



Functional MRI of regional brain responses to “pleasant” and “unpleasant” odors

堅田, 敬太

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2009-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4710

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004710>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 堅田 敬太
博士の専攻分野の名称 博士（医学）
学 位 記 番 号 博い第 4710 号
学位授与の要 件 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の日 付 平成 21 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Functional MRI of regional brain responses to “pleasant” and “unpleasant” odors (Functional MRI を用いた、快・不快匂い刺激による脳局所反応に関する研究)

審 査 委 員

主 査 教 授 甲村 英二
教 授 古森 孝英
教 授 寺島 俊雄

(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Functional MRI of regional brain responses to "pleasant" and "unpleasant" odors

Functional MRI を用いた、快・不快臭い刺激による脳局所反応に関する研究

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻
耳鼻咽喉科頭頸部外科学
(指導教員：丹生健一教授)

堅田 敬太

Functional MRI of regional brain responses to "pleasant" and "unpleasant" odors

Functional MRI を用いた快・不快臭い刺激による脳局所反応に関する研究

内 容 要 旨

【はじめに】

Functional MRI を使った多くの論文で、人の嗅覚中枢の伝達経路が研究されてきた。これらの報告では、におい刺激により眼窩前頭野、扁桃、島、梨状皮質、帯状回などの活性化が観察されている。しかし、これら領域の持つ嗅覚認知における役割の調査はなされていない。今回我々は、においを認知する過程でこれらの領域が持つ役割をより理解するために、T&T Olfactometry で使われている β -フェニル・エチルアルコールと γ -ウンデカラクトンの二つのにおいを使い、functional MRI で脳の活性化される部位の測定を行った。

【材料と方法】

30人の右利きの健常な被検者に、実験の説明を行い、同意を得た。内訳は、27人の女性と3人の男性、平均年齢は20.7歳であった。 β -フェニル・エチルアルコール (BPEA) と γ -ウンデカラクトン (GU) を用い、流量調節器を用いてにおい刺激を与えた。(Fig.1) 30秒間の off と 30秒間の on を一回の刺激周期とし、6周期提示した。(Fig.2) 被検者には、BPEA か GU のいずれかひとつにおい刺激を与え、においに注意を払うよう指示した。測定が終わった直後に、においの種類、強度 (0から5の6段階)、快・不快スコア (-3: 強い不快におい、+3: 強い心地良いにおい、の7段階) のアンケートを行った。

1.5T MRI system (GE Health Care, Tokyo, Japan)を用い、6秒ごとに 25 の Echo Planner Images (EPIs)を得た。一回の刺激周期を、空気 30秒間、においの含んだ空気 30秒間、とした。被検者 1人当たり、6回の刺激周期で、60回撮影分、1500EPIsを得た。EPIs は、Windows 版 Matlab と SMP2 統計ソフトウェアで処理した。被検者のうち 2人は、画像に強い歪みがあったため除外した。T1 強調画像を解剖学的基準の得るために撮影した。重点部位として、orbitofrontal cortex (OFC) 眼窩前頭野、olfactory tubercle 嗅結節、insula 島皮質、cingulate gyrus 帯状回、amygdala 扁桃を設定した。重点部位とアンケート結果との関係につき、統計学的分析を行った。

【結 果】

においの強度：

2つのにおいとも、すべての被検者がにおいを感じることができた。においの強度の平均は、BPEA で 3.64 ± 0.49 、GU で 3.29 ± 0.73 であった。被検者のほとんどが、3以上の強度と回答した。

においの快・不快スコアと種類の認識：

快・不快スコアの平均は、BPEA で 0.07 ± 1.69 、GU で 0.57 ± 1.79 であった。両方のにおい

刺激で、14人中12人（86%）がにおいの種類を言い当てることができた。

におい刺激により活性化された領域：

BEPA, GU で刺激された被検者の代表的な functional MRI images を Figure3 に示した。被検者それぞれの活性化部位を Table 1 にまとめて示した。Bilateral middle OFC, left lateral OFC, right insula(島皮質)、bilateral anterior/middle cingulate gyri(帯状回)が、におい刺激により最も頻繁に活性化された。

領域別にみると、left middle OFC は、においの種類を言い当てることができなかつた人で、できた人より高頻度にはつきりと活性化された(4/4 vs. 7/24; P = 0.016)。Left anterior and middle cingulate gyri(帯状回) と right middle OFC も、においの種類を言い当てることができなかつた人で、しばしば活性化された(P = 0.058, 0.08 and 0.08)。Left middle/lateral OFC と right lateral OFC は、不快においと感じた人で、高頻度に活性化された(P = 0.03, 0.07 and 0.03)。Right anterior cingulate gyri(帯状回) は、心地良いにおいと感じた人で、高頻度に活性化された(P = 0.03)。においの強度と種類において、重要な活性化部位はなかつた。

【考察】

今まで、functional MRI や PET、近赤外線分光、脳磁気測定法などを用いて、嗅覚のメカニズムの研究がなされてきた。しかし、これらの研究は、シトラスのようないいにおいと思われるにおいを被検者が心地良いと感じるであろうという仮定に基づき、また不快においでも同様な仮定で、行われてきた。さらにこれらは、におい刺激とにおいの感じ方の仮定の、両方かどちらかを関連付けて分析されており、実際に被検者がどのように感じ、反応し、認識するかという点に関して検討されていない。しかしながら、今回の実験で、いいにおいを感じると仮定されるにおいが、必ずしも心地良い感覚を与えるとは限らないことが分かった。従って、中枢での嗅覚の神経解剖学を正確に理解するには、被検者がどのように感じたかに関連付けた分析もすべきである。

Orbitofrontal Cortex (OFC) 眼窩前頭皮質:

一般的に、この領域は、意味的関連付けや符号化などの機能に関連していると言われる。OFC の中の inferior frontal cortex は、においの感知というよりは、におい刺激の親しみやすさや快・不快、においの強度に関連して活性化されると報告がある。従って、OFC の活性化はにおい認知における最終段階と考えられ、においのネーミングや言語表現をする基準を提供している。我々の実験では、少なくとも 3 分の 2 の被検者に OFC での活性化を認めた。被検者には、特別な意味づけを与えることなしに、ただにおいを嗅ぐようにお願いした。被検者たちに、快・不快や親しみやすさや強度において自然な判断ができる状態にしたが、これが、OFC の活性化を引き起こしたと思われる。加えて、両側の lateral middle OFC は種類を言い当てることができなかつた被検者で、しばしば活性化されている。これは、彼らがにおいを識別することに大きな労力を払っていたからかも知れない。

興味深いことに、lateral OFC の活動性が、不快においと感じた被検者で多く観察され

た。最近、人の OFC の内側 medial と外側 lateral には違う働きがあると言われている。すなわち、medial OFC 活性は、たとえば匂いや顔の表情などの、楽しい面に関係があるが、これに対し、lateral OFC は、においや顔の表情でも、ネガティブか懲罰的な面により関係がある。我々の研究は、この仮説をさらに裏付けている。

Cingulate Gyrus 帯状回:

帯状回は、においの識別やにおいの特徴に注意を払う時、使われていると報告がある。我々の実験では頻繁に両側の帯状回の活性化が観察された。被検者はにおいを嗅ぐように言わわれているが、実際にどんなにおいかを知らされないため、におい刺激に強い注意を払ったと思われ、帯状回の活性化という結果に繋がったと思われる。

興味深いのは、心地良いにおいと感じ、種類を当てられた被検者の多くで right anterior cingulate gyrus(帯状回) が活性化され、不快においと感じている被検者は、ほかの領域が活性化されている。right cingulate gyrus(帯状回) が心地良い感情の形成に関わっている可能性がある。

Insular Cortex and Amygdala 島皮質と扁桃:

島皮質はにおいの快・不快に反応し、においの情動の形成に関わっているとされる。心地良いにおいより不快においの方が、右利きの人の左の島皮質を強く活性化させるという報告がある。我々の研究では、快と不快の両方の被検者で、右の島皮質がしばしば活性化された。扁桃は、におい刺激のない時に活性化が観察された。非常に有害なにおいに暴露すると、両方の扁桃と左の OFC が活性化するが、有害でないにおいでは、左の OFC のみが活性化するという報告がある。我々の研究では、被検者の半数が不快においと感じたが、使用したにおいは基本的に有害なにおいではない。今回、ごく少数の被検者でしか扁桃が活性化しなかつたのは、有害なにおいがないことが理由かもしれない。けれども、扁桃が活性化した被検者の全員が、不快においと感じていた。

Piriform Cortex and Olfactory Tuberclule 梨状皮質と嗅球:

梨状皮質と嗅球は、嗅覚の皮質の最も大きな部位であり、嗅覚情報をはじめに受け取る皮質である。しかしながら、今回の研究ではこの領域の活性化は観察できなかった。

【結論】

Left middle OFC は、においの種類を言い当てることができなかつた人で反応があり、簡単にネーミングできないような、見当がつかないにおいを嗅ぐと、活性化されると考えられた。left middle/lateral OFC と right lateral OFC は、不快においと感じた人で、right anterior cingulate gyri(帯状回) は、心地良いにおいと感じた人で、高頻度に活性化された。これらの部位が、快・不快の嗅覚に関わっていると考えられた。アンケートを組み合わせた functional MRI は、嗅覚の神経解剖学の研究に有用な方法であることが明らかになつた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2034 号	氏名	堅田 敬太
論文題目 Title of Dissertation			Functional MRI of regional brain responses to "pleasant" and "unpleasant" odors Functional MRI を用いた、快・不快嗅い刺激による脳局所反応に関する研究
審査委員 Examiner			主査 Chief Examiner 伊村 美二 副査 Vice-examiner 寺島 俊雄 副査 Vice-examiner 方森 考英
神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）			

(要旨は1, 000字~2, 000字程度)

Functional MRI を使った多くの論文で、人の嗅覚中枢の伝達経路が研究されてきた。これらの報告では、におい刺激により眼窩前頭野、扁桃、島、梨状皮質、帯状回などの活性化が観察されている。しかし、これら領域の持つ嗅覚認知における役割の調査はなされていない。本研究では、においを認知する過程でこれらの領域が持つ役割をより理解するために、T&T Olfactometry で使われている β -フェニル・エチルアルコールと γ -ウンデカラクトンの二つのにおいを使い、functional MRI で脳の活性化される部位の測定を行った。30人の右利きの健常な被検者に、実験の説明を行い、同意を得た。内訳は、27人の女性と3人の男性、平均年齢は20.7歳であった。 β -フェニル・エチルアルコール (BPEA)

と γ -ウンデカラクトン (GU) を用い、流量調節器を用いてにおい刺激を与えた。30秒間の off と 30秒間の on を一回の刺激周期とし、6周期提示した。測定が終わった直後に、においの種類、強度 (0から5の6段階)、快・不快スコア (-3:強い不快におい、+3:強い心地良いにおい、の7段階) のアンケートを行った。1.5T MRI system (GE Health, Care Tokyo, Japan) を用い、被検者1人当たり、6回の刺激周期で、60回撮影分、1500EPIs を得た。EPIs は、Windows 版 Matlab と SMP2 統計ソフトウェアで処理した。被検者のうち2人は、画像に強い歪みがあったため除外した。orbitofrontal cortex (OFC), olfactory tubercle, insula, cingulate gyrus, amygdala に ROI を設定し、アンケート結果との関係につき、統計学的分析を行った。

2つのにおいとも、すべての被検者がにおいを感じることができ、被検者のほとんどが、3以上の強度と回答した。快・不快スコアの平均は、BPEA で 0.07 ± 1.69 , GU で 0.57 ± 1.79 であった。両方のにおい刺激で、14人中12人 (86%) がにおいの種類を言い当てることができた。被検者それぞれの活性化部位をまとめると、Bilateral middle OFC, left lateral OFC, right insula, bilateral anterior/middle cingulate gyri が、におい刺激により最も頻繁に活性化された。領域別にみると、left middle OFC は、においの種類を言い当てることができなかった人で、できた人より高頻度にはっきりと活性化された ($P = 0.016$)。Left anterior and middle cingulate gyri と right middle OFC も、においの種類を言い当てることができなかつた人で、しばしば活性化された ($P = 0.058, 0.08$ and 0.08)。Left middle/lateral OFC と right lateral OFC は、不快においと感じた人で、高頻度に活性化された ($P = 0.03, 0.07$ and 0.03)。Right anterior cingulate gyri は、心地良いにおいと感じた人で、高頻度に活性化された ($P = 0.03$)。においの強度と種類において、重要な活性化部位はなかった。

本研究は、においの認知メカニズムについて、におい刺激による脳内活性化部位を fMRI を用いて研究したものであるが、従来ほとんど行われなかつた快・不快刺激の感じ方と脳内活性部位の対応について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よつて、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。