

**厚生労働科学研究費補助金**  
**(健康安全・危機管理対策総合研究事業)**  
**最終研究報告書**  
**「匂いが安静時脳活動に及ぼす影響に関する研究」**

**研究分担者 松田 哲也 玉川大学脳科学研究所 教授**

シックハウス症候群 (sick house syndrome: SHS) の発生原因としては、化学的要因、生物学的要因、物理的要因や心理的要因などさまざまな要因が指摘されているが、その要因の1つとして匂いの影響も考えられる。これまで、匂いの情報処理に関する脳領域などの研究はあるが、匂いが持続的に脳にどのような影響をあたるかという観点からの研究はなかった。そこで、心地よい匂いと不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、SHSの要因を探る予備的な検討をおこなった。

被験者に9種類のアロマオイルに対する好み(好き-嫌い)をVASで評価してもらい、その中で、最も評価の高いものを好きな匂い、最も評価が低いものを嫌いな匂いとした。課題条件は、匂い刺激なし条件(コントロール)、好きな匂い条件(快条件)、嫌いな匂い条件(不快条件)の3条件とした。

デフォルトモードネットワークの比較では、不快条件とコントロール条件を比較し、不快条件により強く活動している領域を求めたところ、前頭前野背外側部の活動が認められた。さらに、コントロール条件で不快条件と比較しより強く活動している領域を求めたところMPFCの活動が認められた。

さらに、コネクトーム解析を行ったところ、快な匂いを嗅いでいるときは、**FFG-Putamen-thalamus** のネットワークを中心に多領域とのネットワークが認められたが、不快な匂いを嗅いでいる時は、快な匂いと比べてネットワークの数が少なくなり、内側前頭葉-大脳基底核の強いネットワークが認められた。

また、匂いに対する注意機能の影響については、匂いに対する注意が逸らされた状態では、不快な匂いに対する自覚的感覚は、快な匂いに対する自覚的感覚よりも低下する検討が認められた。ただし評価値の個人差が大きいため優位差は認められなかった。

これらの結果から、匂いが安静時脳活動に対し持続的に影響を与えていることが明らかになった。また、快、不快の匂いの違いにより脳活動も変化することから、これらの違いについてより詳細な検討が必要であると思われる。さらに、注意により自覚的な匂いへの自覚的評価も変化することが明らかとなり、特に不快な匂いに対してより感じにくくなっていた。これについては、自覚的に感じにくくなっているものの、無自覚的に影響を受けている可能性があるため、その影響についても今後検討する必要があると思われる。

## A . 研究目的

シックハウス症候群 ( sick house syndrome: SHS ) の発生原因としては、化学的要因、生物学的要因、物理的要因や心理的要因などさまざまな要因が指摘されているが明らかになっていない。要因の1つとして、匂いの影響も考えらえる。特に匂いは、心地よい香りであればアロマセラピーなどに用いられるように心を落ち着かせる作用がある一方、不快な香りの場合、心的に負担を与える可能性がある。これまで、匂いの情報処理に関する脳領域などの研究はあるが、匂いが持続的に脳にどのような影響をあたるかという観点からの研究はなかった。そこで、心地よい匂いと不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を測定し、不快な匂いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、SHS の要因を探る予備的な検討をおこなった。

さらに、匂いに対する自覚的感覚は注意を払っている時と払っていない時で変わると報告されている。ただ、注意の種類により自覚的な感覚が変わると予想されるが、それについてはあまり明らかな報告はされていない。そこで、好きな音楽を聞いていて匂いに対する注意が逸らされた状態と逸らされていない状態で、心地よい匂いと不快な匂いに対する自覚的感覚がどのように変化するかについて調べた。

## B . 研究方法

### a ) 対象者について

被験者は健康大学生 19 名で、平均年齢  $20.8 \pm 1.25$  歳( 男性 9 人 :  $20.56 \pm 1.13$  歳、女性 10 人 :  $21.1 \pm 1.37$  歳 )であった。尚、

被験者には、口頭ならびに書面において実験の内容等を説明し、書面で同意のとれた方を被験者とした。

### b ) 実験方法

匂い刺激として、市販のアロマオイル 9 種類 ( Fresh Mint, Tropical Tuberosse, Peach Mango, Zakuro, Tea Tree, Rain Forest, Marjoram, Lavender Silk, Jolly Orange ) を使用した。プレレーティングとして、各被験者は 9 種類のアロマオイルに対する好み( 好き-嫌い )を VAS で評価した。その中で、最も評価の高いものを好きな匂い、最も評価が低いものを嫌いな匂いとした。課題条件は、匂い刺激なし条件 ( コントロール )、好きな匂い条件 ( 快条件 )、嫌いな匂い条件 ( 不快条件 ) の 3 条件とした。被験者は、MRI の中で安静、開眼の状態で見つめていた。MRI の撮像条件は、SIEMENS 社製 MAGNETOM Trio A Tim System 3T を使用し、EPI 法により TR2500ms、TE30msec、Slice 枚数 42 枚、FA90 度、 $3\text{mm} \times 3\text{mm} \times 3\text{mm}$  のボクセル、Ascending で撮像を行った。撮像時間は 6 分とした。

### c ) 解析

< 安静時脳活動 ( デフォルトモードネットワーク解析 ) >

解析は、SPM12 ( Wellcome Trust Center for Neuroimaging ) を用いて行った。各被験者の条件毎のデータを、統計解析前に、Slice timing による撮像時間補正を行い、その後 realine による体動補正、T1 画像のセグメンテーション後、白質、灰白質のコントラスト補正を行った画像と標準脳と coregistration を行い変換行列を求め、そ

の体動補正後の EPI 画像に適用し標準化を行った。その後、半値幅 8mm の smoothing を行った。その後、EPI 画像の白質部分、脳脊髄液部分の各 volume 毎の平均値を求め、統計解析時の変数とした。

その後、各被験者の課題条件毎に、realign で求められた体動補正データ(6パラメータ)と白質部分、脳脊髄液部分の volume 毎の平均値を regressor として統計検定を行った。F コントラスト uncorrected  $p > 0.001$  で VOI の信号を抽出するコントラストを作成した。その後、安静時脳活動として関連する Medial Prefrontal Cortex (MPFC) を VOI として信号を抽出した。MPFC の座標は、 $x = -10, y = 58, z = 2$  (Li et al., 2012, *Frontiers in Psychiatry*) とした。その後 VOI で得られた MPFC データ、体動補正データ、白質部分、脳脊髄液部分の volume 毎の平均値を regressor として統計検定を行った。MPFC データに対応する脳活動を T コントラストで求めた。

グループ解析として、各被験者の課題条件毎に得られた MPFC 関連の脳活動を、One-way ANOVA で解析し、それぞれの条件毎の安静時脳活動とした。それぞれの条件別の脳活動を求める統計値は corrected  $p > 0.05$  とした。快条件 > コントロール、不快条件 > コントロール条件を求める統計値は uncorrected  $p > 0.001$  とした。

#### < 安静時脳活動実験 (コネクトーム解析) >

Network Based Statistic 解析は、Data Processing Assistant for Resting-State fMRI (DPARSF) を用いた。ROI 定義には、AAL アトラスを用い、166 の領域にパーセレーションを行い、ROI 内の平均時系列信号を

抽出し、166 領域の全対で相関を解析した。

#### d) 倫理的配慮

本研究内容は、玉川学園心理実験・脳活動計測実験倫理・安全委員会の承認を得た上で実験を行った。

### C. 研究結果

#### < 安静時脳活動 (デフォルトモードネットワーク解析) >

コントロール時の安静時脳活動は、内側前頭葉 (MPFC) に加えて、線条体、後部帯状回 (PCC)、前頭眼窩野、前頭前野背外側部などの脳活動がみられた。一方、快条件では、MPFC に加え、PCC、前頭前野、島皮質などの活動がみられ、不快条件では、MPFC、PCC、上前頭回などの活動がみられた。快条件、不快条件ともにコントロール条件と比較すると、脳活動は低下していた。また、快条件とコントロール条件を比較し、快条件により強く活動している領域を求めたところ、有意な領域は認められなかった。不快条件とコントロール条件を比較し、不快条件により強く活動している領域を求めたところ、前頭前野背外側部の活動が認められた。さらに、コントロール条件で不快条件と比較しより強く活動している領域を求めたところ MPFC の活動が認められた。

#### < 安静時脳活動実験 (コネクトーム解析) >

快な匂い、不快な匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を **Network Based Statistic** 解析を用いて、コネクトーム解析を行ったところ、快な匂いを嗅いでいるときは、**FFG-Putamen-thalamus** のネットワーク

を中心に多領域との強い相関を示すネットワークが認められたが、不快な匂いを嗅いでいる時は、快な匂いと比べてネットワークの数が少なくなり、内側前頭葉-大脳基底核の強いネットワークが認められた。

#### < 注意制御実験 >

心地よい匂いを嗅いでいる時は、音楽刺激なし条件とあり条件の間に大きな差は見られなかった。一方、嫌いな匂いを嗅いでいる時は、音刺激なし条件と比較しあり条件では、不快度が低下する傾向がみられた。しかしながら、個人差が非常に大きく、被験者数が限られていることから優位差は認められなかった。ただ、この個人差については、注意の影響を受けやすい人と受けにくい人がいる可能性があるため、2群に分類できる方法についても検討が必要であると考えられた。

#### D . 考察

好きな匂いと嫌いな匂いを嗅いでいる時の安静時脳活動を fMRI により計測した。

快条件でコントロールと比較してより強く働く領域を調べたところ、統計的に有意な領域はでてこなかった。一方、不快条件でコントロールと比較してより強く働く領域を調べたところ、前頭前野が有意な領域としてでてきた。これは、前頭前野が不快な匂いに対して脳活動を持続的に抑制している可能性が考えられる。さらに、不快条件と比較しコントロールで MPFC の活動が強くなっていることから、前頭前野が MPFC の脳活動を抑制している可能性もある。今回の解析では、快条件ではコントロール条

件と比較して、安静時脳活動に有意な差を認めないが、不快条件では変化がみられた。

Network Based Statistic 解析を用いて、コネクトーム解析を行った。その結果、快な匂いを嗅いでいるときは、FFG-Putamen-thalamus のネットワークを中心に多領域とのネットワークが認められたが、不快な匂いを嗅いでいる時は、快な匂いと比べてネットワークの数が少なくなり、内側前頭葉-大脳基底核の強いネットワークが認められた。

また、匂いに対する注意が逸らされた状態では、不快な匂いに対する自覚的感覚は、快な匂いに対する自覚的感覚よりも低下が認められた。

#### E . 結論

これらの結果から、匂いが安静時脳活動に対し持続的に影響を与えていることが明らかになった。また、快、不快の匂いの違いにより脳活動も変化することから、これらの違いについてより詳細な検討が必要であると思われる。さらに、注意により自覚的な匂いへの自覚的評価も変化することが明らかとなり、特に不快な匂いに対してより感じにくくなっていた。これについては、自覚的に感じにくくなっているものの、無自覚的に影響を受けている可能性があるため、その影響についても今後検討する必要があると思われる

#### F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 ( 査読付き論文 )

- **Okada R, Nakagawa J, Takahashi M, Kanaka N, Fukamauchi F, Watanabe K, Namatame M, Matsuda T. The deaf phonological representations in visually presented verbal memory tasks. *Neurosci. Res.* 2015 Accepted.**
- **Ito T, Matsuda T, Shimojo S. Functional Connectivity of the Striatum in Experts of Stenography. *Brain and Behavior.* 2015 Accepted.**
- **Takahashi H, Matsuda T. A critical evaluation of current social neuroscience knowledge and new directions in understanding social behavior. *Neurosci. Res.* 2015 Accepted.**
- **Kanero J, Imai M, Okuda J, Okada H, Matsuda T. How sound symbolism is processed in the Brain: A study on Japanese Mimetic words. *PLoS ONE.* 2014, 9(5), e97905.**
- **Kameda T, Inukai K, Higuchi S, Ogawa A, Kim H, Matsuda T, Sakagami M. Rawlsian maximin rule operates as a common cognitive anchor in distributive justice and risky decisions. *PNAS* 2016 113(42):11817-11822. doi: 10.1073/pnas.1602641113**

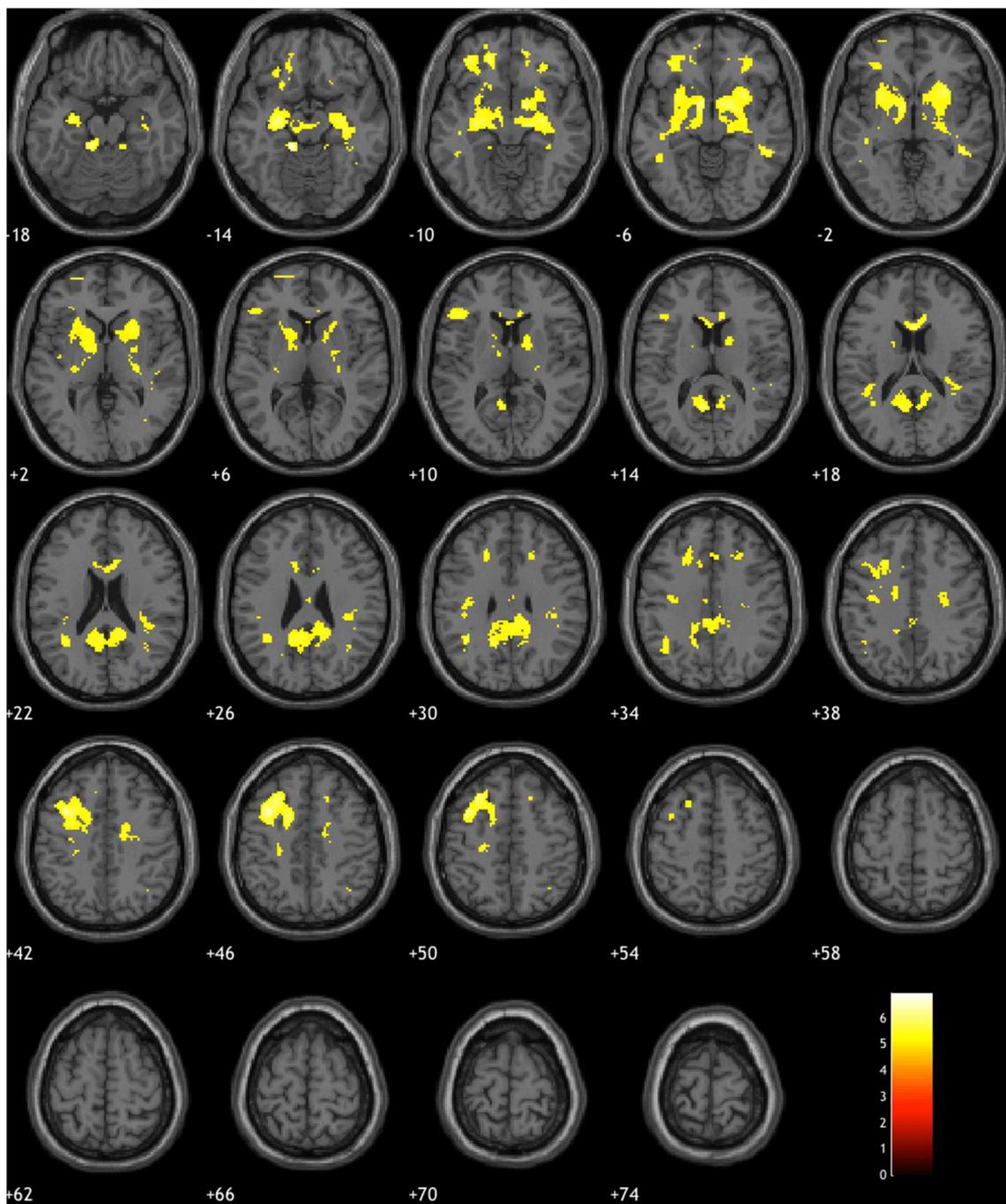


Fig1. 安静時脳活動 (コントロール) corrected  $p > 0.05$

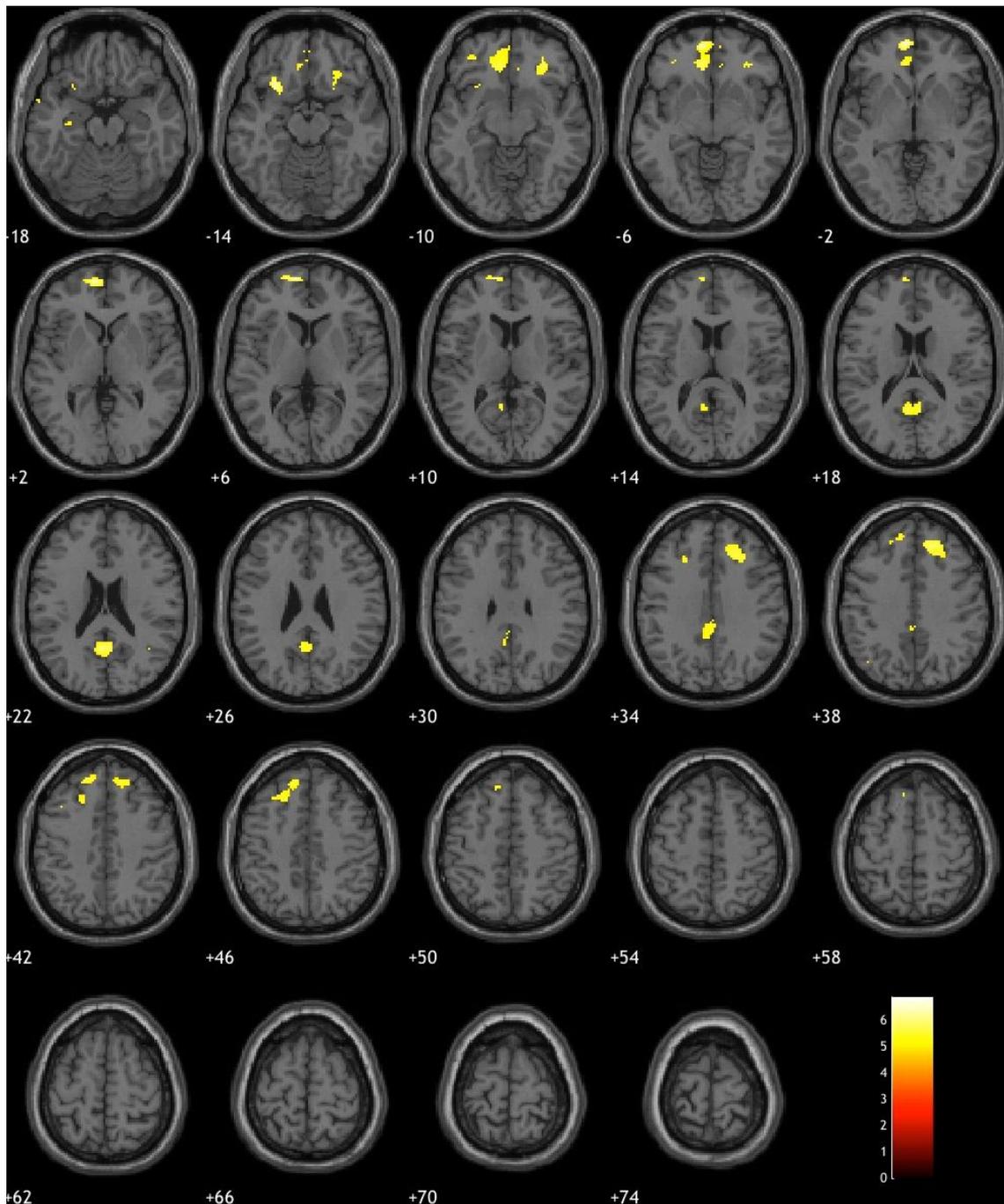


Fig2. 安静時脳活動（快条件）corrected  $p > 0.05$

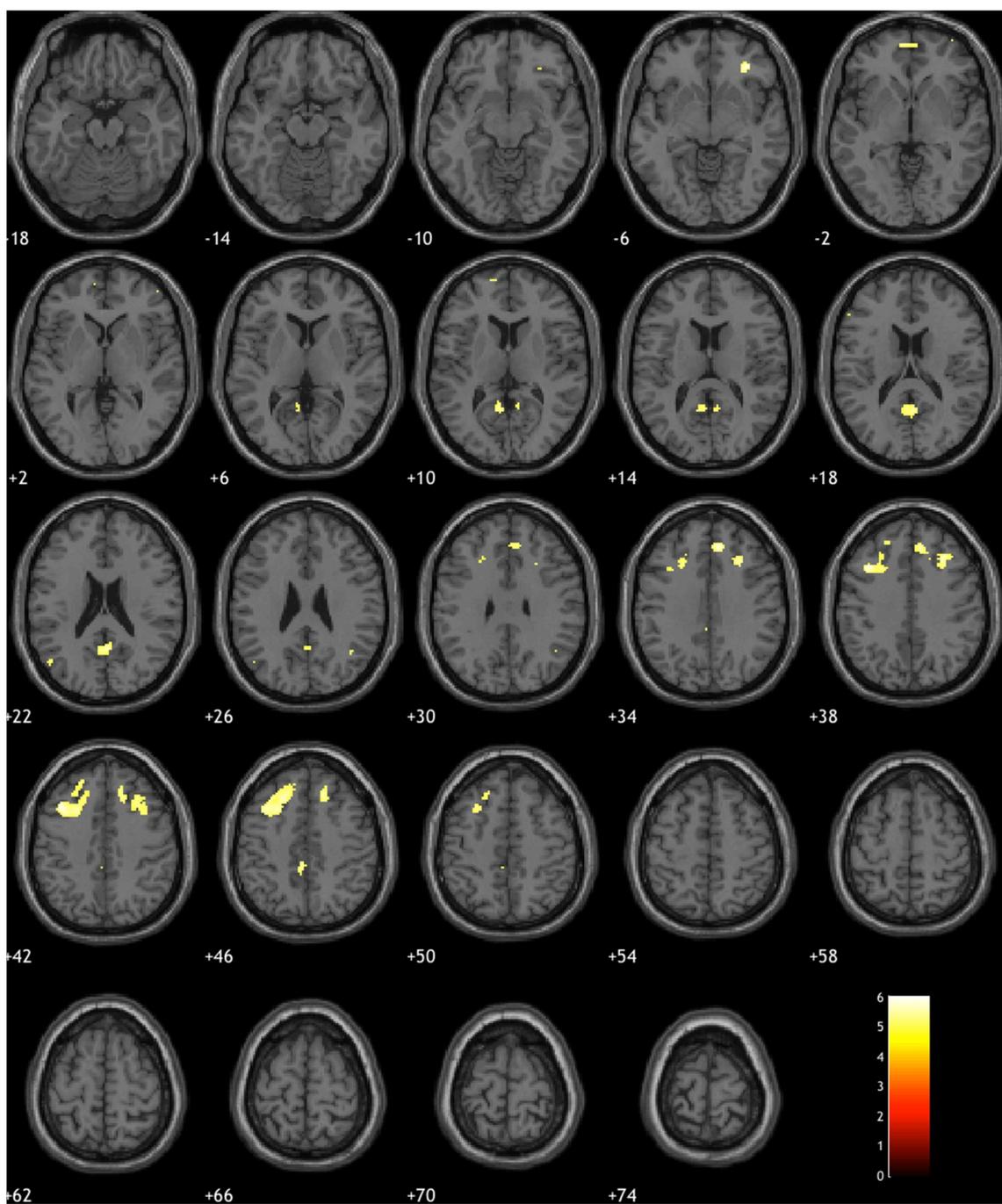


Fig3. 安静時脳活動（不快条件） corrected  $p > 0.05$

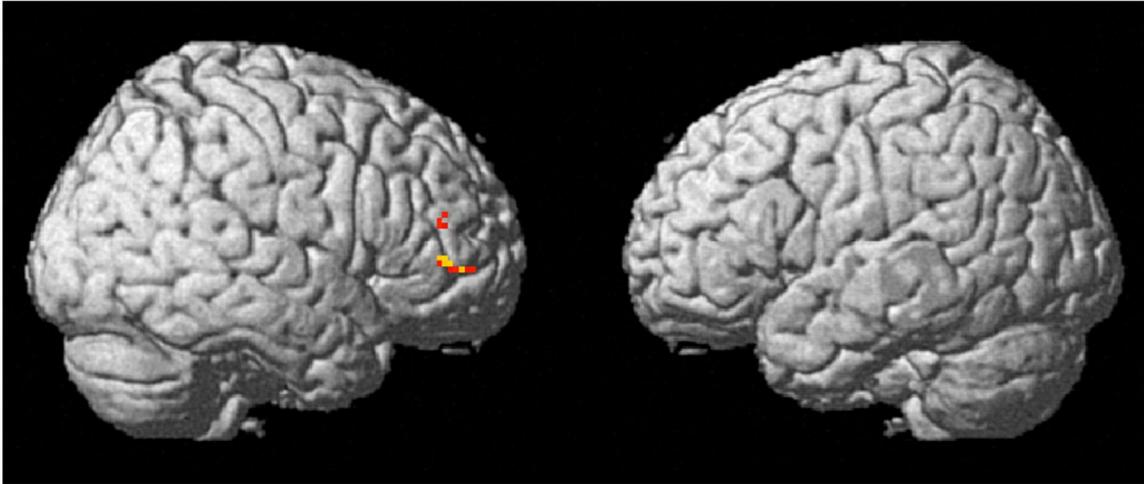


Fig4. 安静時脳活動（不快条件 > コントロール） uncorrected  $p > 0.005$

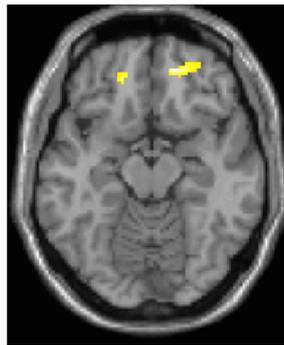


Fig5. 安静時脳活動（コントロール > 不快条件） uncorrected  $p > 0.005$

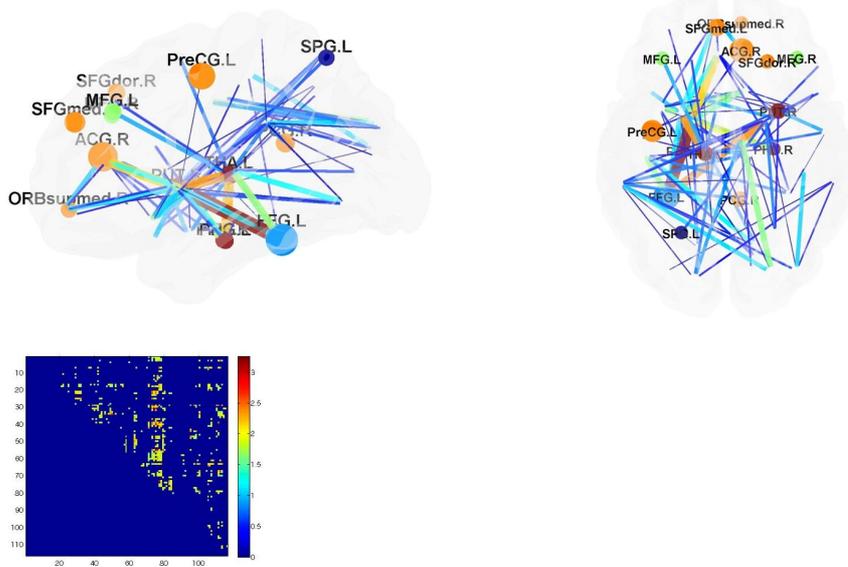


Fig6. 心地よい匂いを嗅いている時の安静時脳活動ネットワーク

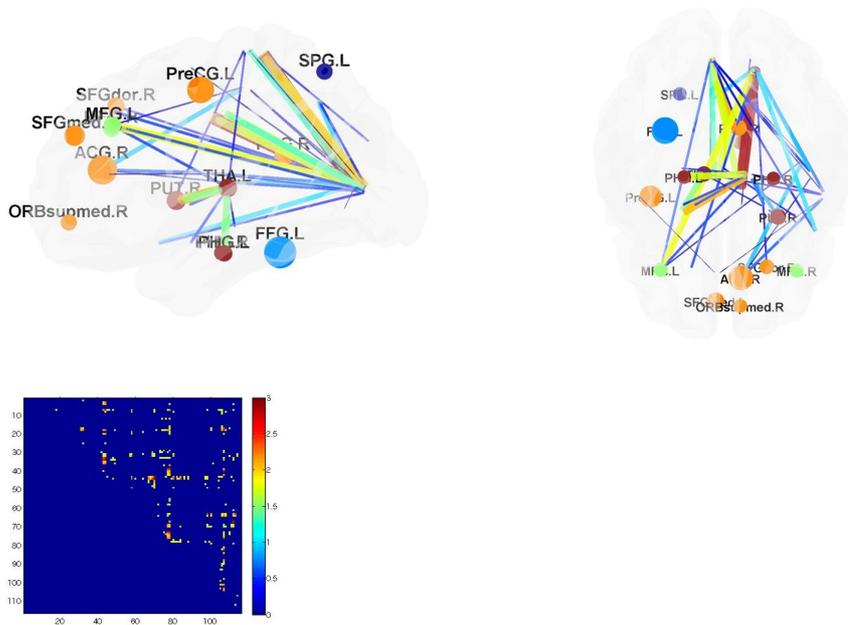


Fig7. 不快な匂いを嗅いている時の安静時脳活動ネットワーク

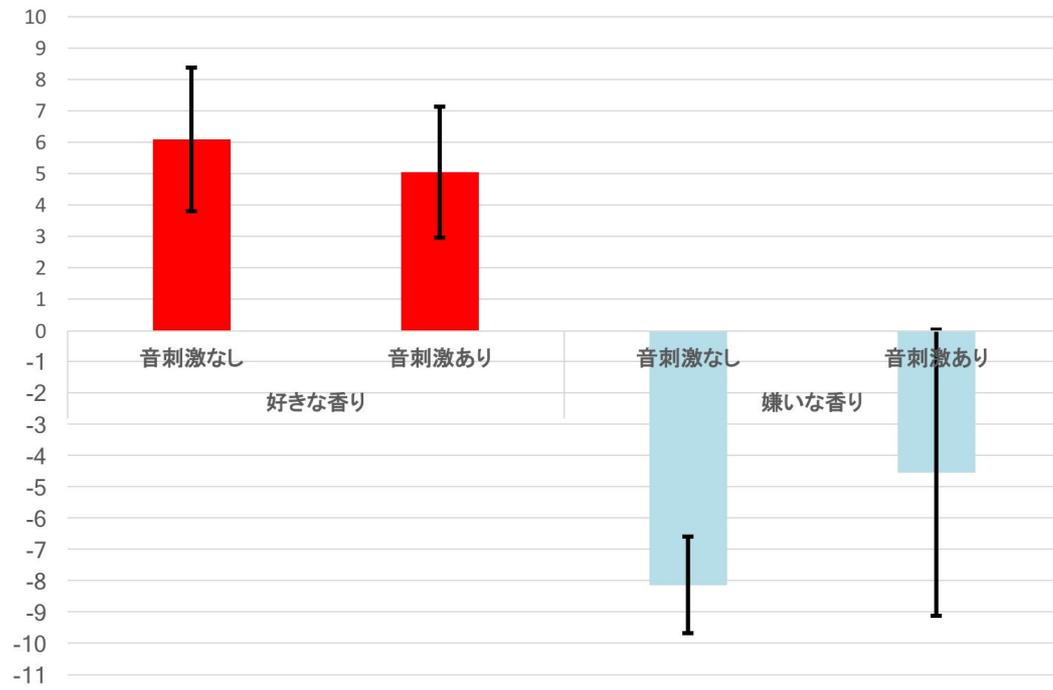


Fig8. 匂いの自覚的感覚に対する注意の影響