

平成28年7月31日

ダイオキシン・環境ホルモン対策国民会議年次総会
記念講演会

『においと化学物質過敏症』

嫌なにおいを嗅いだ時、脳では何が起きているか？

東海大学医学部 生体構造機能学領域・
北里大学北里研究所病院 臨床環境医学センター
坂部 貢

*Division of Human Structure and Function,
Tokai University, School of Medicine
Environmental Medical Center, The Kitasato Institute*

2018/7/23

環境省委託研究

「環境中の微量な化学物質による 健康影響に関する調査・研究」 研究推進委員会 及び 研究班

平成22年度～平成27年度

研究推進委員会メンバー

委員長：坂部 貢(東海大学)

委員： 木村 穰(東海大学)

委員： 森 千里(千葉大学)

委員： 角田正史(北里大学)

委員： 東 賢一(近畿大学)

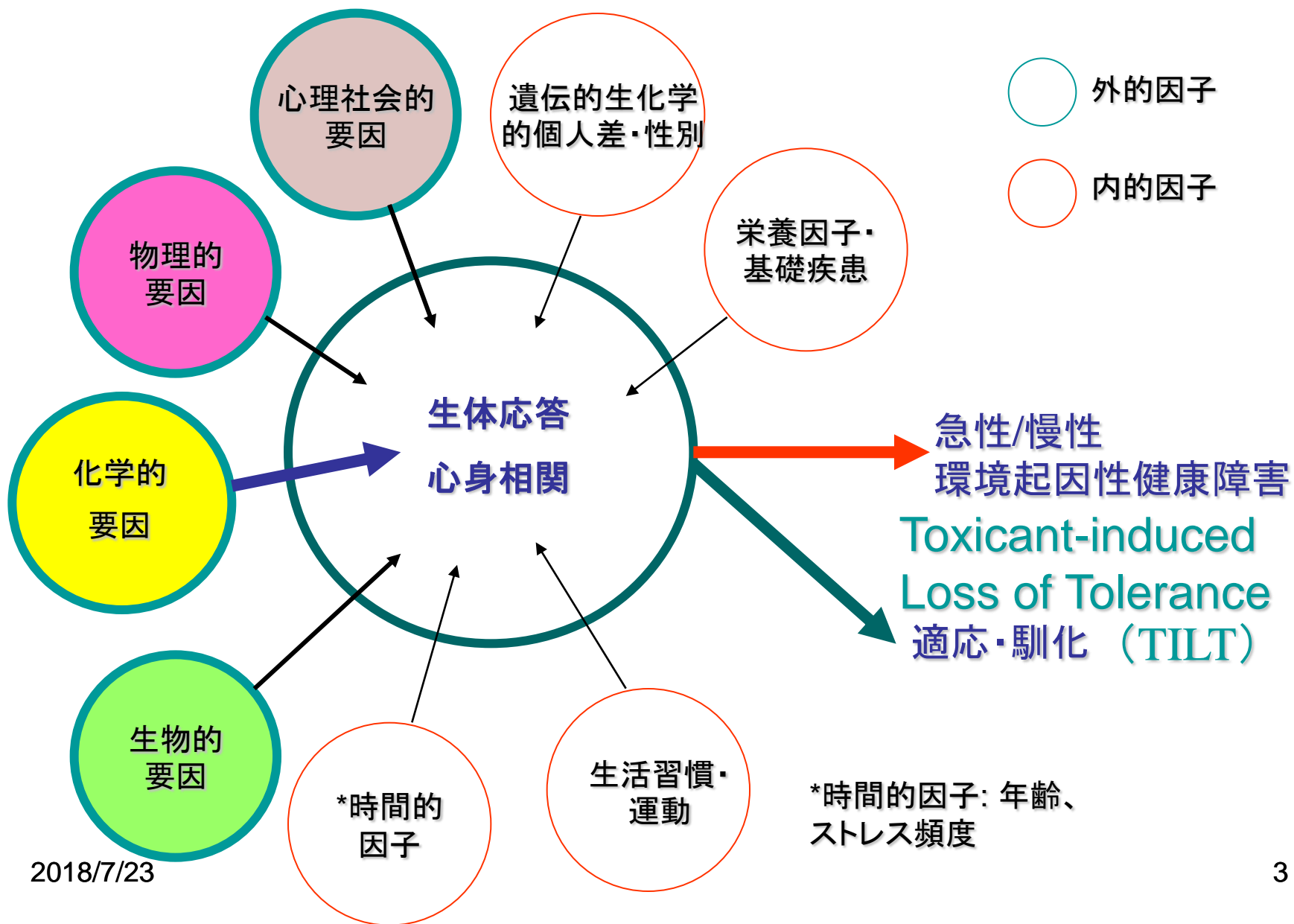
委員：高野裕久(京都大学)

委員：瀬戸 博(千葉大学)

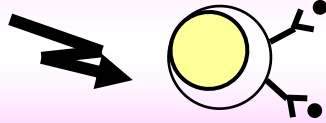
委員：宮島江里子(北里大学)

委員：松田 哲也(玉川大学)

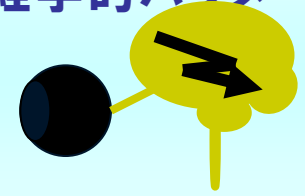
外部環境因子と健康障害



化学物質曝と免疫学的パラメーター変動
解析と標準化



化学物質曝露と神経学的パラメーター
変動解析と標準化



化学物質曝露
遺伝子レベル
タンパクレベル
生理学的パラメーター
行動学的パラメーター
動物モデル・細胞培養

生体指標の変動

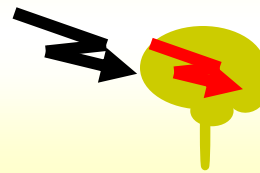


変動した指標の詳細解析とその標準化

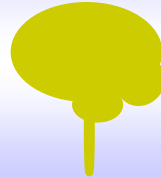
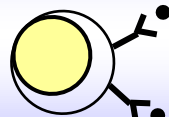
化学物質曝露

曝露物質の種類・量・自覚症状との
相関解析と標準化
心身相関

脳神経系の変調(循環・嗅覚)



総合評価とその標準化



診断・治療

客観的標準指標



重要な命題

化学物質過敏症は一つの疾患
カテゴリーか、否か？

プロス・アンド・コンス両方の立場
から考えてみたい

化学物質過敏症

極めて微量の化学物質に反応性(過敏性)を有し、
多器官にわたる多彩な自覚症状を呈すると
一般的には理解されているが、

- 病態生理学的に不明な点が多い。
- よって統一された疾患概念の確立が困難。
- 微量影響である故に、中毒の概念(量-反応関係)で病態を説明することが困難な場合が多い。
- 個人差要因が極めて強く、患者に一定の傾向を示さない。 現時点では、標準化が困難

これらの理由から、この疾患に対して、医学的に多くの疑問、懐疑的な見かたが生じているのが現実

化学物質過敏症は一つの疾患 カテゴリーか、否か？

- 化学物質過敏症は、精神疾患であるか、否か？
- 化学物質曝露と自覚症状の出現はマッチするか、否か？
- アレルギー機序で説明できるか、否か？
- 遺伝子解析で差は出るのか、否か？
- 高感受性集団のみの問題なのか、否か？

“化学物質過敏”を訴える集団の
特性の解析

脳科学的アプローチの
最新研究の紹介

The Impossible Child

In School

At Home



Doris J. Rapp, M.D., FAAA, FAAP

EXPOSURE TO CLEANING FLUID Handwriting Changes In 5 Year Old Boy

These numbers were written by a 5 year old boy shortly **before** an exposure to a cleaning fluid while in a medical office.

Baseline

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

The sample below shows how he wrote within minutes **after** the odor permeated the room where he was sitting.

After Exposure

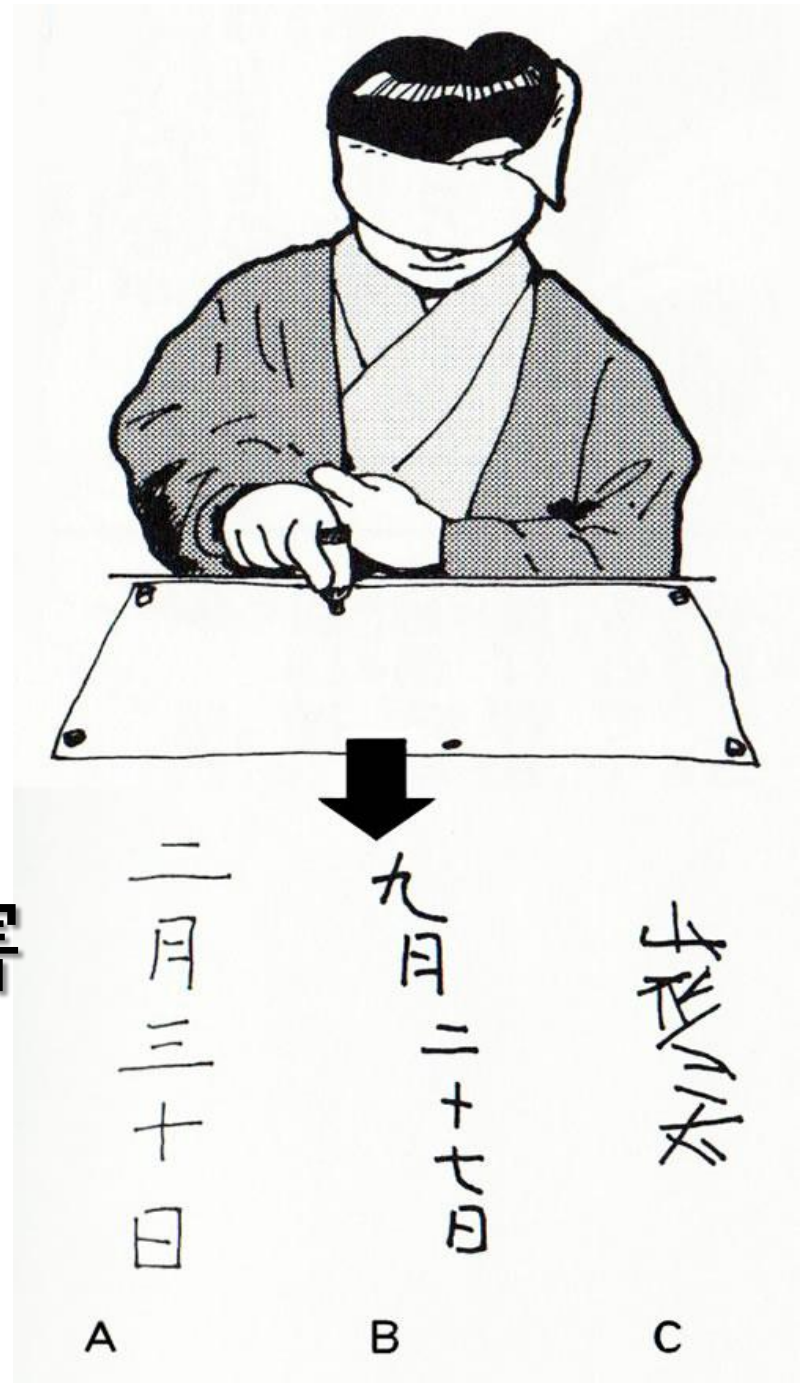
~~1 2 3 4 5 6 7 8 9 10~~
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

遮眼書字検査

A: 正常

B: 前庭機能障害
(末梢性障害)

C: 中枢神経機能障害



I guess Love,

EXPOSURE TO CLEANING FLUID Handwriting Changes In 5 Year Old Boy

These numbers were written by a 5 year old boy shortly before an exposure to a cleaning fluid while in a medical office.

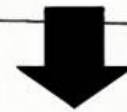
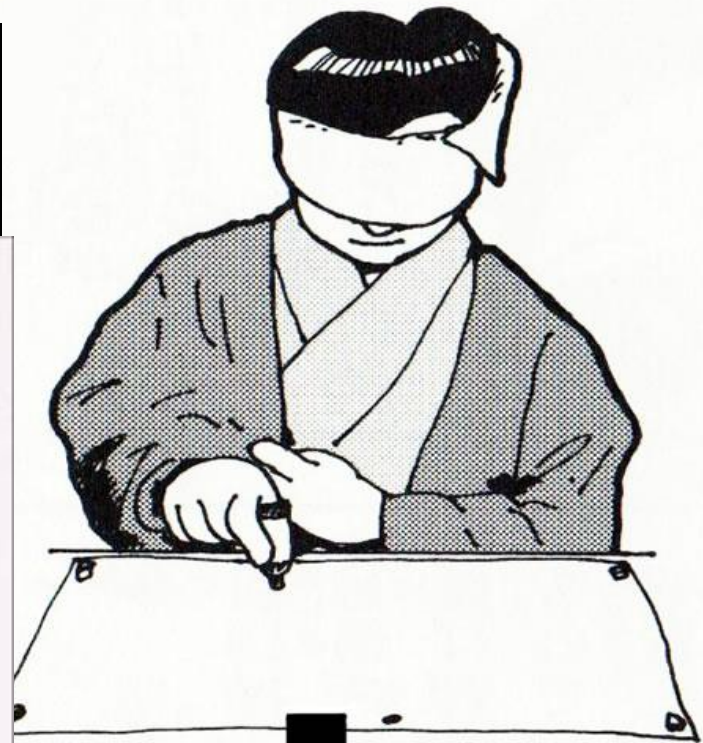
Baseline
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

The sample below shows how he wrote within minutes after the odor permeated the room where he was sitting.

After Exposure
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

almost all the simple!

exposure +



二月三十日

A

九月二十四

B

十月十日

C

嗅覚と化学物質過敏

- 「病院が臭くて受診できません。」
- 「電車の中の香料の臭いがすごくて、途中の駅で降りて休みました。それ以来体調が悪くて……」
- 「隣のお家の洗濯物の柔軟剤の臭いがすごくて、毎日気分が悪いです……」
- 「マンションの外壁塗装が始まって、その臭いでCSが悪化しました。」
- 「会社は分煙されてはいるのですが、喫煙室から職場に戻った人の臭いがすごくて……」

臭いと心身相関の考え方

外部因子

臭い →
(化学的因子)

臭い →
(化学的因子)

条件づけ →
(心理的因子)

条件づけ →
(心理的因子)

個体側の応答

身体的応答

動悸、頭痛、高血圧

心理的応答

イライラ、不安、不眠

身体的応答

動悸、頭痛、高血圧

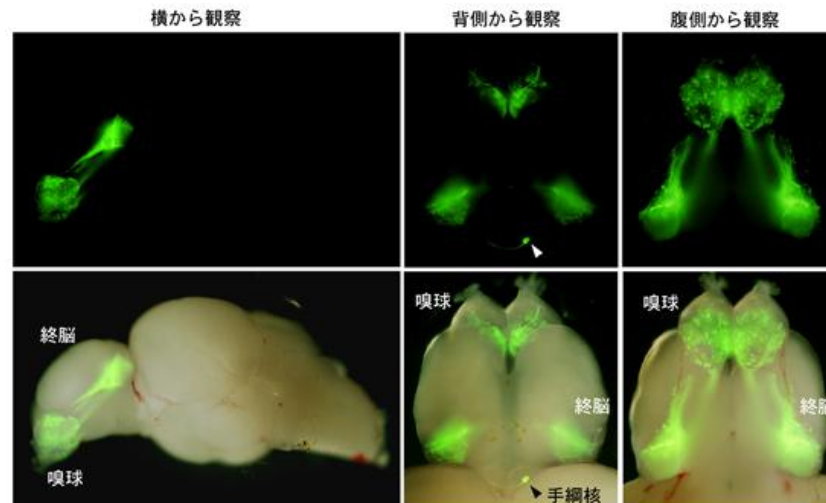
心理的応答

イライラ、不安、不眠

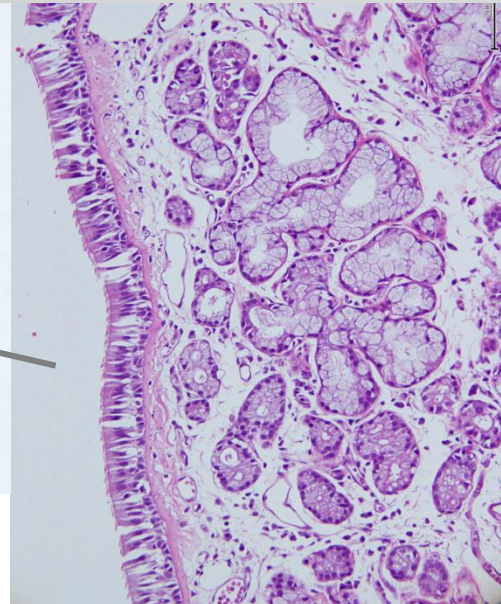
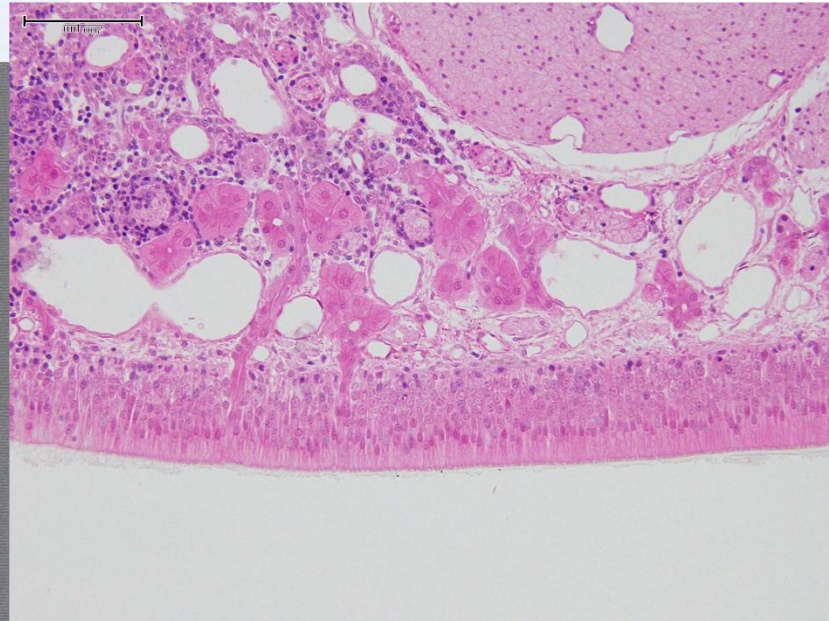
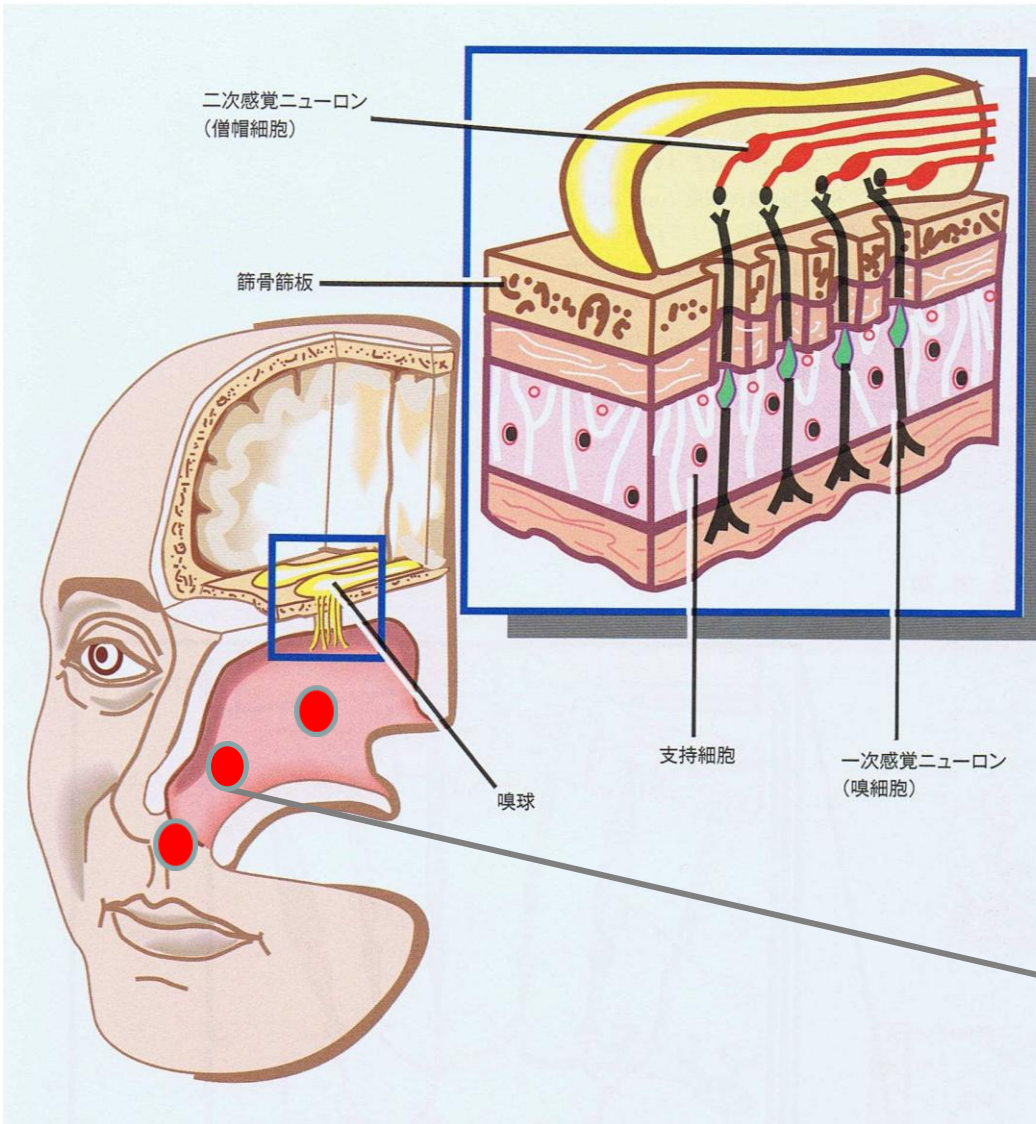
NHK岐阜放送局

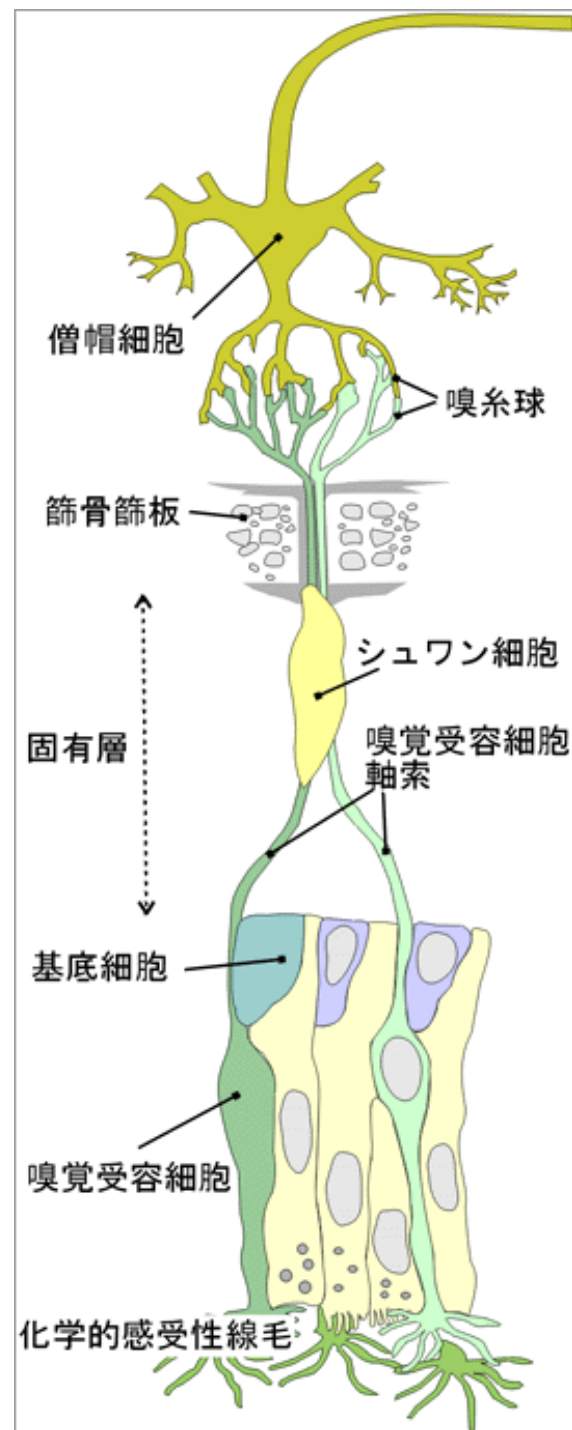
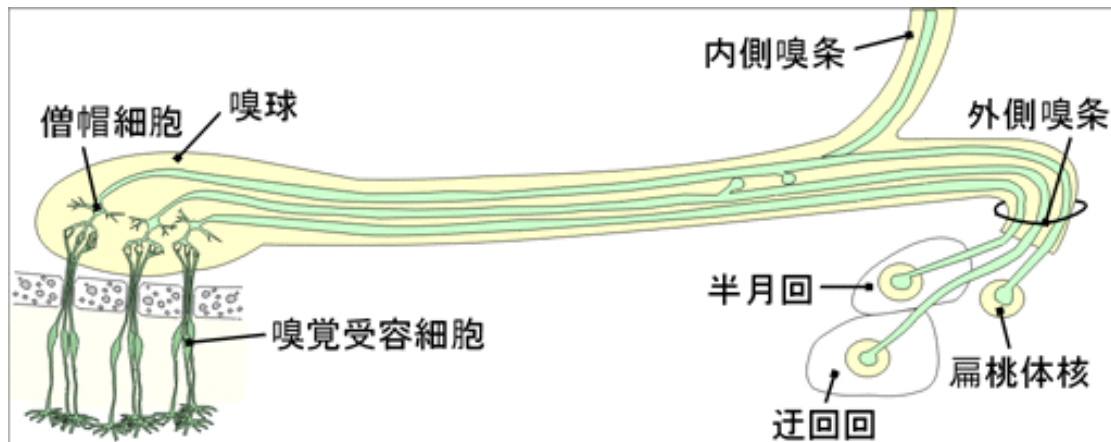
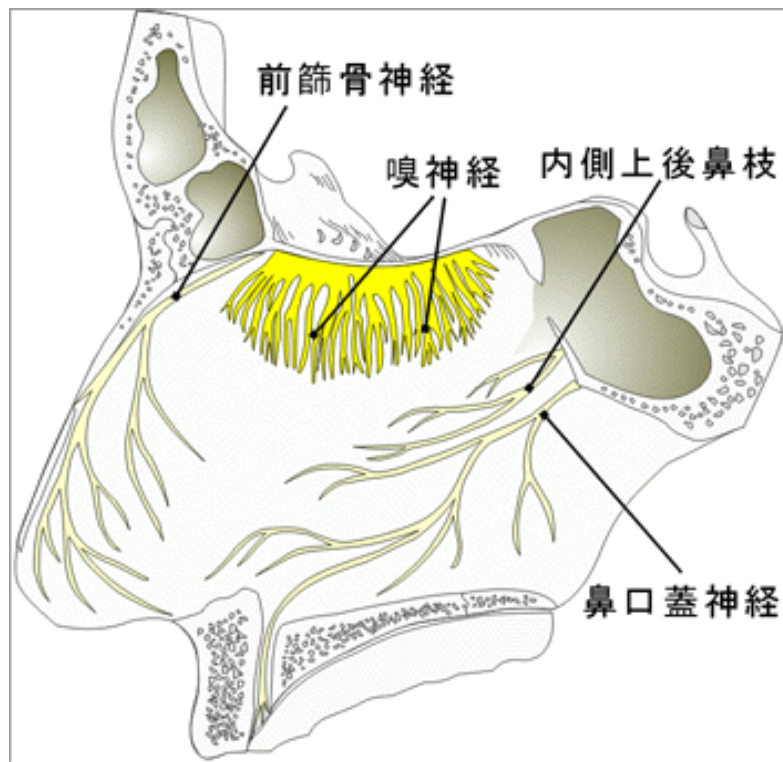


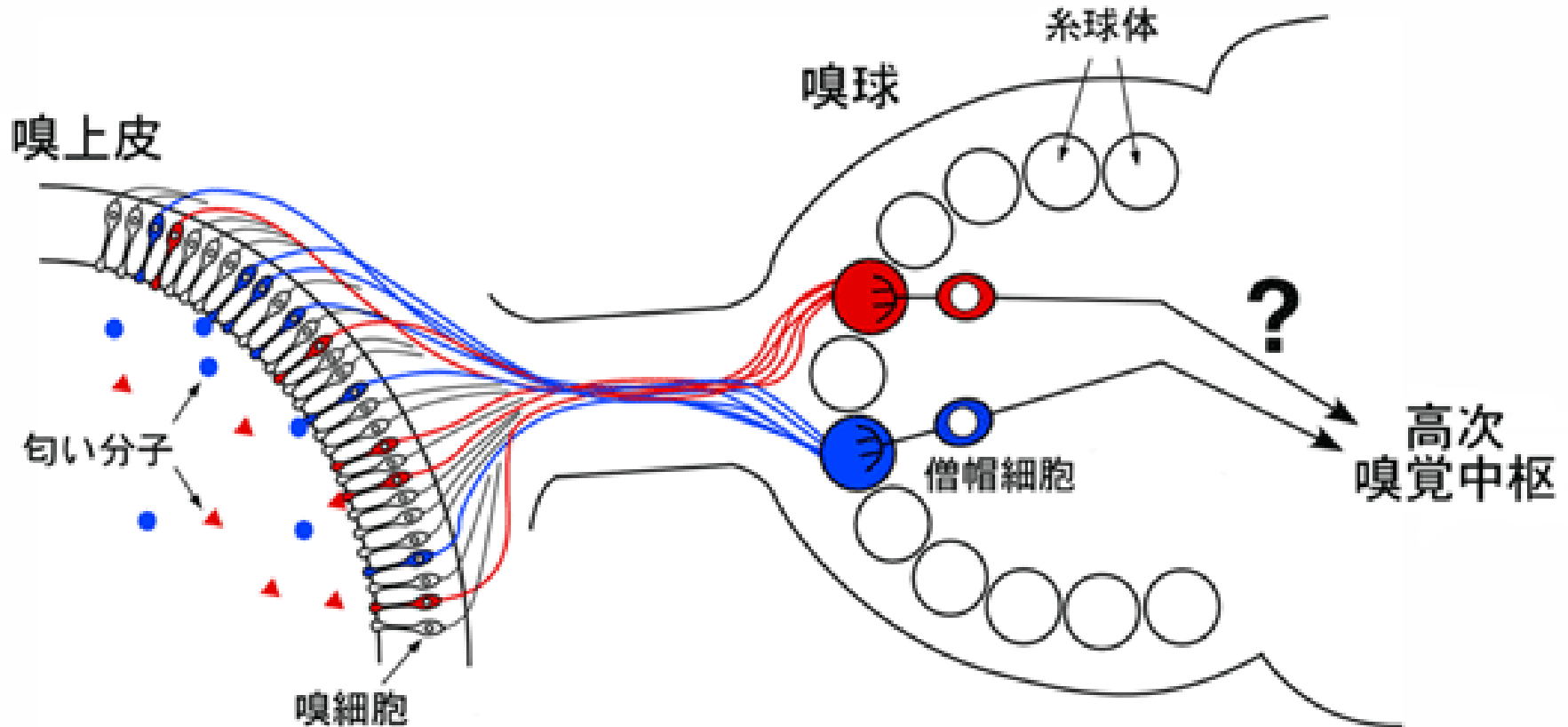
臭いに不快と感じた時に どのようなことが 脳に生じているのか？



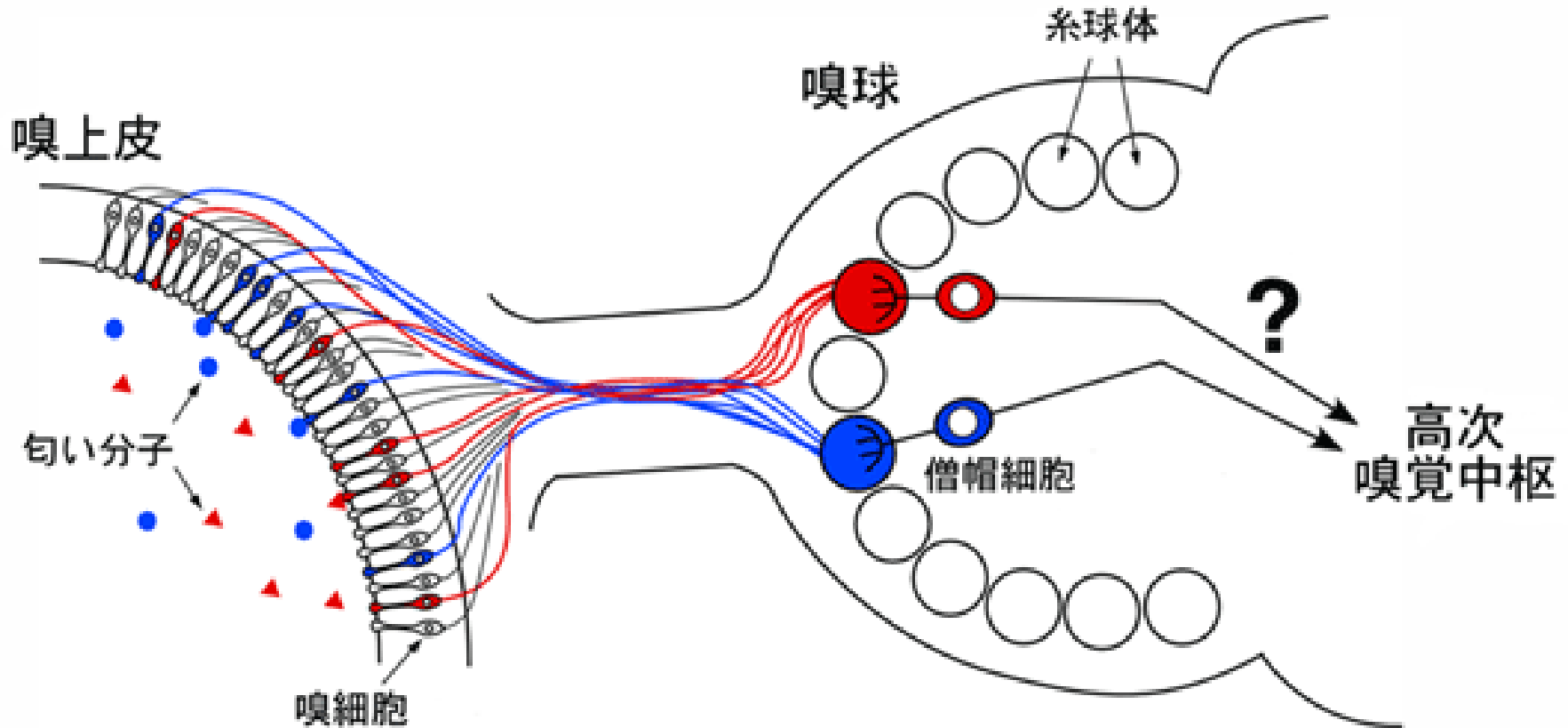
嗅覚の基礎



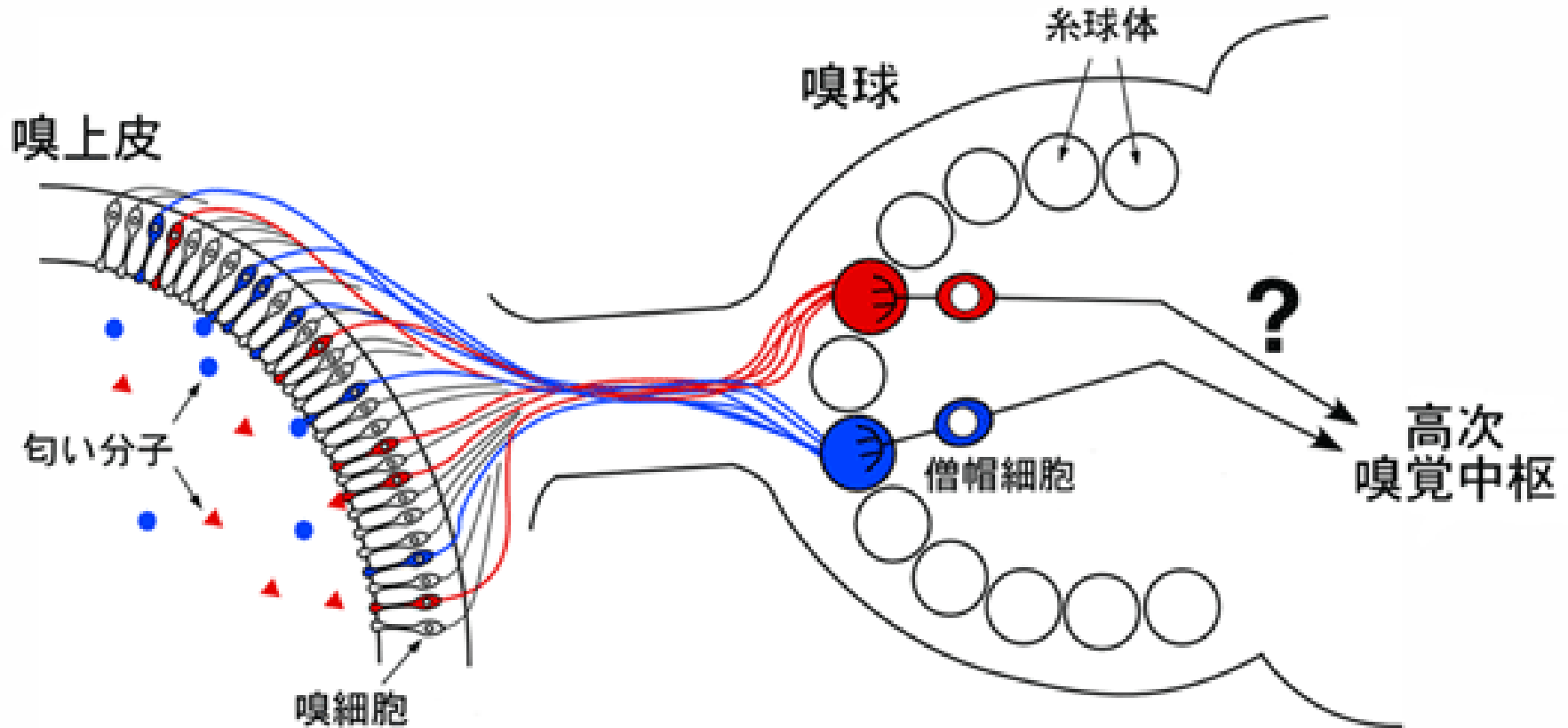




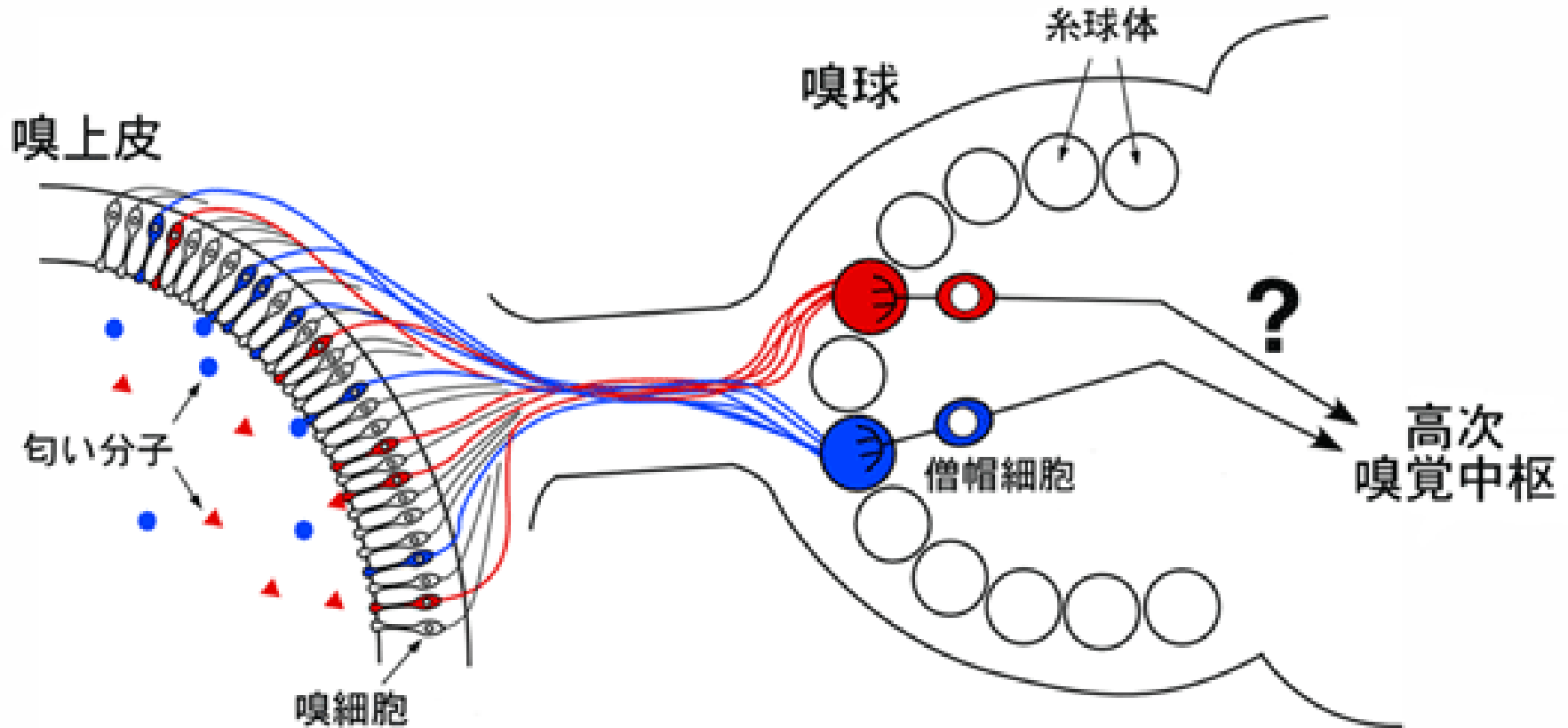
「匂い・臭い」の成分であるさまざまな化学物質(匂い/臭い分子)は、嗅細胞の嗅覚受容体と結合。
嗅覚受容体遺伝子は、ヒトでは約350種類



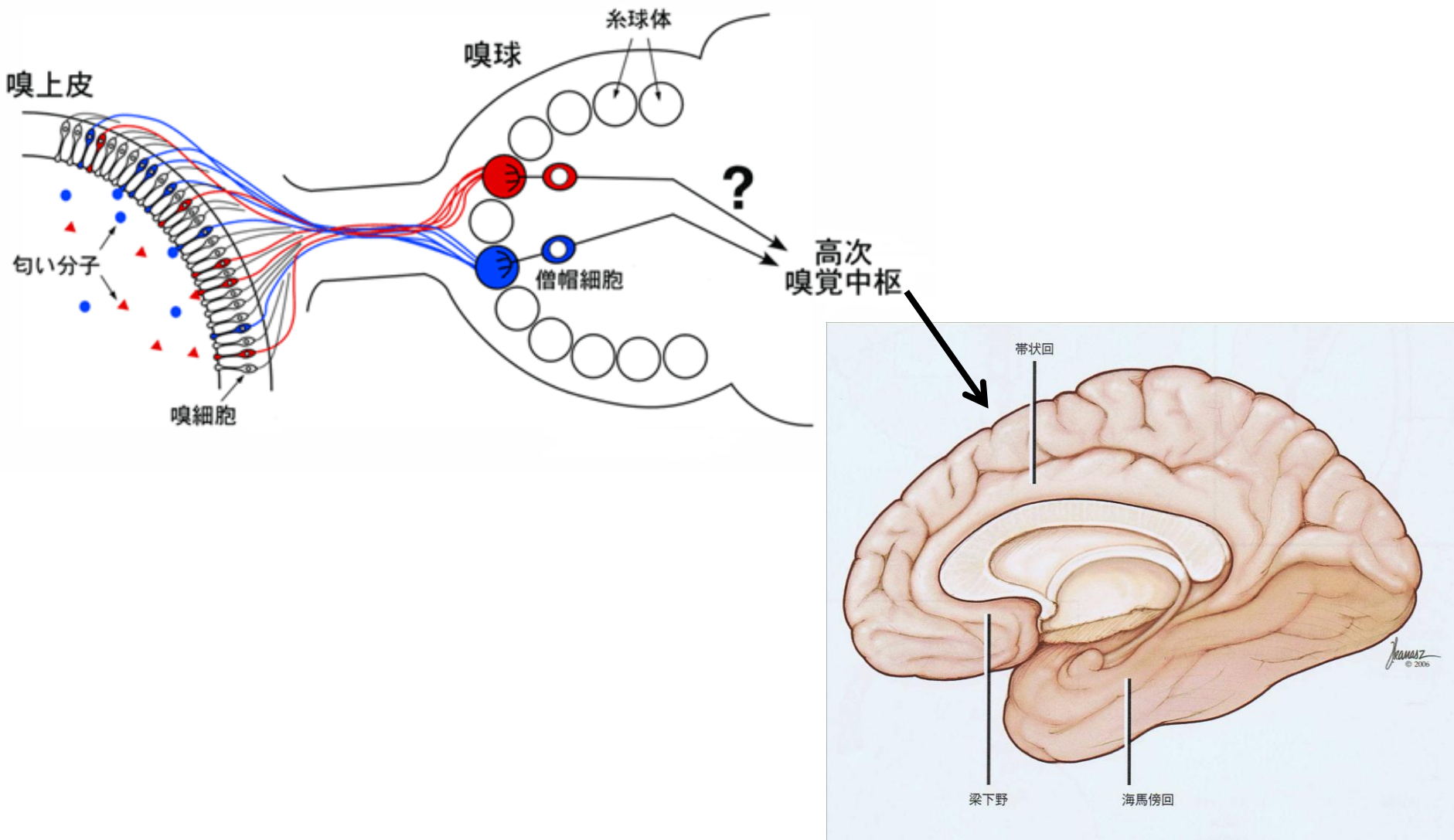
個々の嗅細胞は、その中からたった一種類の嗅覚受容体を選択して発現し、特定の化学構造を持つ匂い/臭い分子だけを認識する。匂いの情報は、嗅細胞の神経線維を介して、脳の先端の嗅球と呼ばれる最初の情報処理中枢に伝わる。



2004年のノーベル医学生理学賞は、感覚神経細胞（嗅細胞）の嗅覚受容体遺伝子を発見した米国のリチャード・アクセル（Richard Axel）博士とリンダ・バック（Linda Buck）博士に贈られた。両博士の発見（1991年）が契機となって、匂いの受容メカニズムと鼻から脳への神経配線様式の理解は、その後飛躍的に進んだ。

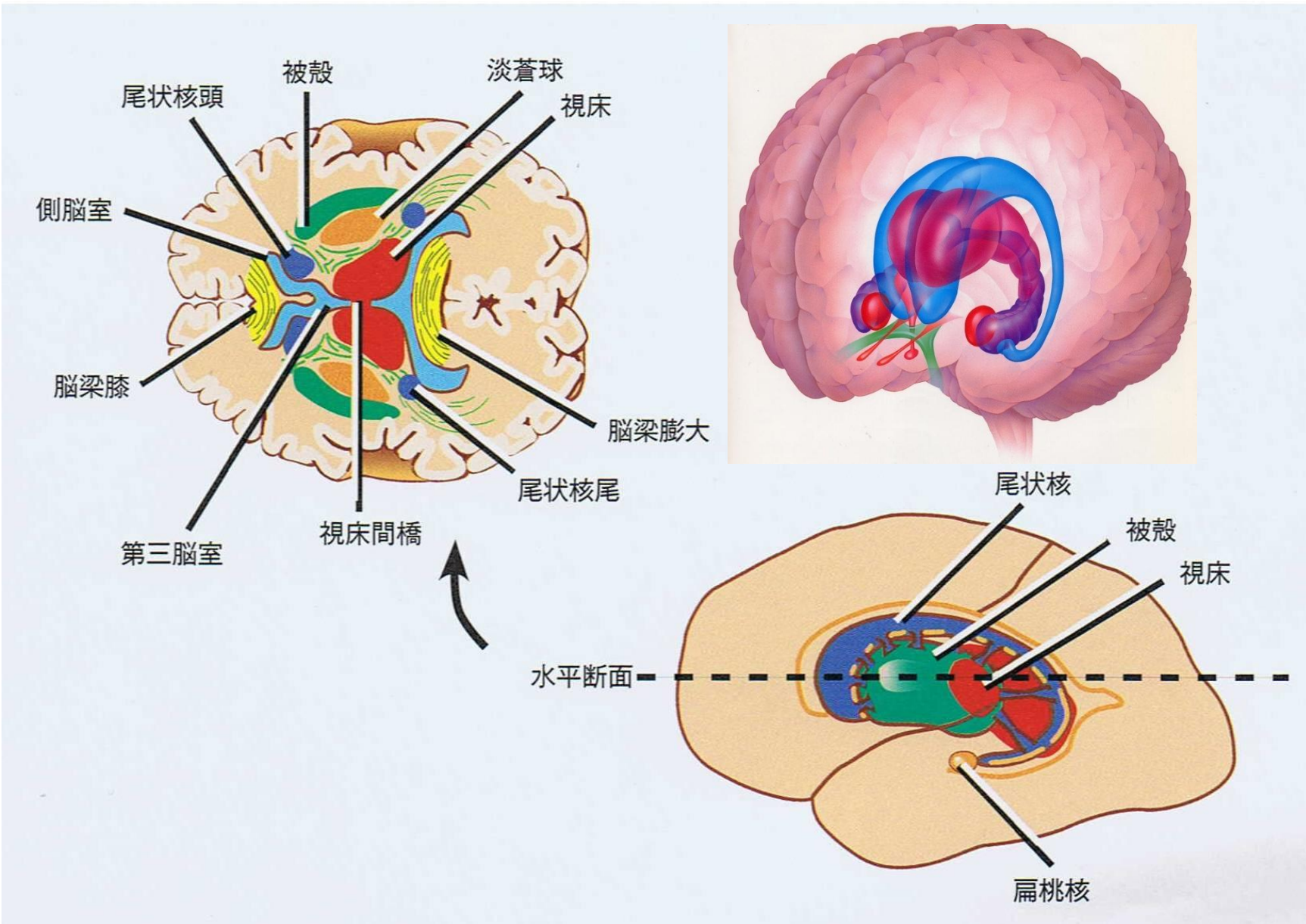


嗅覚は、記憶を誘発させ、情動的な種々の反応の引き金となることが知られている。たとえば良質な香りは喜びの気持ちや唾液分泌を、反対に腐った卵の臭いは嫌悪感や吐気、場合によっては嘔吐までを、それぞれもたらす。また、ある種の香料は性的情動を高ぶらせ(嗅覚の根源的意義)、特定の臭いが遠い記憶を呼び起こす。



嗅覚刺激の伝導路(嗅覚路)は、大脳辺縁系に投射される。即ち、扁桃体、海馬、梨状野、脳弓、分界条、視床髓条、灰白層、正中前脳束、手綱、手綱交連、反屈束、ブローカの対角帯などが含まれる。

大腦邊緣系



嗅覚反射の主要神経経路:

- 扁桃体核→分界条→視床下部
- 扁桃体核→海馬→脳弓→乳頭体(視床下部の一部分)
- 梁下野→視床下部

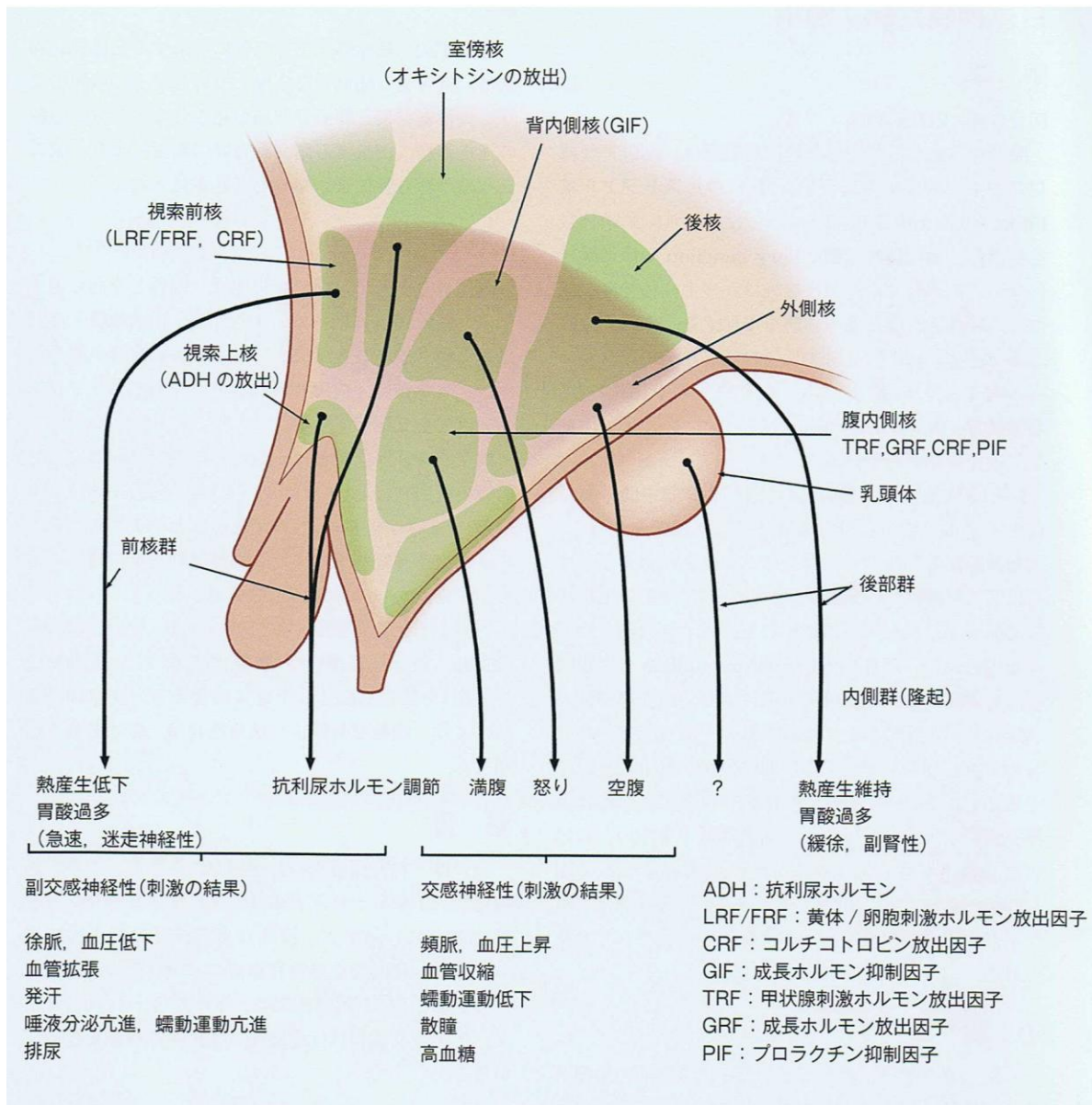


1次嗅覚中枢からの線維結合がすべて視床下部へ集まる

視床下部が嗅覚、味覚、情緒の統合センターであると同時に、自律神経系の最初中枢部位としての役割を果たすためである。

嗅覚反射路は視床下部からさらにのび出て、間脳の緒運動ニューロン起始核や網様体核に達する(乳頭被蓋路、背側縦束などを經由)。

視床下部



匂い/臭いの脳科学

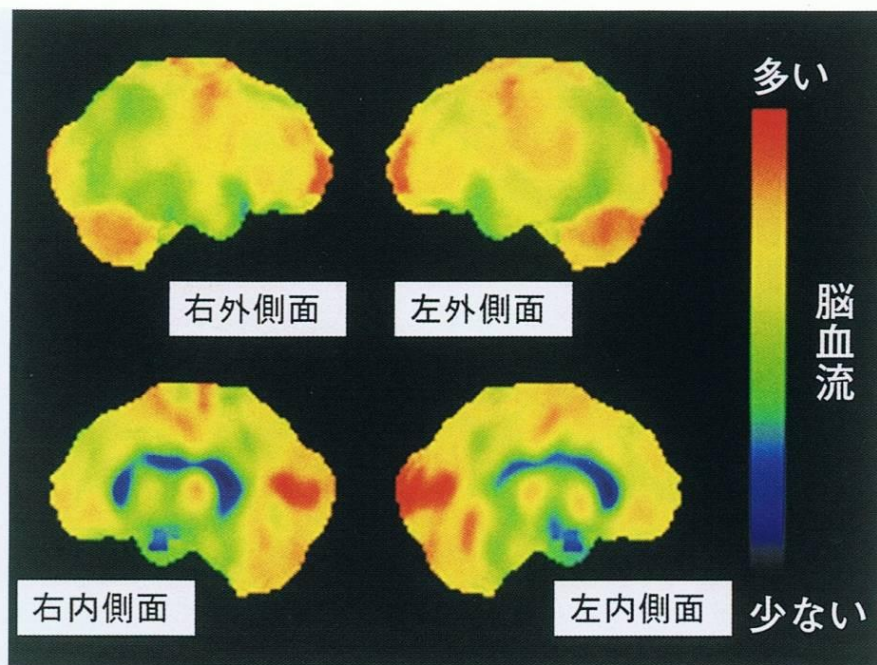
臭いに不快と感じた時に
どのようなことが
脳に生じているのか？

最新研究の紹介

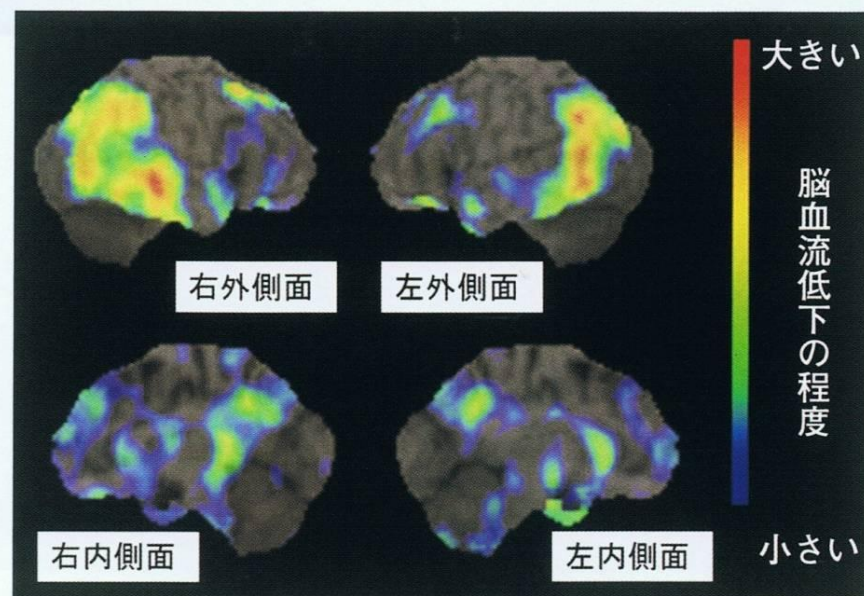
健常者群(正常対照群)における 匂いの科学

何が正しいかを理解しないと、
何が悪いかわからない・・・

健常者における臭いの脳科学



脳血流画像



脳血流低下画像
(統計画像)

分担研究： 松田 哲也 玉川大学 脳科学研究所

A. 研究目的

匂い/臭いは、心地よい香りであれば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/臭いの情報処理に関する脳領域などの研究はあるが、匂い/臭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/臭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/臭いが安静時の脳活動に与える影響を調べ、化学物質不耐(過敏)の要因を探る検討をおこなった。

B. 研究方法

a) 対象者について

被験者は健常大学生19名で、平均年齢 20.8 ± 1.25 歳(男性9人: 20.56 ± 1.13 歳、女性10人: 21.1 ± 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/臭い刺激として、9種類 (Fresh Mint, Tropical Tuberrose, Peach Mango, Zakuro, Tea Tree, Rain Forest, Marjoram, Lavender Silk, Jolly Orange) の香料を使用した。

プレレーティングとして、各被験者は9種類の香料に対する好み (好き-嫌い) を評価 (VAS) した。

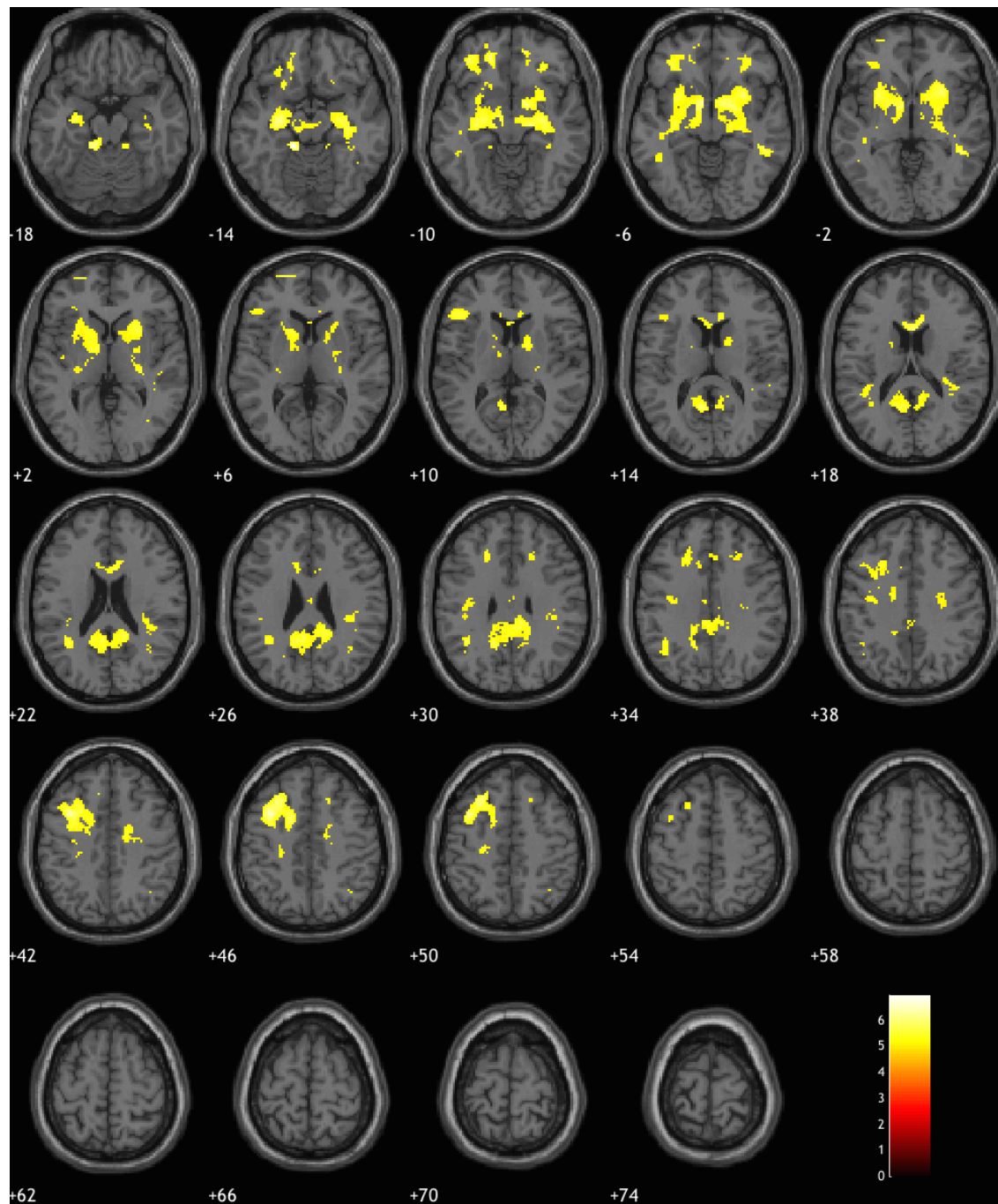
その中で、最も評価の高いものを好きな匂い/臭い、最も評価が低いものを嫌いな匂い/臭いとした。

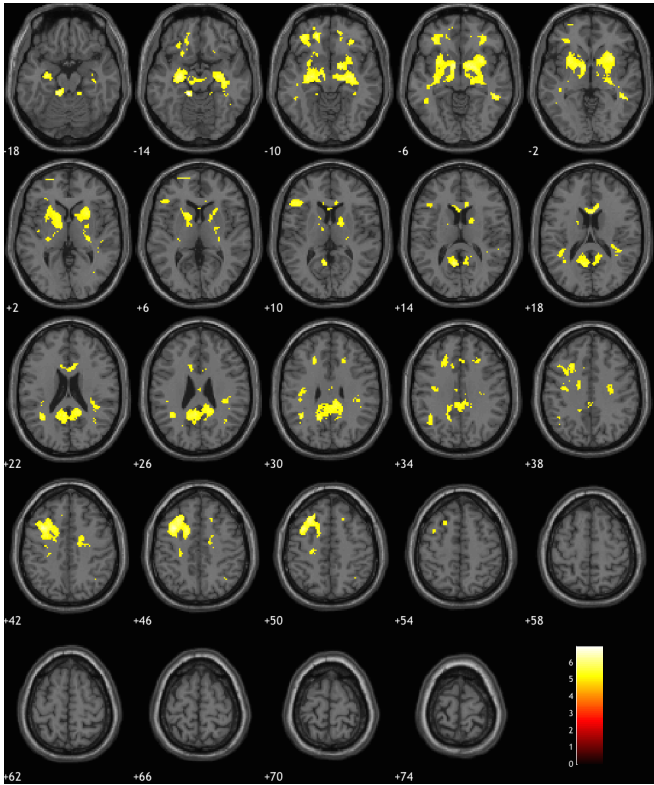
課題条件は、匂い/臭い刺激なし条件 (コントロール)、好きな匂い/臭い条件 (快条件)、嫌いな匂い/臭い条件 (不快条件) の3条件とした。

c) 倫理的配慮

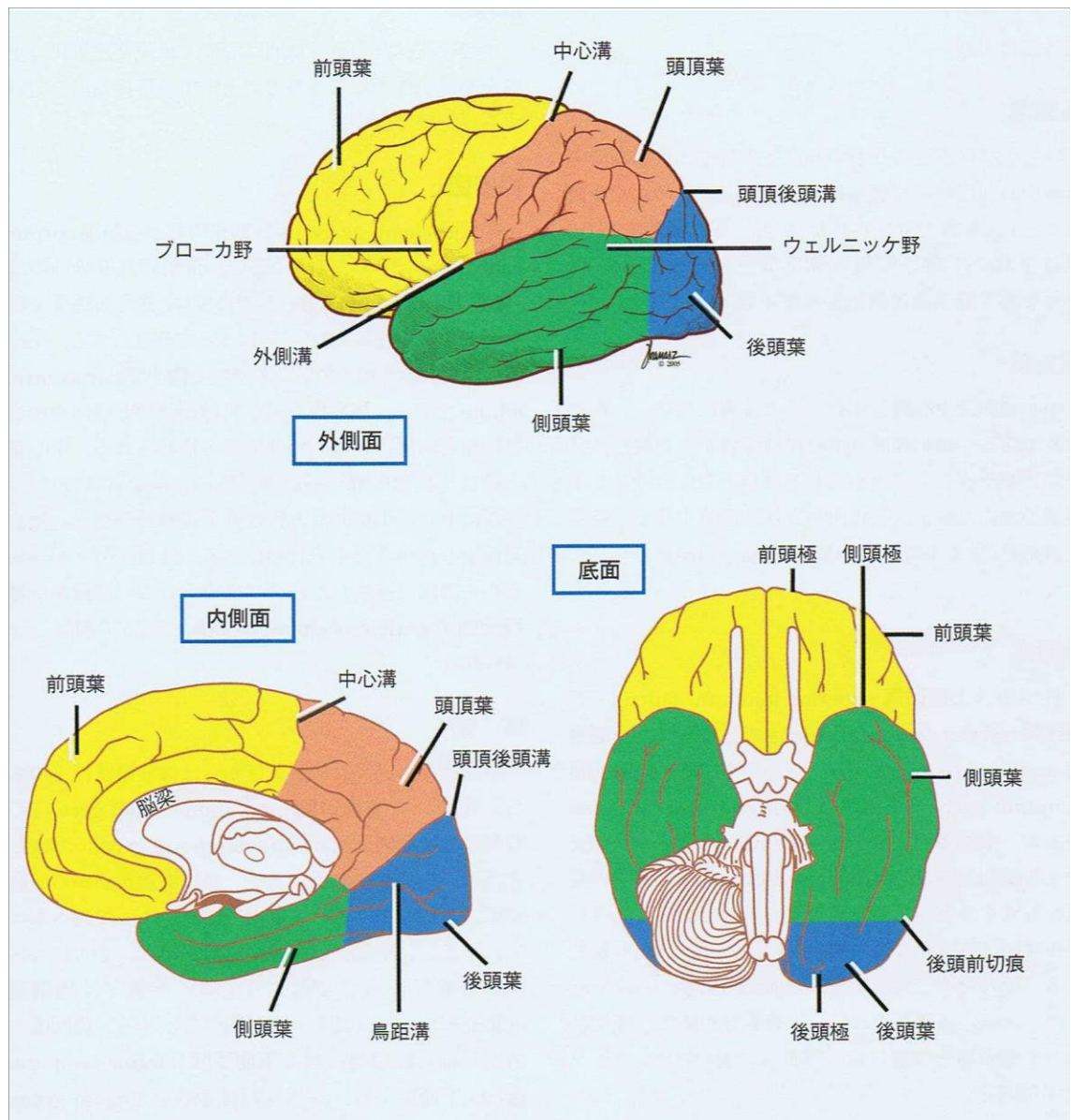
本研究内容は、玉川学園心理実験・脳活動計測実験倫理・安全委員会の承認を得た上で行った。

安静時脳活動
(コントロール)
corrected $p > 0.05$

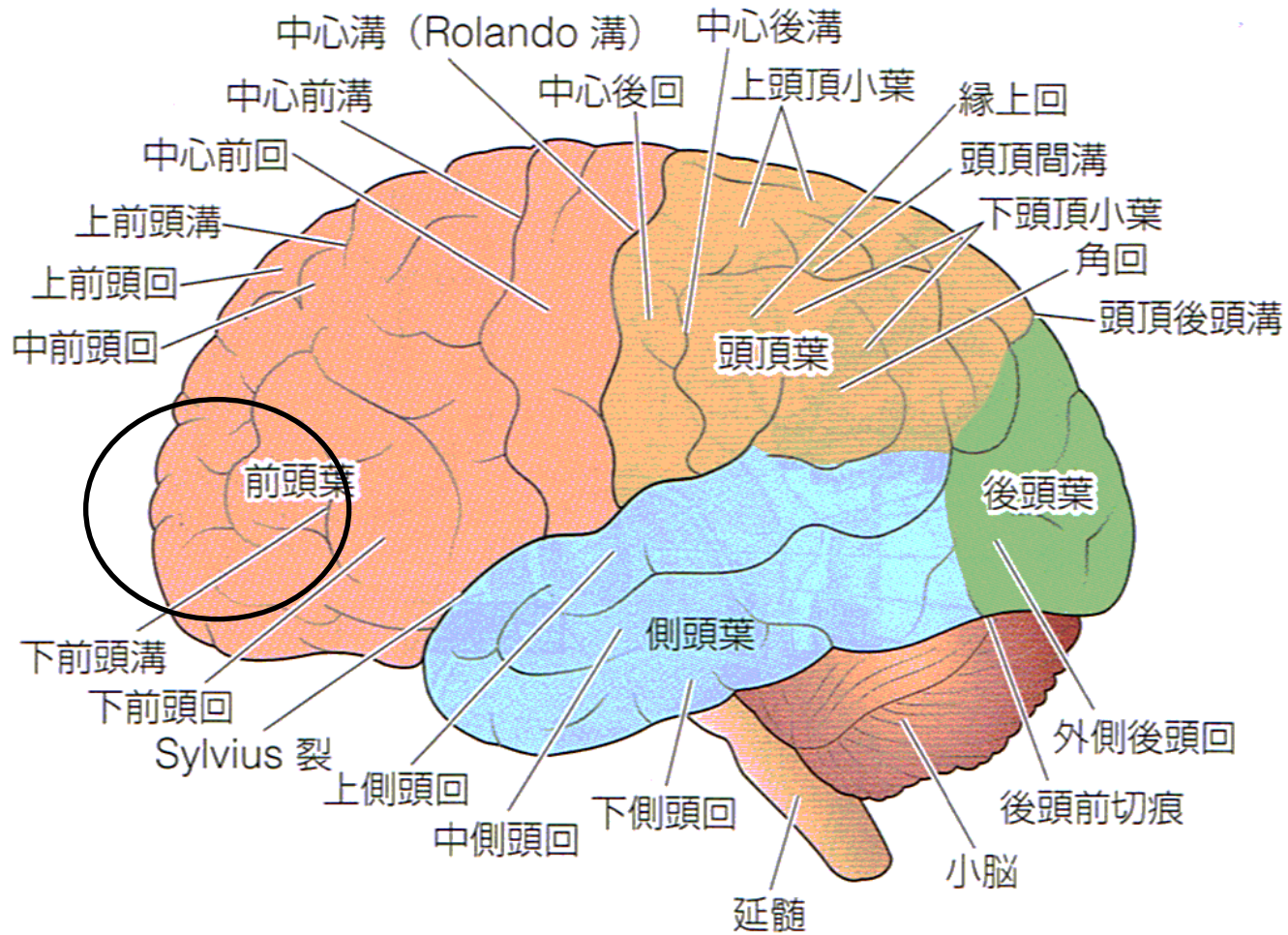




コントロール時の
 安静時脳活動は、
 内側前頭葉(MPFC)、
 線条体、
 後部帯状回(PCC)、
 前頭眼窩野、
 前頭前野背外側部などに脳活動がみら
 れた。



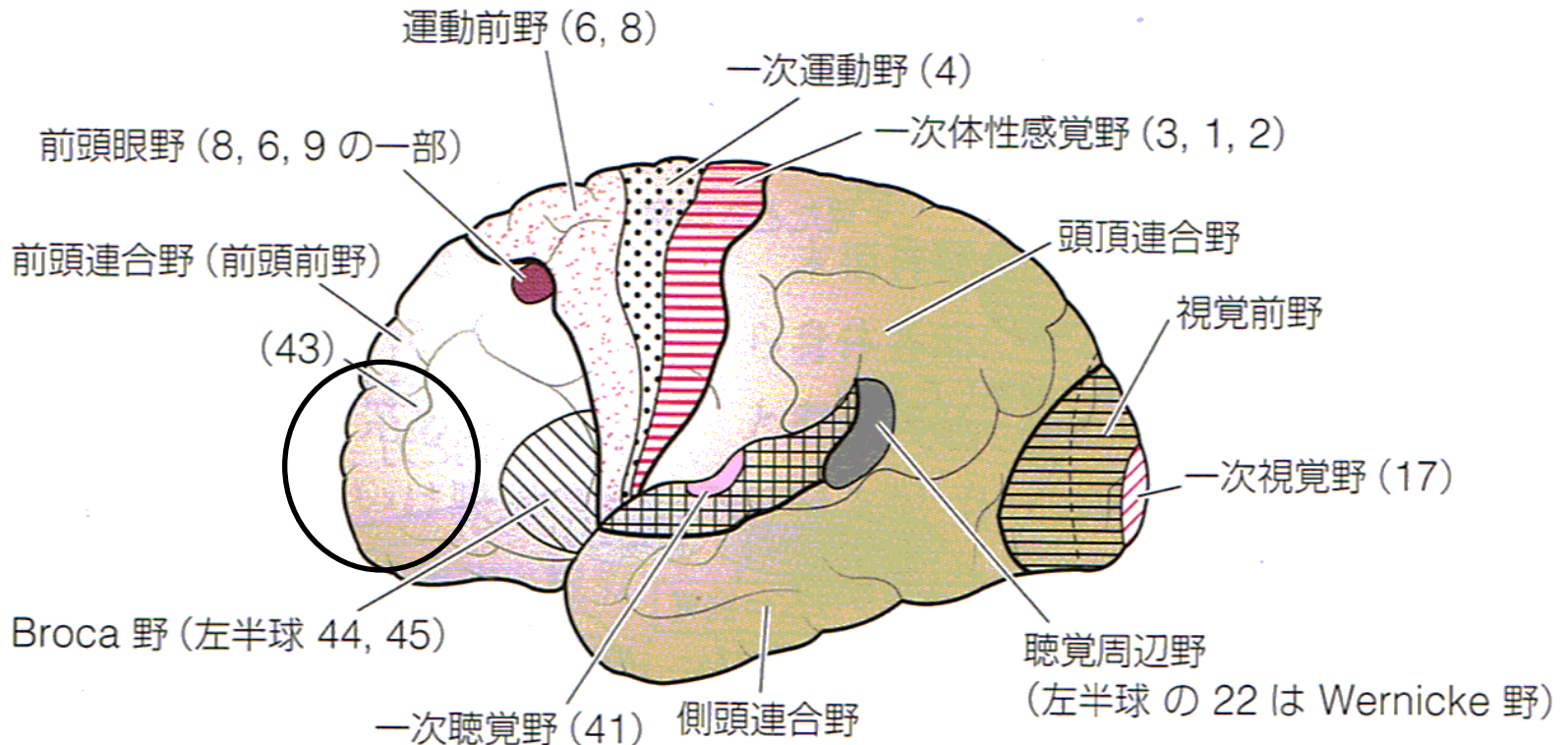
大腦半球、腦幹、小腦



▶ 図 5 大腦半球と腦幹，小腦

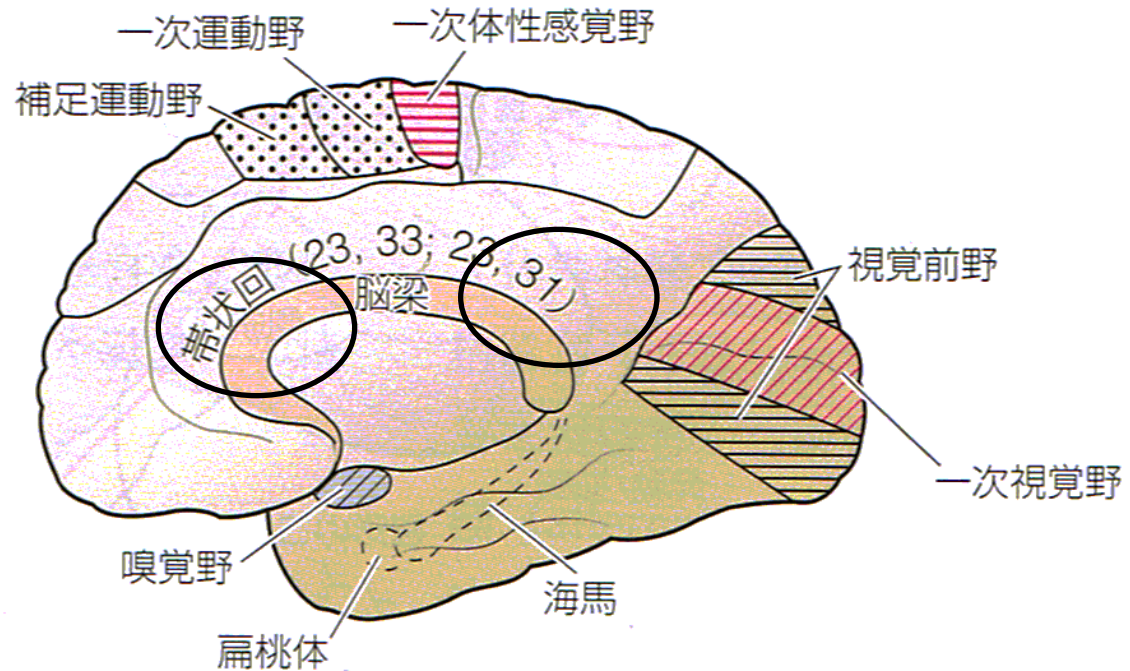
脳の各部位とその働き (ブロードマン分類)①

[外側面]



脳の各部位とその働き (ブロードマン分類)②

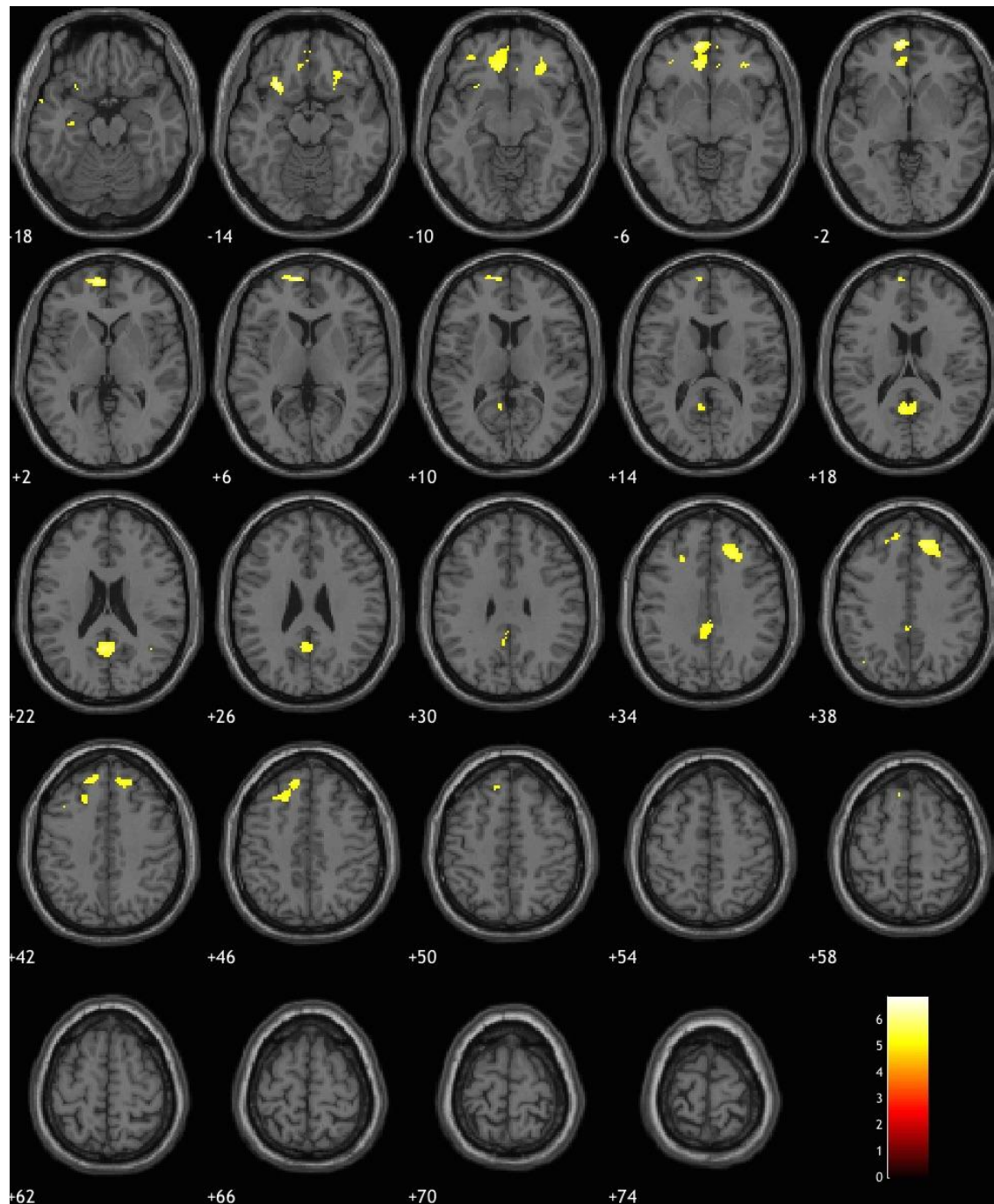
[内側面]



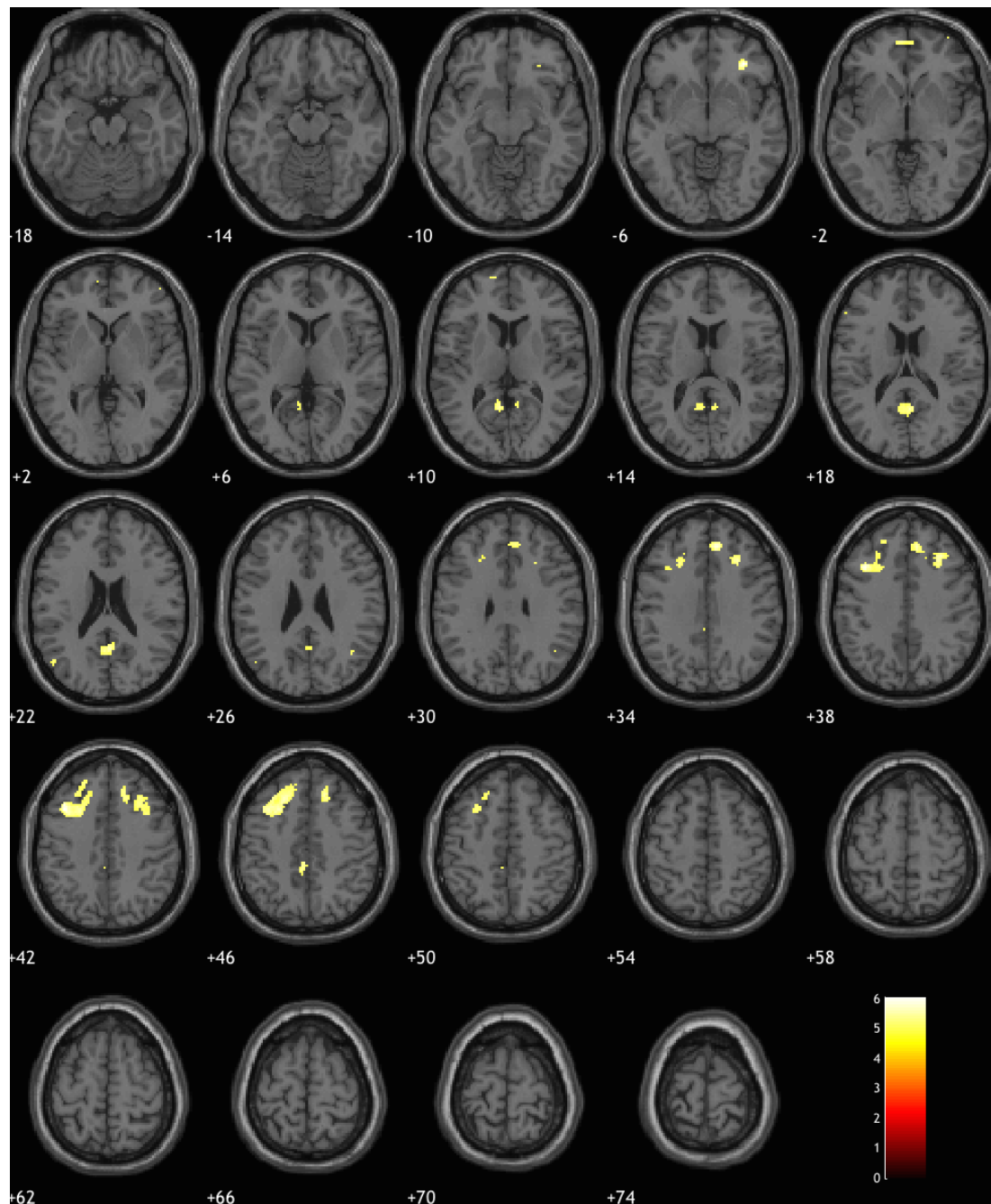
▶ 図 16 大脳皮質機能と Brodmann 分類

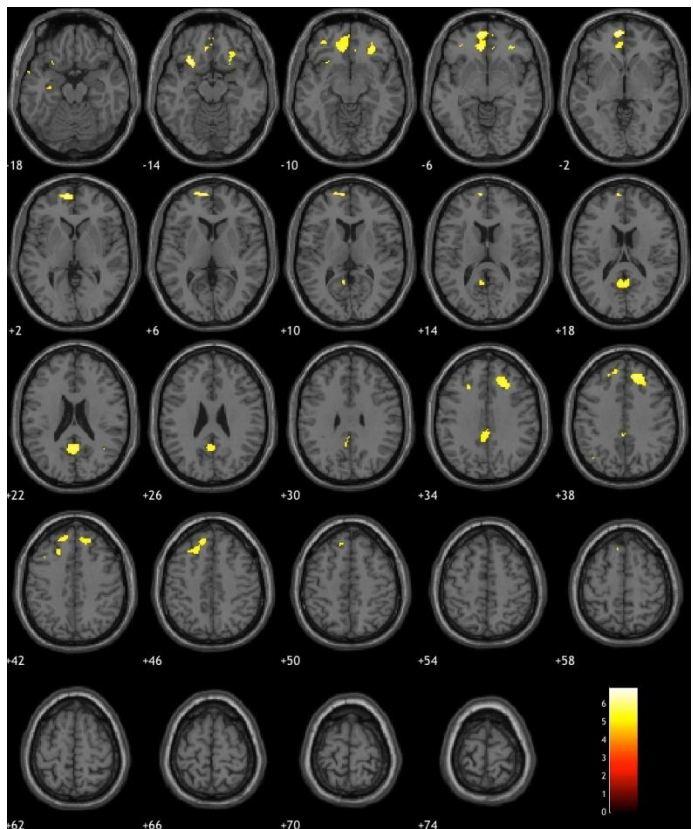
Brodman の番号は彼の組織的検索の順番を示すものである。連合野の境界を太い線で示す。

安静時腦活動
(快条件)
corrected $p > 0.05$



安静時腦活動
(不快条件)
corrected $p > 0.05$

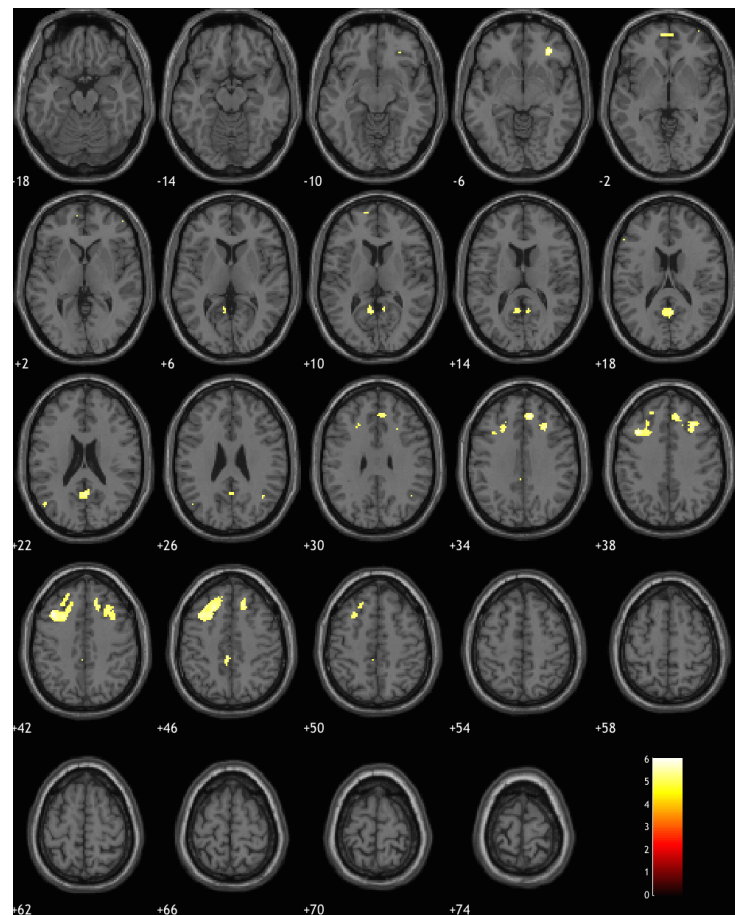


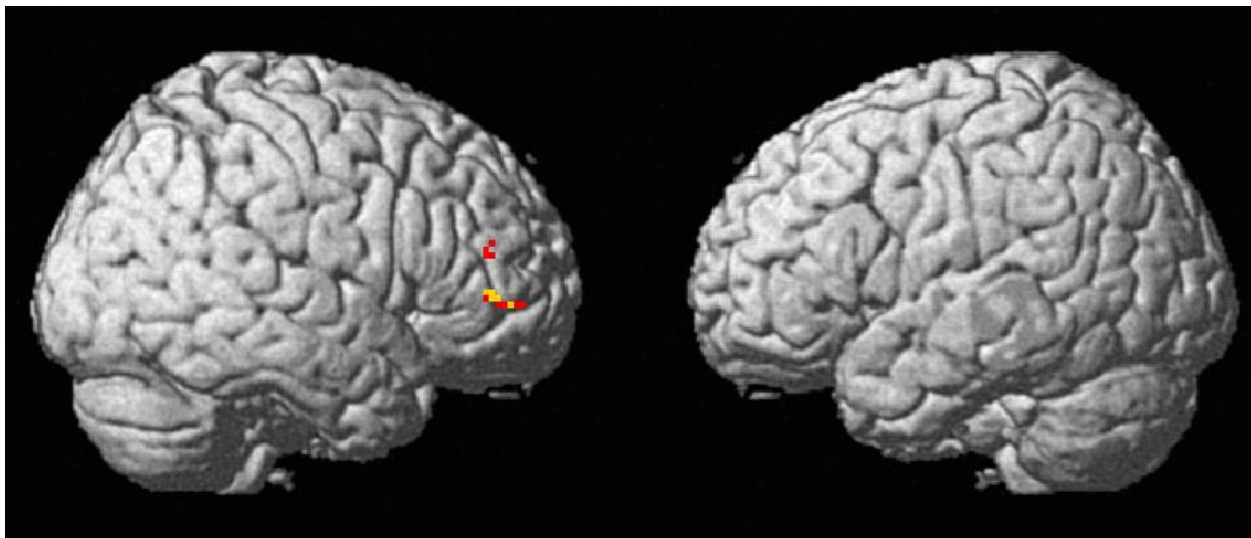


快条件では、MPFCに加え、PCC、
前頭前野、島皮質などの活動がみられた。

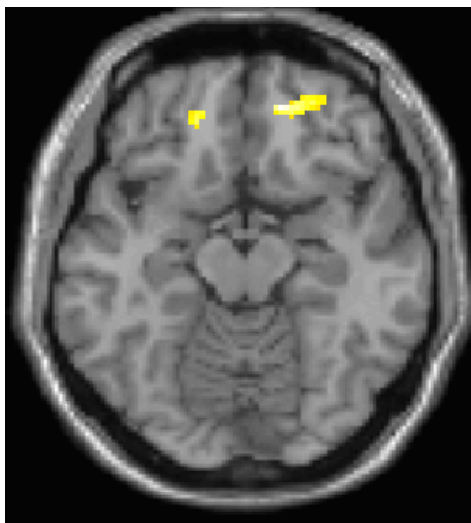
MPFC:
内側前頭葉
PCC:
後部帯状回

不快条件では、MPFC、PCC、
上前頭回などの活動がみられたが、
MPFCの活動は、快条件と比
して低下していた。





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



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

不快条件により強く変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増強及び内側前頭葉(MPFC)の活動低下が認められた。

結 論

- 1) 快なにおいは、においを嗅いでいない状態と比較し違いは認められなかったが、
- 2) 不快なにおいを嗅いでいる時は、前頭前野の活動がより強くなり、MPFC(内側前頭葉)の活動は低下した。
- 3) 不快なにおいを嗅いだ時の「嗅覚シグナル」は、大脳辺縁系に留まらず、大脳新皮質により投射されることがわかった。

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.](#)

HC (健常者) vs MCS

化学物質過敏症有訴者に対する匂いによる嗅覚刺激が脳血流変化に及ぼす影響

OPEN ACCESS Freely available online



Changes in Cerebral Blood Flow during Olfactory Stimulation in Patients with Multiple Chemical Sensitivity: A Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopic Study

Kenichi Azuma^{1,2*}, Iwao Uchiyama^{2,3}, Hirohisa Takano⁴, Mari Tanigawa^{5,6}, Michiyo Azuma⁷, Ikuko Bamba¹,

¹Department of Environmental Health Laboratory, Division of Basic Environmental Health Science, Kyoto University, Kyoto, Japan, ⁴Environmental Health Laboratory, Division of Basic Environmental Health Science, Kyoto University, Kyoto, Japan

Environ Health Prev Med

DOI 10.1007/s12199-015-0448-4

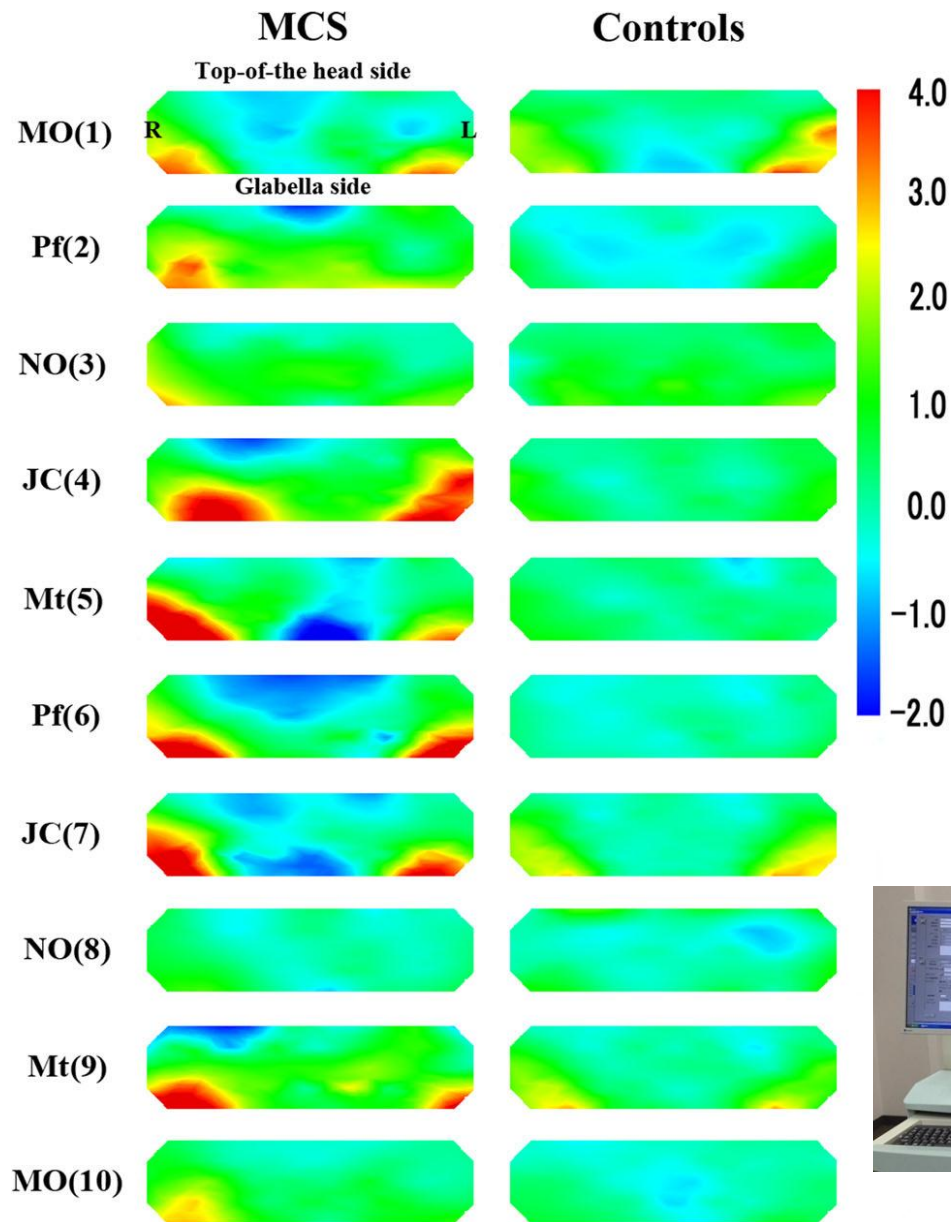
REGULAR ARTICLE

Assessment of cerebral blood flow in patients with multiple chemical sensitivity using near-infrared spectroscopy—recovery after olfactory stimulation: a case–control study

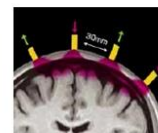
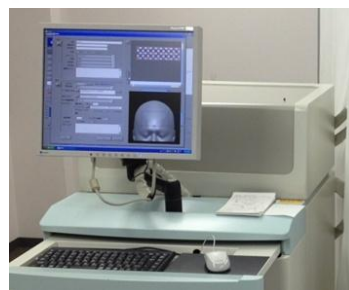
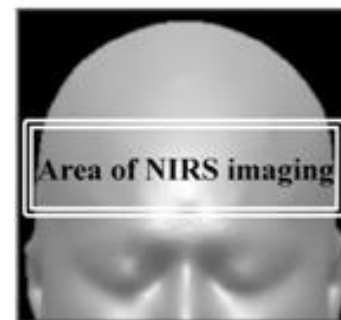
Kenichi Azuma • Iwao Uchiyama • Mari Tanigawa •
Ikuko Bamba • Michiyo Azuma • Hirohisa Takano •
Toshikazu Yoshikawa • Kou Sakabe

Received: 26 December 2014 / Accepted: 4 February 2015

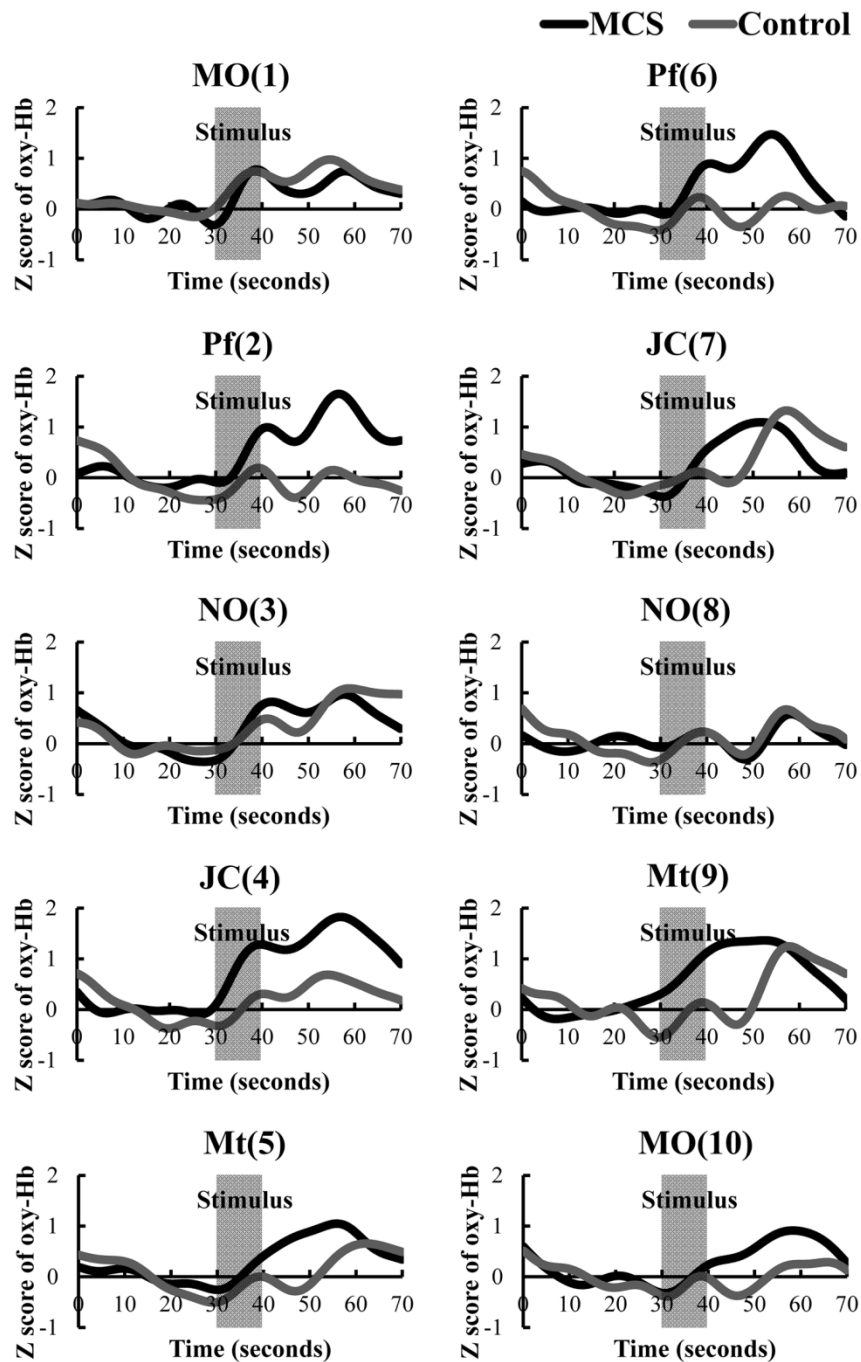
2018/7/23

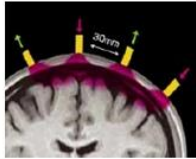
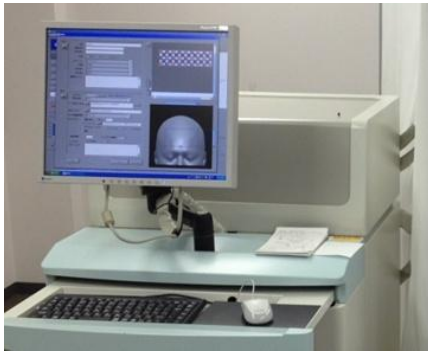


Topographical maps of average z-scores for oxyHb between patients with MCS (n = 6) and controls (n = 6). MO mandarin orange, Pf perfume, NO non-odorant, JC Japanese cypress, Mt menthol. Numbers in parentheses indicate the order of the 10 repetitions (1–10)



Time-course of average z-scores of all channels for oxyHb in patients with MCS (n = 6) and controls (n = 6) during pre-rest (baseline, 10–30 s), stimulus (30–40 s), and post-rest (recovery, 40–70 s). Y- and X-axes represent z-scored oxyHb values and times. Law and signals reflecting the oxyHb concentration changes in an arbitrary unit were calculated (millimolar–millimeter). Data of the signal were adjusted by an FFT (Fast Fourier Transform) filter smoothing technique (OriginPro 9.1 software of OriginLab Corporation). The cutoff frequency was determined at thirty-five points. MCS group is indicated as a black line and control is indicated as gray line. MO mandarin orange, Pf perfume, NO non-odorant, JC Japanese cypress, Mt menthol. Numbers in parentheses indicate the orders of the 10 repetitions (1–10)

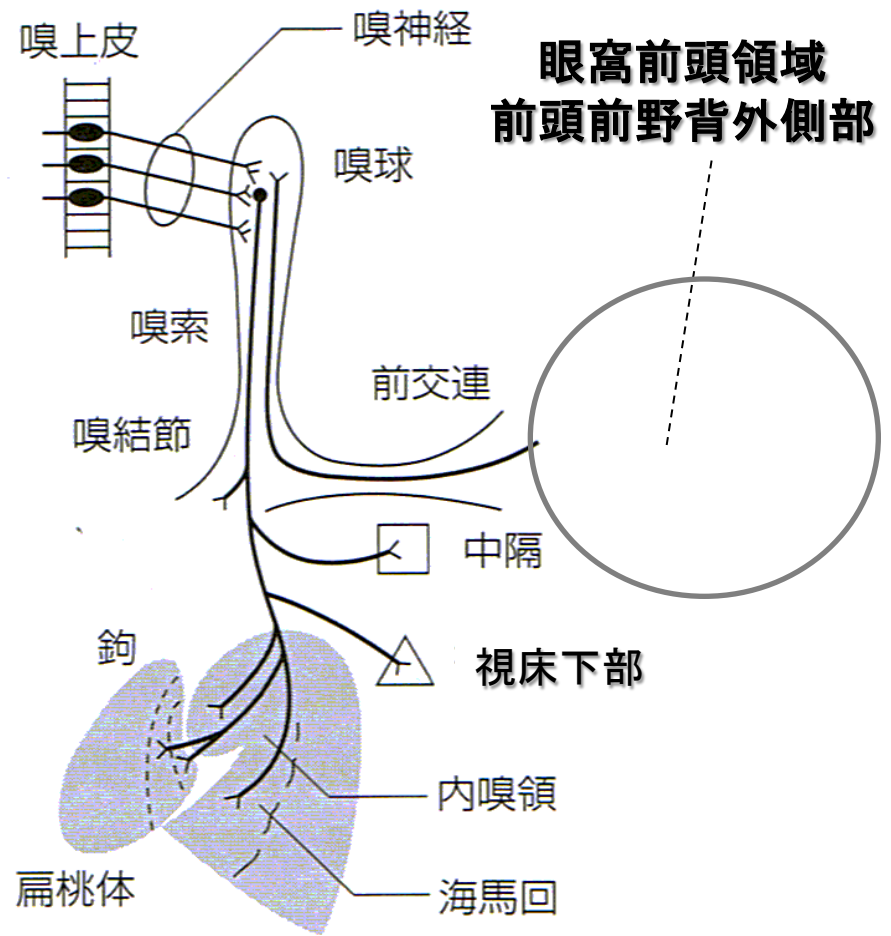




MCS症例群では、匂い/臭い提示で眼窩前頭領域における脳の活動が対照群よりも活発化することを明らかになった。この結果は、先行研究として行った fMRIを用いた結果と強く相関した。

MCS患者は、日常生活で普通に感じる臭い(化学物質)に対して健常者と比べて身体が強く反応し、繰り返しの曝露ではその状態が改善されずに悪化した状態が持続し、これらを避けて生活しなければならない不耐な状況にあると言える。

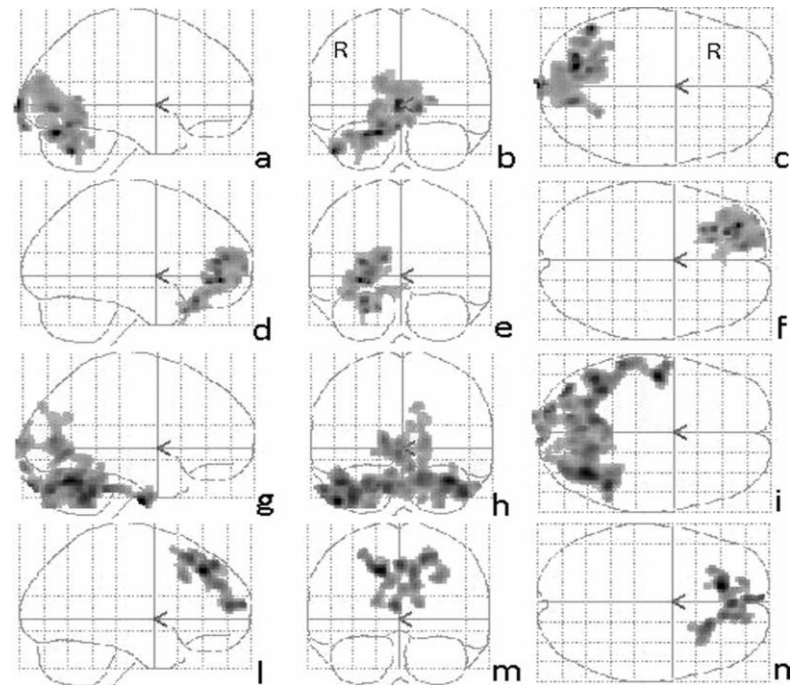
本研究は、近畿大学医学部倫理委員会 並びに (財)ルイ・パストゥール
医学研究センター倫理委員会の承認を得て行われた

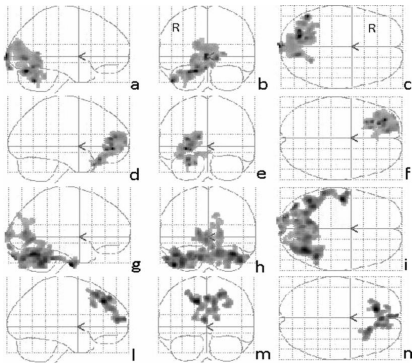


Cortical activity during olfactory stimulation in MCS:18F-FDG PET/CT study

Agostino Chiaravalloti, Marco Pagani, Alessandro Micarelli et al.

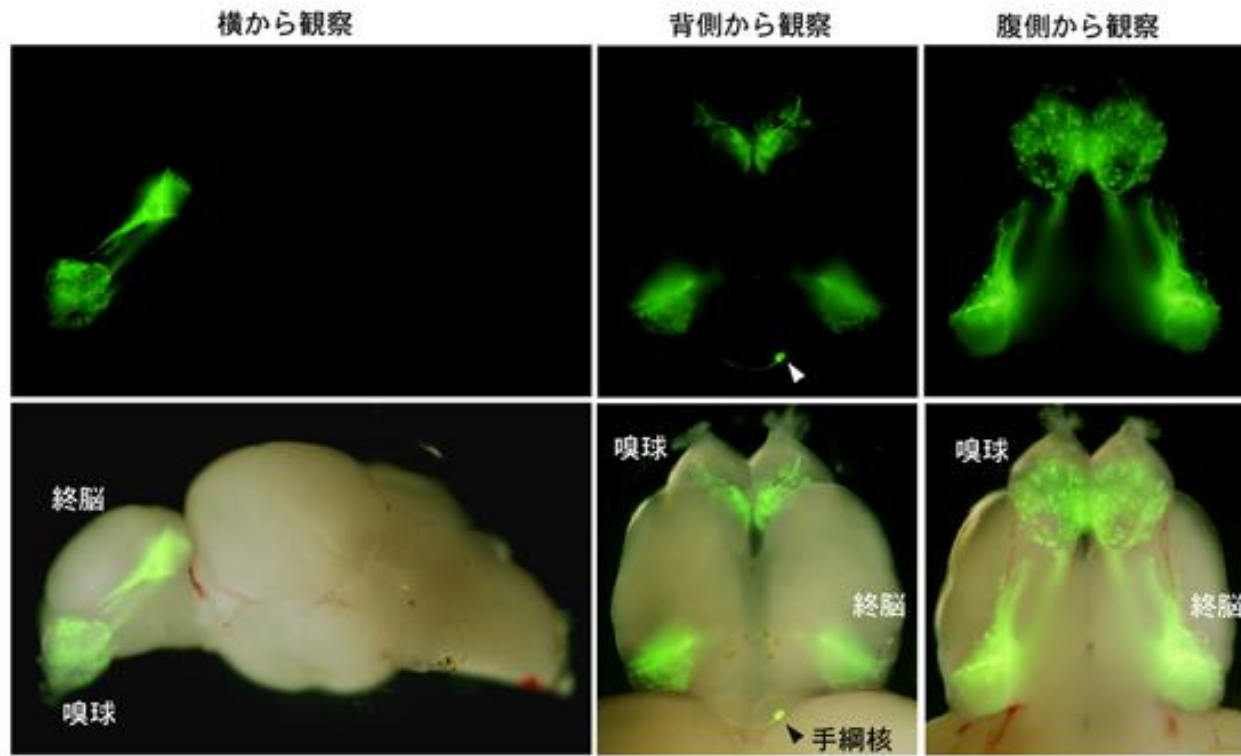
Olfactory stimulation study design:
The stimulation was administered via an aerosol facial mask in which for the OS condition the ampoule contained a solution of 1.5 ml 100 % **vanillin** and 5 ml saline (0.9 % NaCl) and for the NS condition contained only saline solution without the vanillin.





The results of this study suggest that brain metabolism differs between HC and MCS subjects during OS, suggesting that MCS subjects process odours differently from HC subjects. In particular, cortical odour processing in MCS subjects is characterized by deactivation that mainly involves the frontal cortex and by active recruitment of the left inferior temporal gyrus. ^{18}F -FDG PET/CT may be a useful imaging modality for investigating variations in brain activity during olfactory tasks.

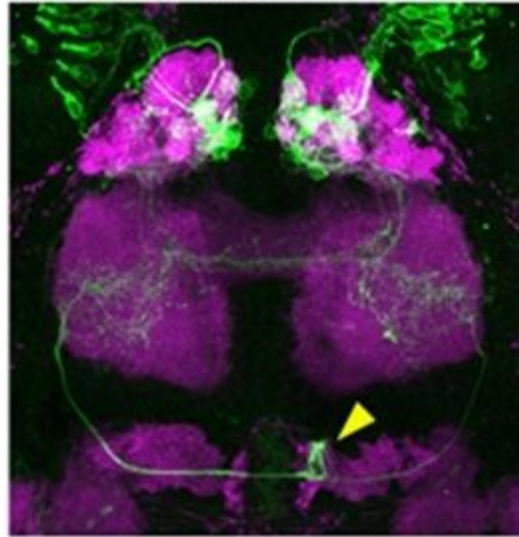
嗅覚中枢から、感情を調節する神経核につながる左右非対称な回路を発見



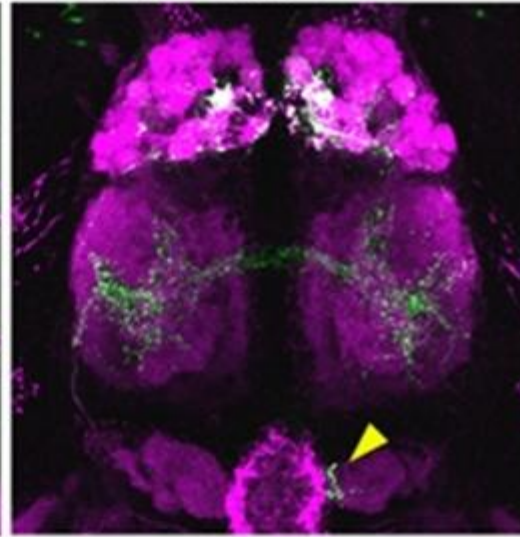
脳科学総合研究センター シナプス分子機構研究チーム
吉原 良浩ら

Journal of Neuroscience, 2009

膜局在型GFP

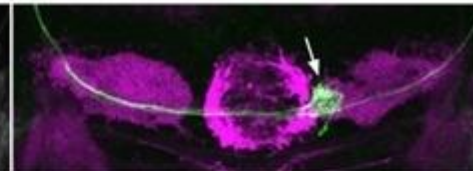
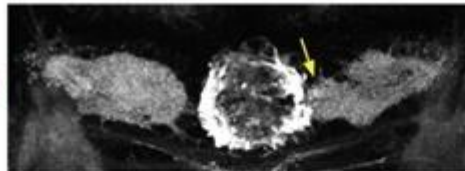


シナプス局在型GFP

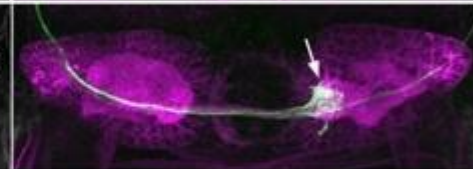
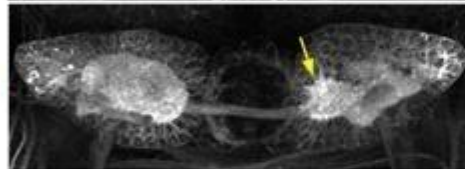


GFP

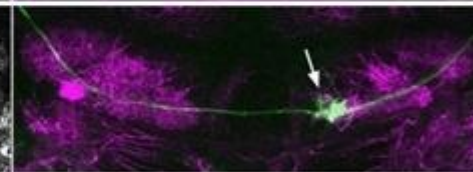
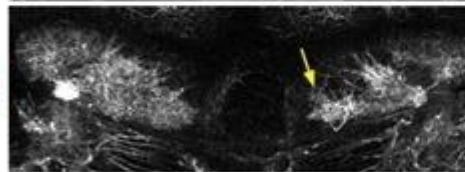
SV2



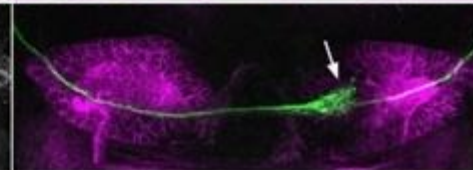
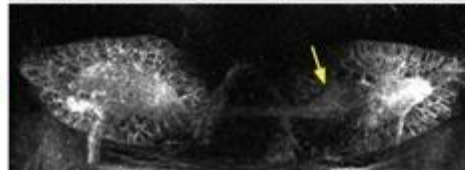
Go

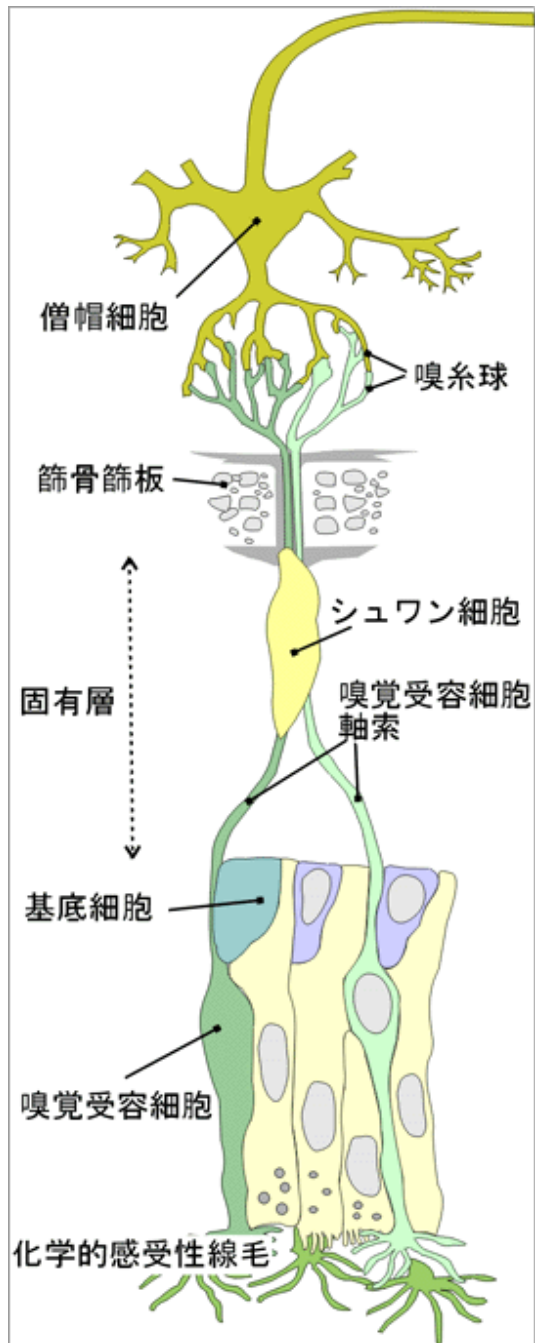


MAP2



OCAM



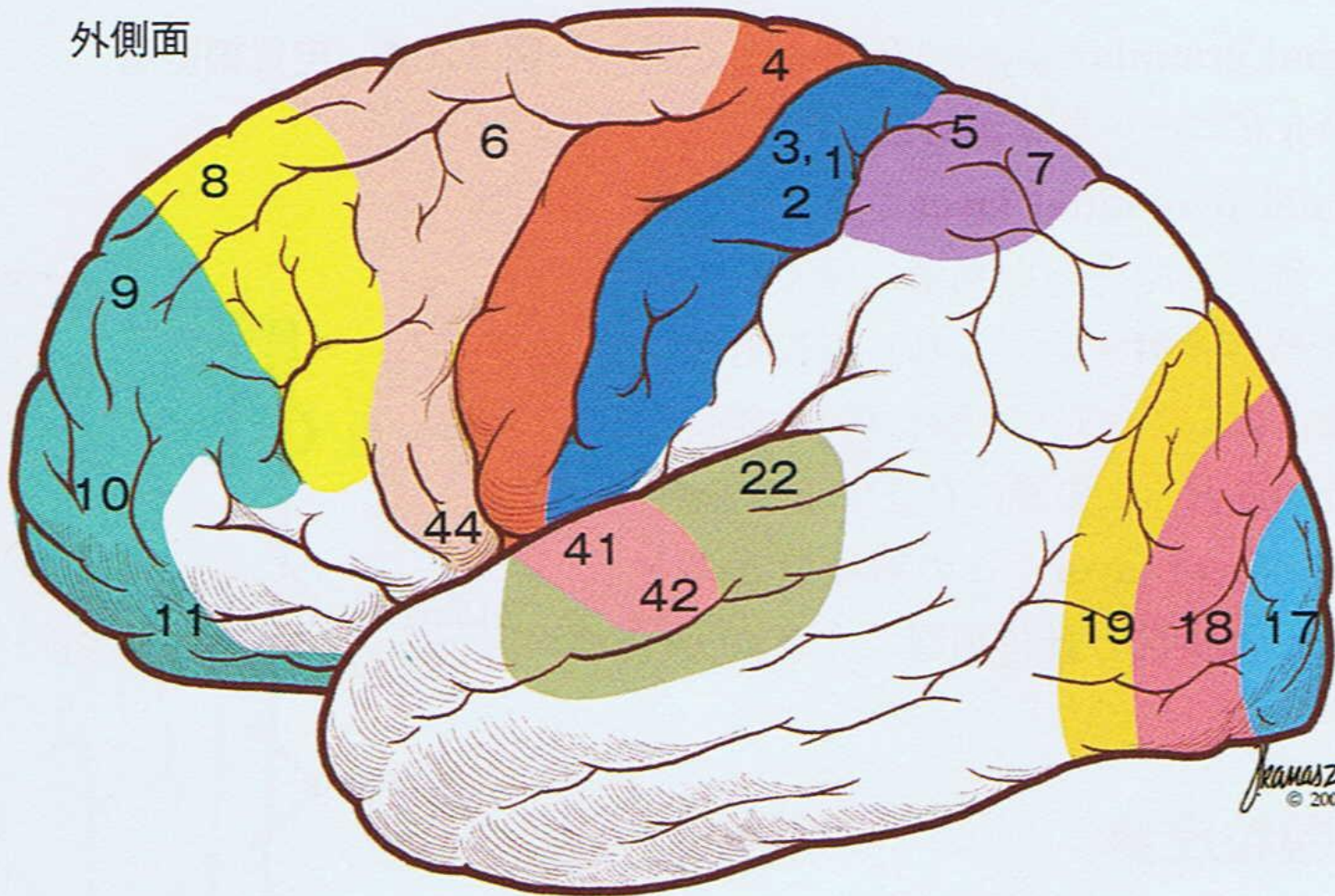


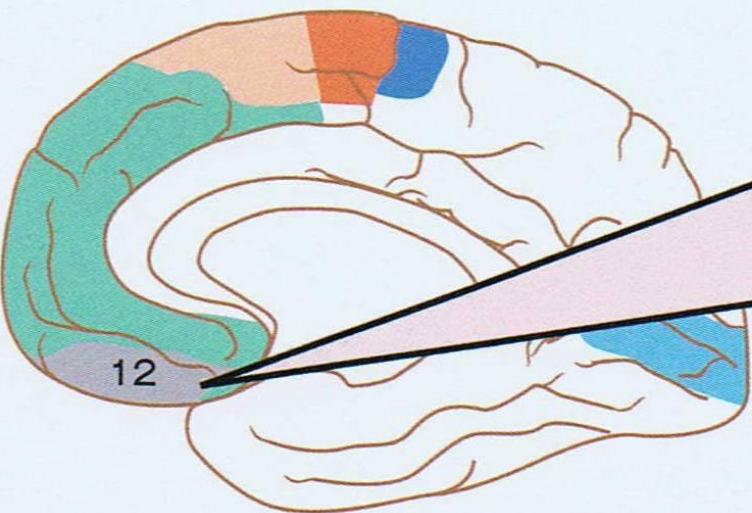
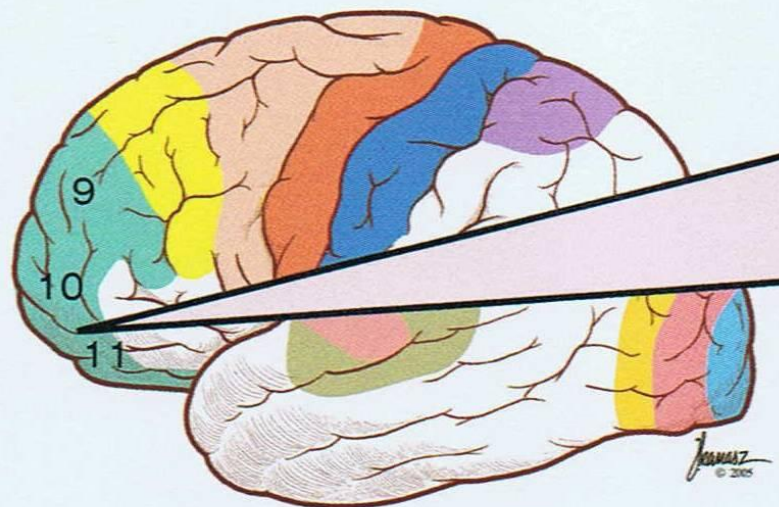
ある一群の僧帽細胞は、神経線維を左右の終脳に対称に投射するとともに、右の手綱核だけに投射することが発見された。

手綱核は、喜び・恐怖などの感情(情動)に深くかかわるとされている脳の部位であり、嗅球と手綱核を直接結ぶ神経接続の存在が初めて明らかにされた。

匂いによって呼び起こされる情動のメカニズムを解明する糸口であり、発見した神経回路が左右非対称であることは、動物行動の非対称性の理解にも大きく貢献するものと期待されている。

外側面





部位

- ブロードマン 9 野, 10 野, 11 野, 12 野

機能

- 行動の情動的側面
- 性格
- 判断
- 予測
- 行為の知的, 感情的側面

求心線維

- 頭頂葉, 側頭葉, 後頭葉からの感覚情報
- 基底核
- 視床背内側核

欠損症状

- 性格, 判断, 予測, 知的, 感情の障害

MCSに関連して新しく 注目される因子

TRP channelsとの関連

TRP Channels

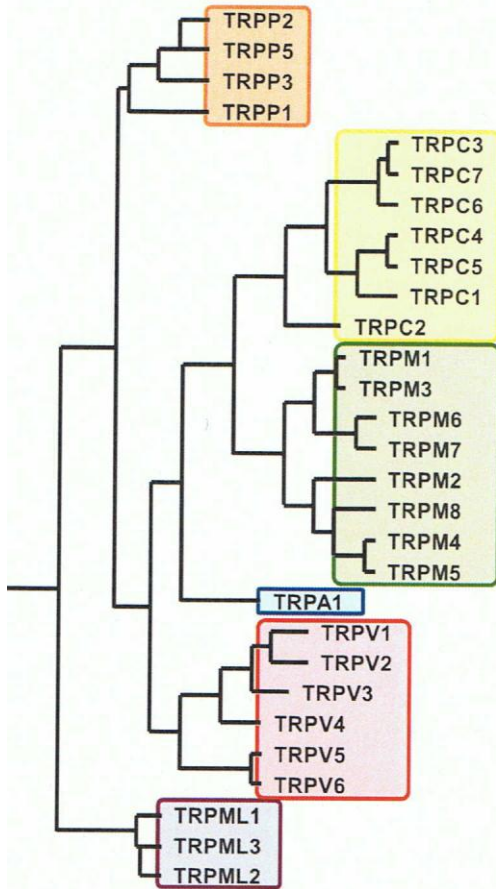
(Transient Receptor Potential)

神経系に発現するTRP Channelsが免疫系・皮膚粘膜にも存在し、様々な生体反応に関与する可能性が示されている。

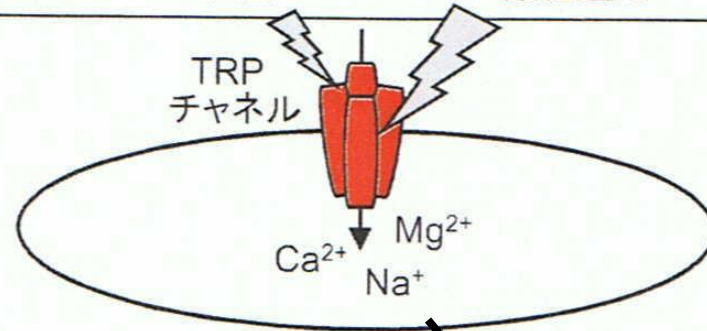
- ・末梢感覚神経に発現する温度/痛覚受容体**
- ・受容体活性型カルシウムチャネル**
- ・化学物質の受容にも関与**
- ・多くのサブファミリーを持つ**

TRP Channels

TRPチャネルの進化系統樹



“センサー”タンパク質としての機能

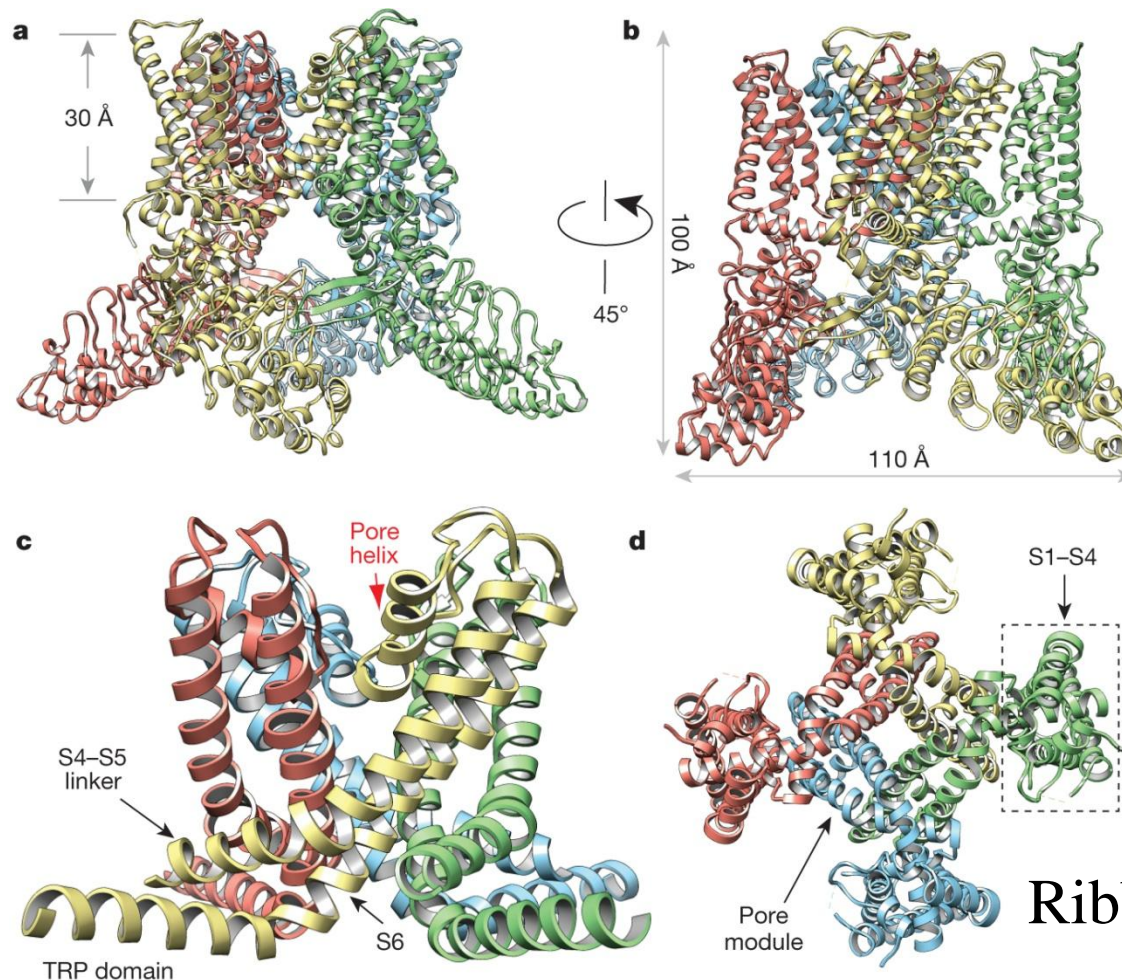


SP

TRP Channels

名 称	分 類	有効刺激
TRPV1	熱刺激受容体	カプサイシン
TRPV3	温刺激受容体	テルペン類 VOC
TRPM8	涼刺激受容体	メントール
TRPA1	冷刺激受容体	アルデヒド類 イソシアネート

TRPV1 and VGICs share similar four-fold symmetric architecture.



Ribbon diagram

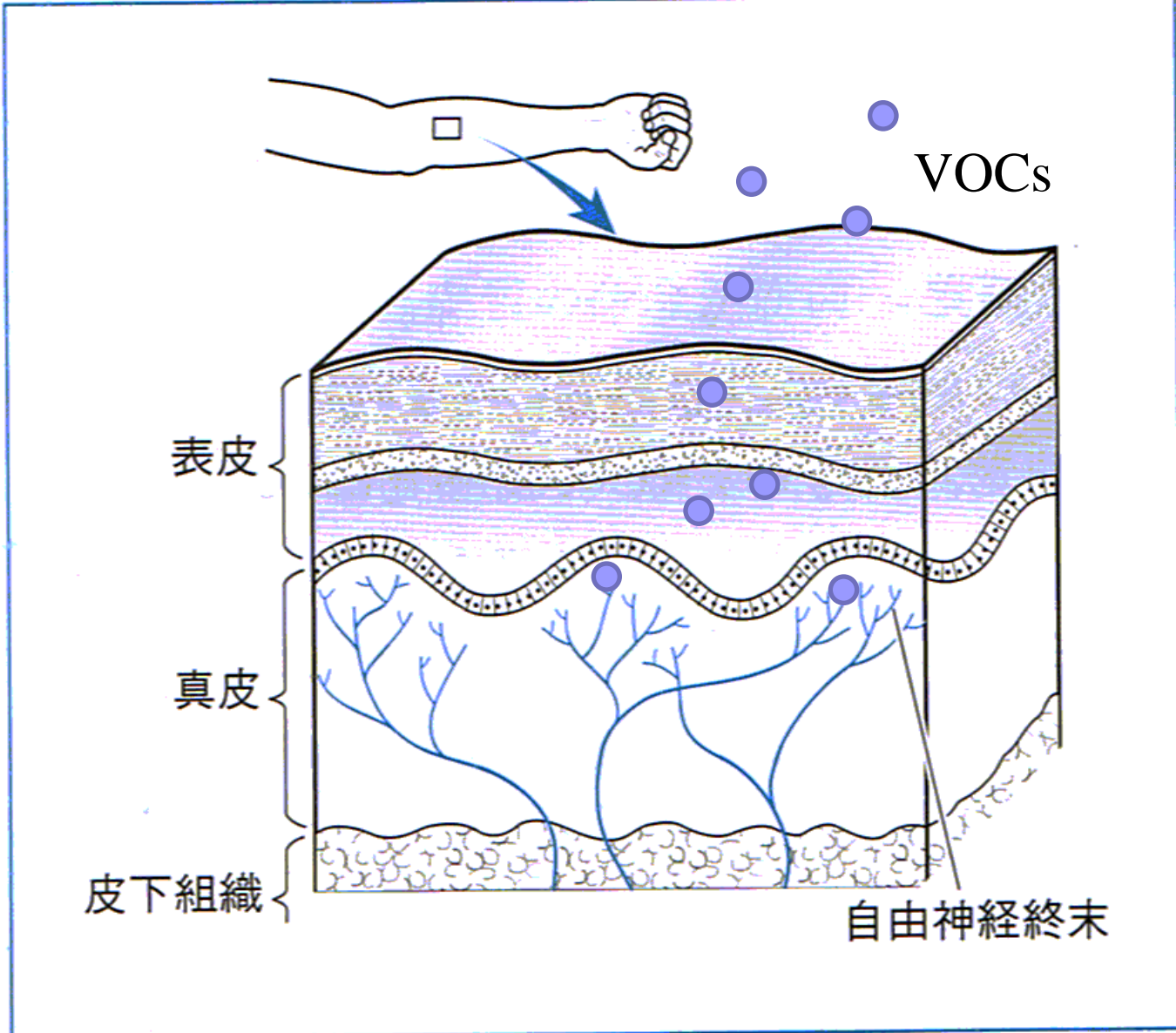
M Liao *et al.* *Nature* **504**, 107-112 (2013)

doi:10.1038/nature12822

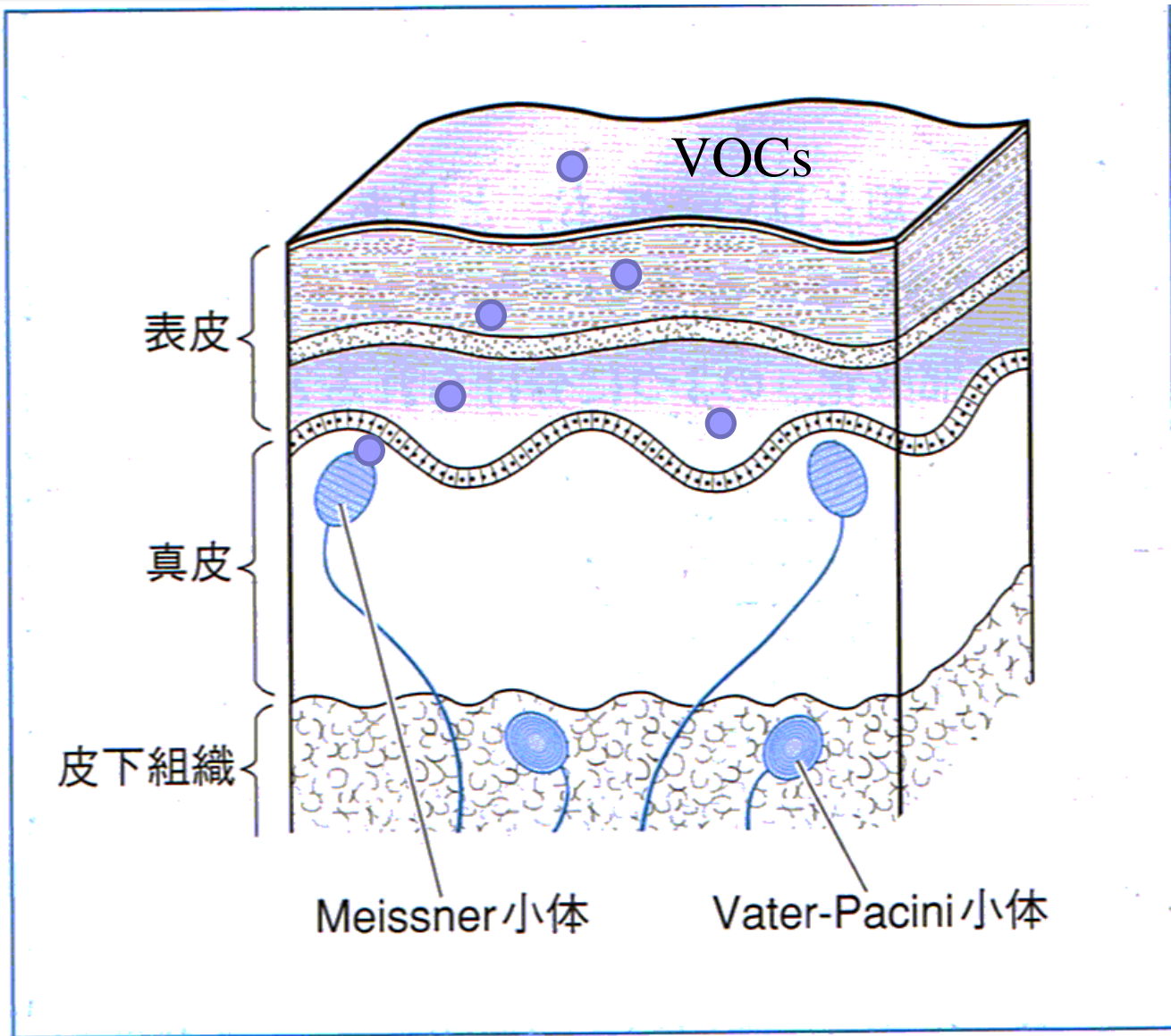
2018/7/23

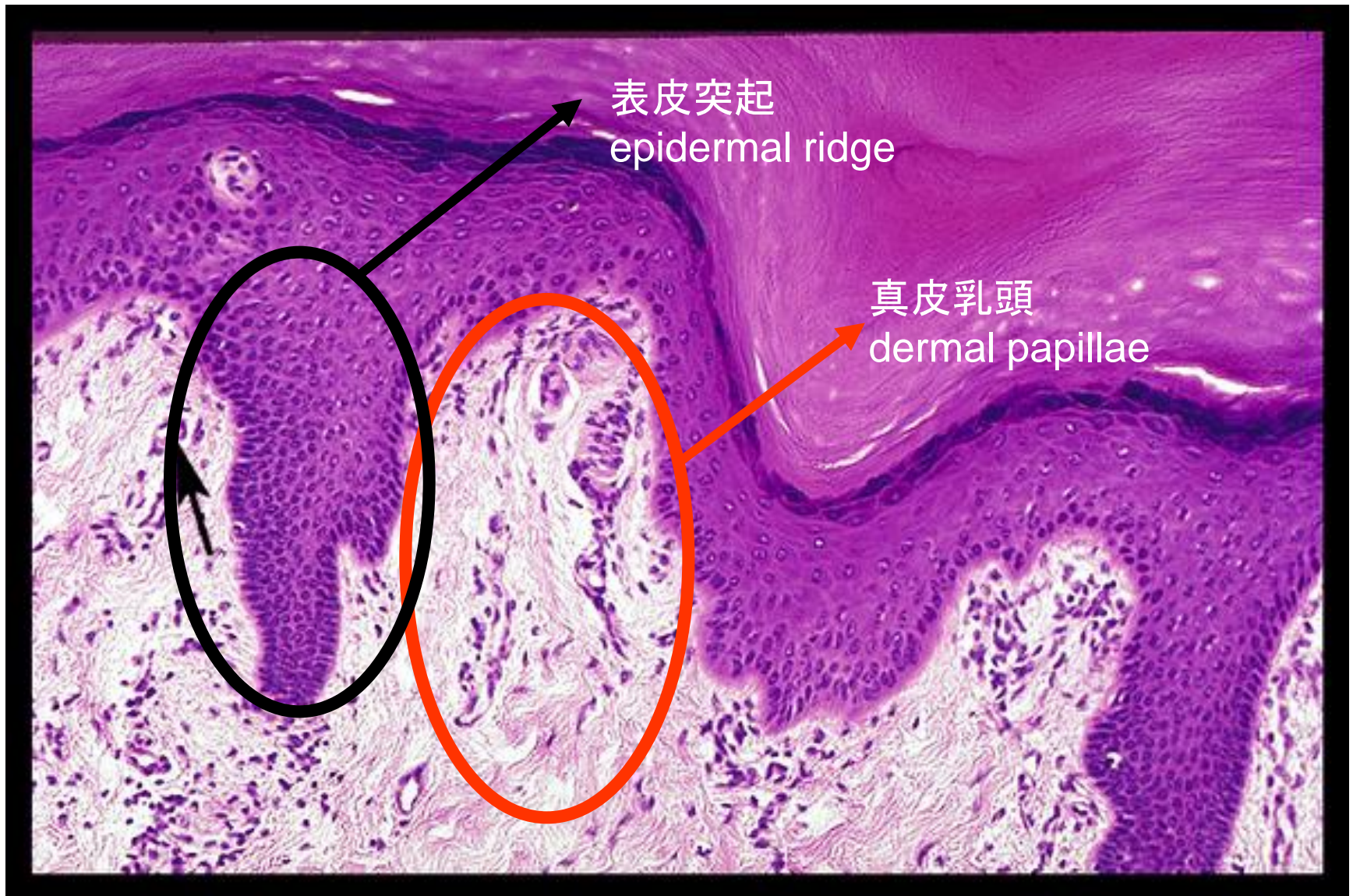
nature

表在感覺



深部感覺





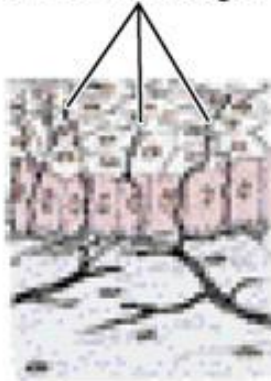
表皮突起
epidermal ridge

真皮乳頭
dermal papillae

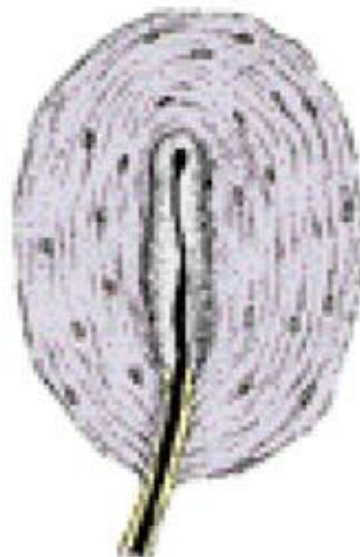
自由神経終末

表皮内に無髄線維
が進入している

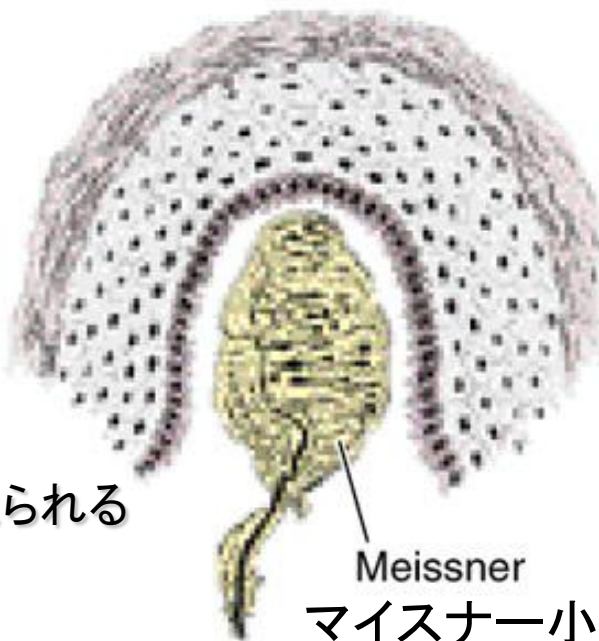
Free endings



Pacinian ファーター・パチニ小体



皮下組織に見られる



真皮乳頭内に見られる

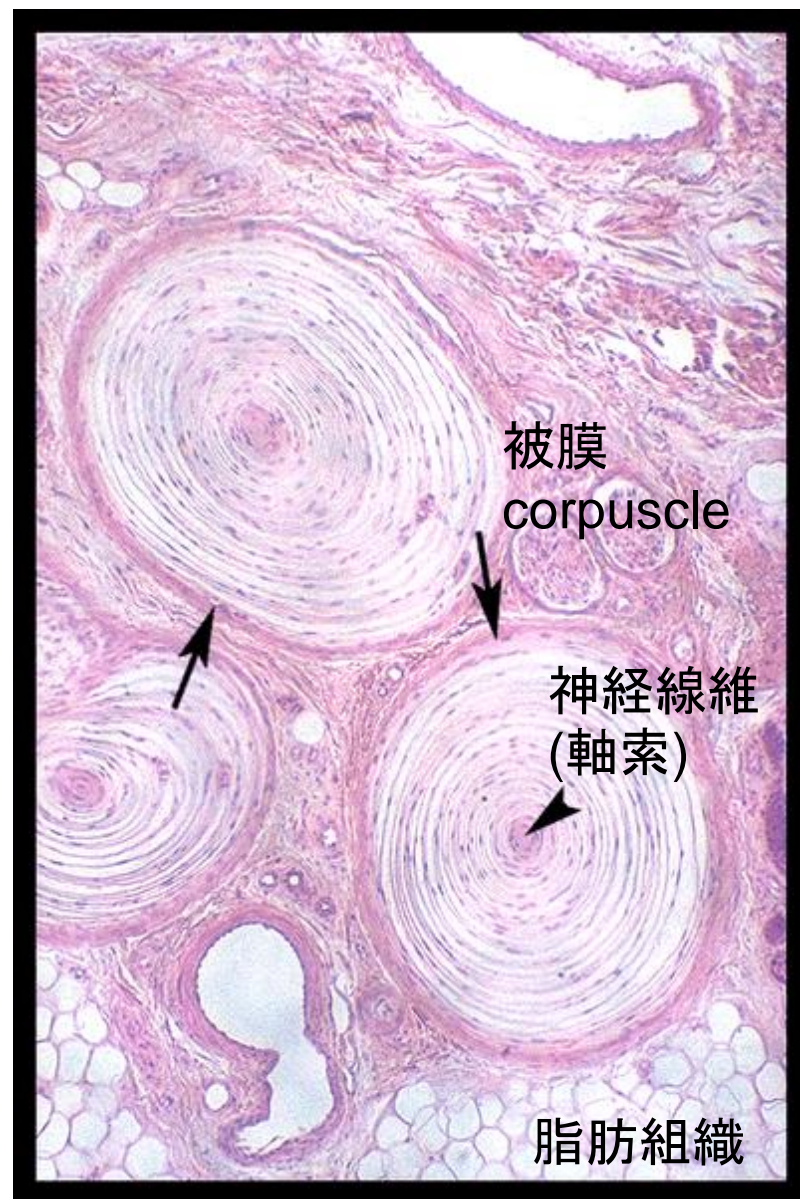
Meissner
マイスナー小体

Krause クラウゼ小体



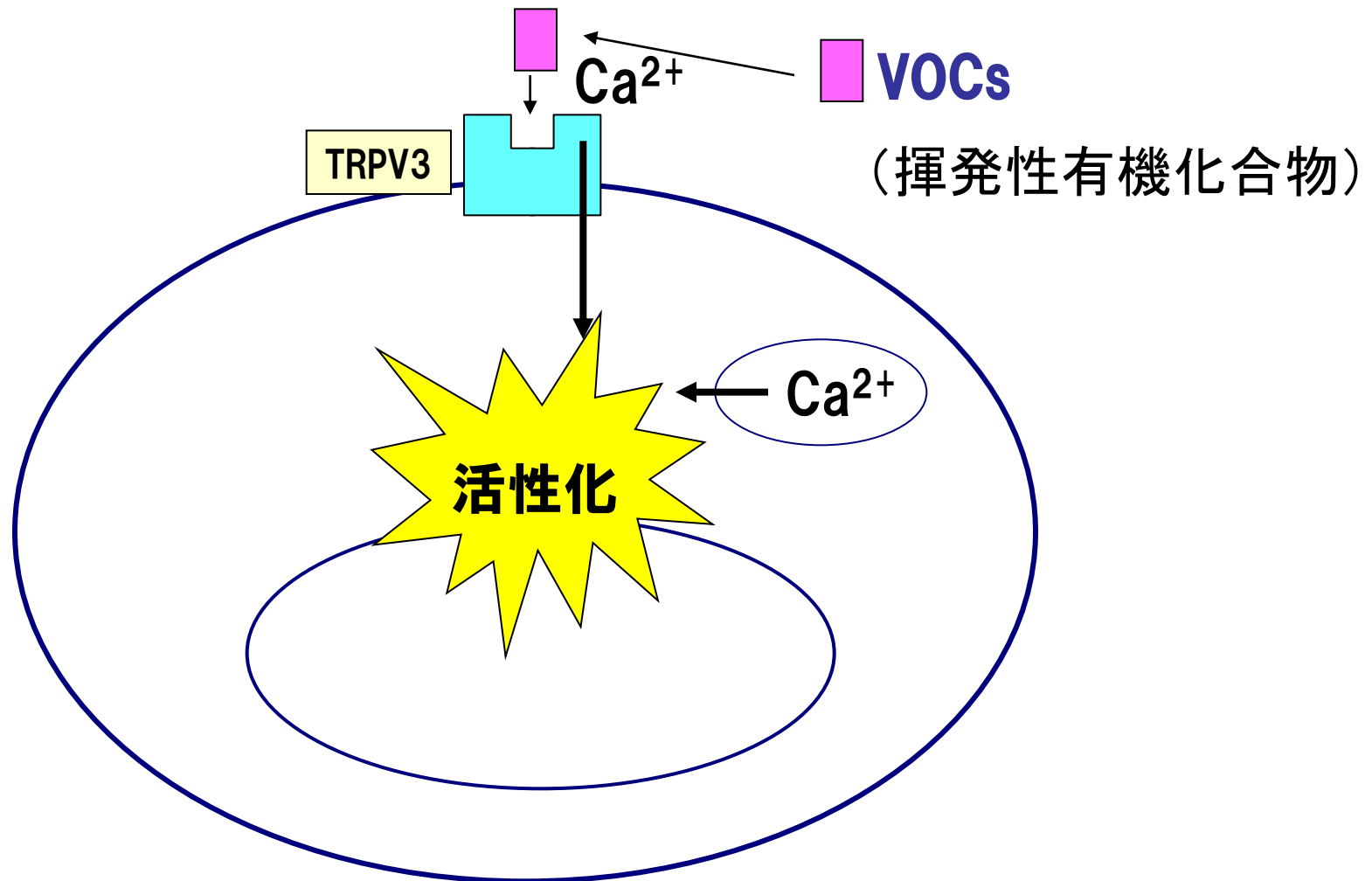


マイスナー小体(真皮乳頭)

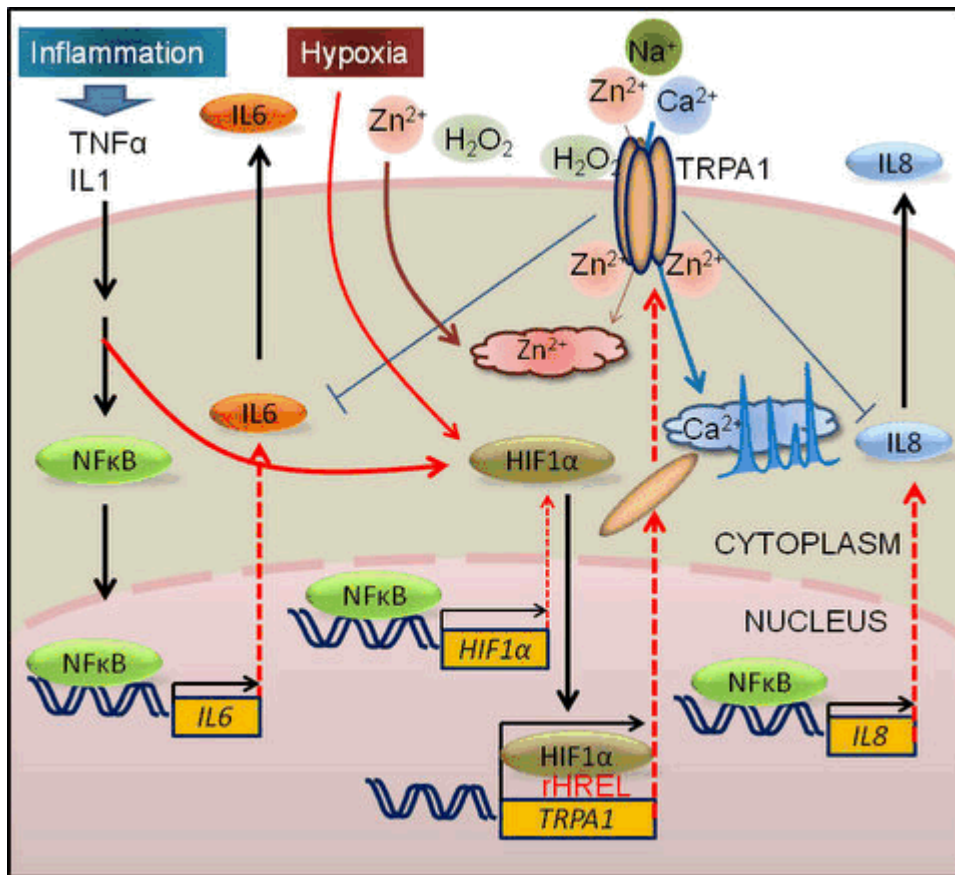


ファーター・パチニ小体(皮下組織)

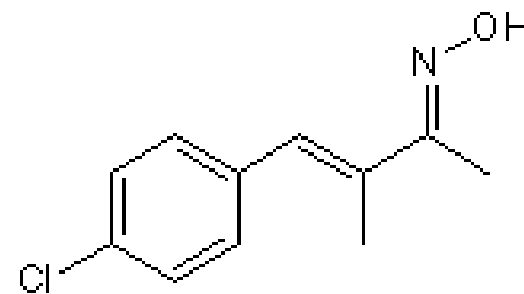
TRPV3を介した侵害性VOCsの作用機序



気道過敏と同じメカニズムと考えられる→理解への一歩

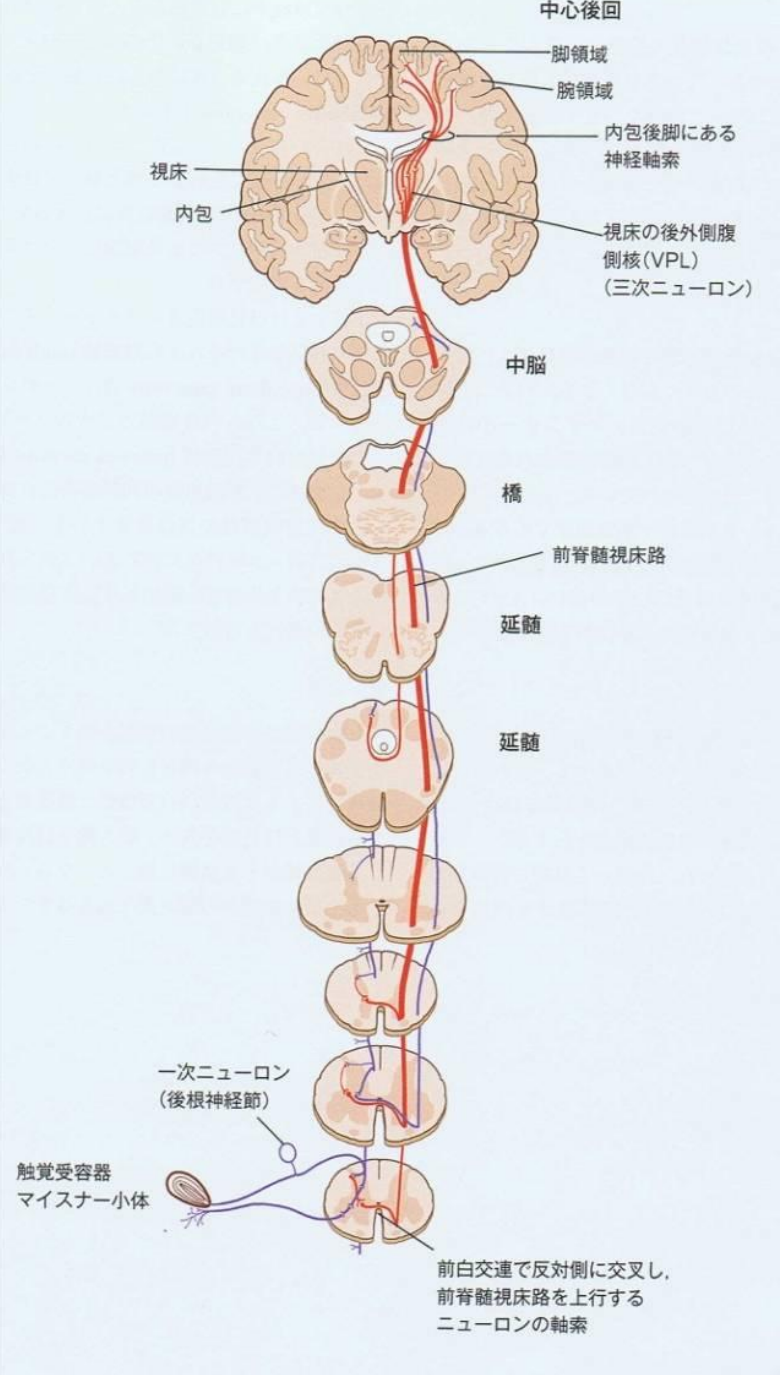
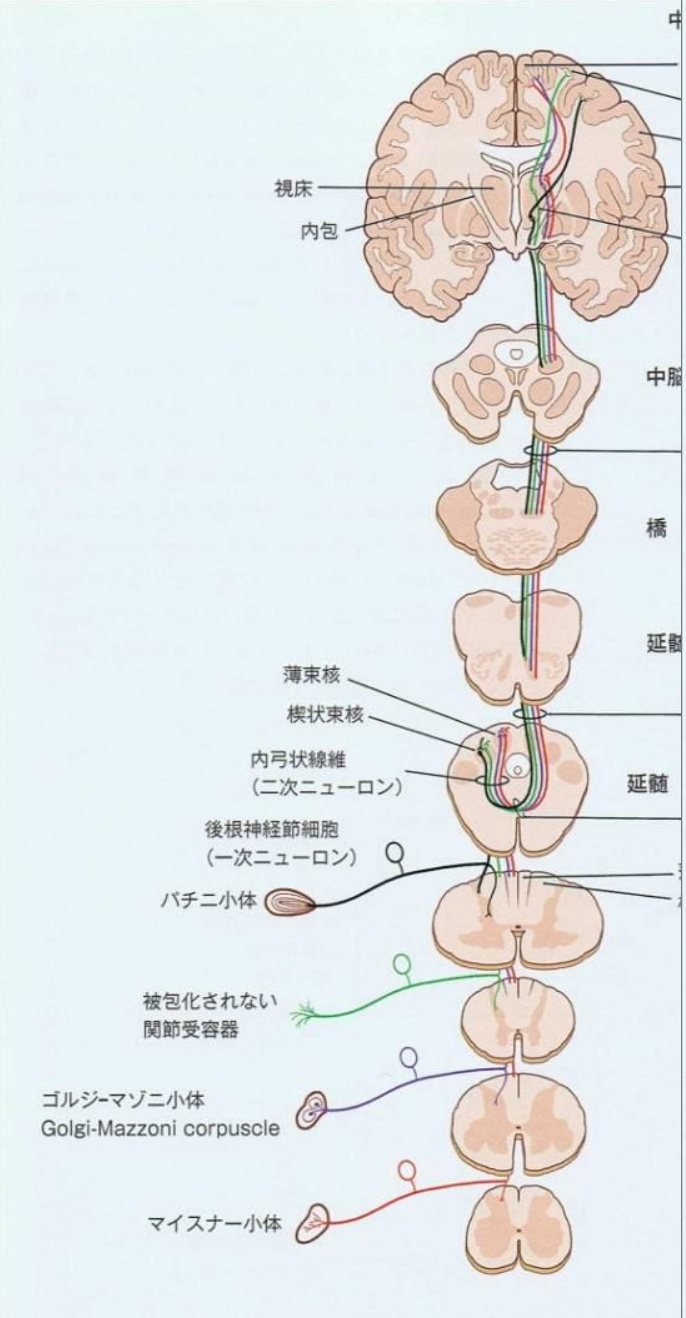


Antagonist



AP 18 (4-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-3-buten-2-one oxime)

Makoto Ihara, Shin Hamamoto, Yohei Miyanoiri, Mitsuhiro Takeda, Masatsune Kainosho, Isamu Yabe, Nobuyuki Uozumi, and Atsuko Yamashita. "Molecular bases of multimodal regulation of a fungal transient receptor potential (TRP) channel". *Journal of Biological Chemistry*, 2013, doi:10.1074/jbc.M112.434795



研究分担・協力機関

- ・北里大学 北里研究所病院
- ・北里大学医学部衛生学
- ・京都大学大学院工学研究科都市環境工学専攻環境衛生学講座
- ・近畿大学医学部環境医学・行動科学教室
- ・千葉大学予防医学センター
- ・財団法人 ルイ・パストゥール医学研究所
- ・早稲田大学創造理工学部建築学科
- ・玉川大学 脳科学研究所
- ・昭和大学医学部衛生学講座
- ・横浜みなと赤十字病院 臨床アレルギーセンター
- ・国立病院機構盛岡病院
- ・旭川医科大学医学部
- ・医療法人社団医聖会百万遍クリニック
- ・そよ風クリニック
- ・東京都予防医学協会
- ・東海大学医学部分子生命科学

ご清聴ありがとうございました。