交感神経活動の上昇およびLVOの匂い刺激による胃副交感神経活動の上昇の何れもが消失していた⁷。これらの事実はGFOとLVOの匂い刺激は自律神経活動に相反的に作用し、それに伴う生理機能変化を引き起こすが、これらの変化には体内時計機構とヒスタミン神経系が関与することを示唆する。冬日照時間が短い北欧で多発する冬季うつ病は体内時計の乱れにより引き起こされるが、体内時計の乱れによる上記のような自律神経調節障害がうつ状態を引き起こす原因となるのかも知れない。

2. 乳酸菌腸内投与と音楽による自律神経活動と生理機能変化

上記のような自律神経活動と生理機能の変化は匂い刺激のみでなく、乳酸菌の十二指腸内投与や音楽を聴かせることによっても引き起こされる。すなわち、ウレタン麻酔動物に乳酸菌（*Lactobacillus johnsonii* La1）を十二指腸内投与したり⁸、シューマン作曲のトロイメライを聴かせたり⁹すると、腎臓交感神経の活動低下が起こり血圧が低下した。また、これらの変化も全てSCNの電気破壊もしくは脳内へのヒスタミン受容体遮断剤投与により消失した^{8, 9}。このように、匂い、乳酸菌や音楽がSCNの関与のもとに自律神経活動に影響を与えるとすると、SCNから末梢の臓器・組織を支配する神経連絡があるはずである。筆者らはオランダ脳研究所のBuijs博士らとの共同研究で神経を多シナプス性に逆行するpseudorabies virus (PRV)を脾臓、肝臓や副腎に注入すると、1週間後にSCNにPRVが逆行すること、および臓器・組織への交感神経と副交感神経の神経経路のSCNの起始ニューロンは異なることを、抗体を用いる組織化学的染色法により証明している^{10, 11}。他の研究者達も、腎臓、胃、胸腺、甲状腺、白色脂肪組織、褐色脂肪組織、や皮膚などにPRVを注入すると1週間後にSCNにPRVが逆行することを認めており、SCNが自律神経中枢として機能して上記の生理機能変化に関与することが明らかになっている。

以上の事実は、匂い、食品や音楽などの環境因子の変化がヒスタミンニューロンと体内時計（SCN）の関与のもとに自律神経活動を変化させて生理機能に影響を与えることを示している。さらに、本研究により、1)SCNから身体のだんご全ての臓器・組織に自律神経の投射があり、2)その神経支配によりSCNは概日リズムのみならず、様々な環境の変化に対抗して体温、血圧、血糖などの生存に必須な体内恒常性を維持する機能を発揮している、ことが示唆される。脳内ヒスタミン神経系の起始ニューロンは視床下部結節乳頭核に存在し、ヒスタミンニューロンがSCNに投射することを示す結果が報告されているので、以上の結果は環境変化の情報が結節乳頭核のヒスタミンニューロンに伝えられ、そ

の情報が体内時計 (SCN) を介して自律神経活動の変化を引き起こし、生存に必要な体内恒常性を維持するための生理機能変化を引き起こしているものと考えられる (Fig. 1)。

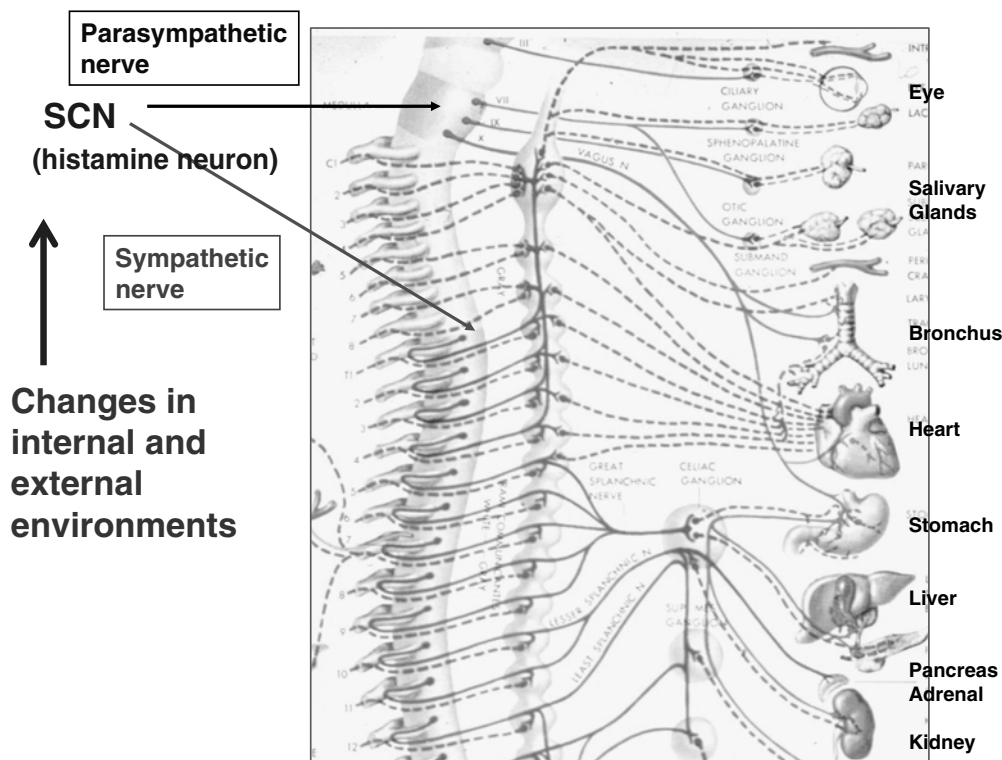


Fig. 1 Autonomic nervous system.

Sympathetic and parasympathetic nervous systems are involved in autonomic nervous system. The neural information of autonomic nerves originate from hypothalamus of the brain. Autonomic nervous system send its information to almost all of organs and tissues in the body, and this system control physiological functions. Authors observed that a virus, which was injected into the pancreas, liver and adrenal gland, suffered retrograde and trans-synaptic transportation to the hypothalamic suprachiasmatic nucleus (SCN), a master circadian clock. Other researchers also found that the virus injected into the skin, thyroid gland, thymus, spleen, kidney, white and brown adipose tissues are also transported to the SCN. These findings suggest that the SCN is one of the control center of the autonomic nervous system. Authors also found evidence that the SCN and histamine neurons in the brain are involved in the changes of physiological functions which are caused by inner and outer environmental changes.

謝 辞

本稿で述べた研究成果は新潟大学名誉教授 新島 旭博士, 株式会社ANBASの谷田 守博士, 沈 嬌博士, 堀井裕子研究員などとの共同研究の賜物であり, これらの方々に深甚なる感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Nijjima A, Nagai K (2003) Effect of olfactory stimulation with flavor of grapefruit and lemon oil on the activity of sympathetic branch in the white adipose tissue of the epididymis. *Exp Biol Med* 228: 1190 - 1192.
- 2) Shen J, Nijjima A, Tanida M, Horii Y, Maeda K, Nagai K (2005) Olfactory stimulation with scent of grapefruit oil affects autonomic nerves, lipolysis and appetite in rats. *Neurosci Lett* 380: 289 - 294.
- 3) Tanida M, Nijjima A, Shen J, Nakamura T, Nagai K (2005) Olfactory stimulation with scent of essential oil of grapefruit affects autonomic neurotransmission and blood pressure. *Brain Res* 1058: 44 - 55.

- 4) Shen J, Nijijima A, Tanida M, Horii Y, Maeda K, Nagai K (2005) Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic nerves, lipolysis and appetite in rats. *Neurosci Lett* 383: 188 - 193.
- 5) Tanida M, Nijijima A, Shen J, Nakamura T, Nagai K (2006) Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic neurotransmission and blood pressure in rats. *Neurosci Lett* 398: 155 - 160.
- 6) Shen J, Nijijima A, Tanida M, Horii Y, Nakamura T, Nagai K (2007) Mechanism of changes induced in plasma glycerol by scent stimulation with grapefruit and lavender essential oils. *Neurosci Lett* 416: 241 - 246.
- 7) Tanida M, Yamatodani A, Nijijima A, Shen J, Todo T, Nagai K (2006) Autonomic and cardiovascular responses to scent stimulation are altered in cry KO mice. *Neurosci Lett* 413: 177 - 182.
- 8) Tanida M, Yamano T, Maeda K, Okumura N, Fukushima Y, Nagai K (2005) Effects of intraduodenal injection of *Lactobacillus johnsonii* La1 on renal sympathetic nerve activity and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Neurosci Lett* 389: 109 - 114.
- 9) Nakamura T, Tanida M, Nijijima A, Hibino H, Shen J, Nagai K (2007) Auditory stimulation affects renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Neurosci Lett* 416: 193 - 197.
- 10) Buijs RM, Chun SJ, Nijijima A, Romijn HJ, Nagai K (2001) 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.
- 11) Buijs RM, La Fleur SE, Wortel J, Van Heynigen C, Zuiddam L, Mettenleiter TC, Kalsbeek A, Nagai K, Nijijima A (2003) The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol* 464: 36 - 48.