

論文目録

報告番号	甲医第578号	氏名	井崎 ゆみ子
------	---------	----	--------

論文

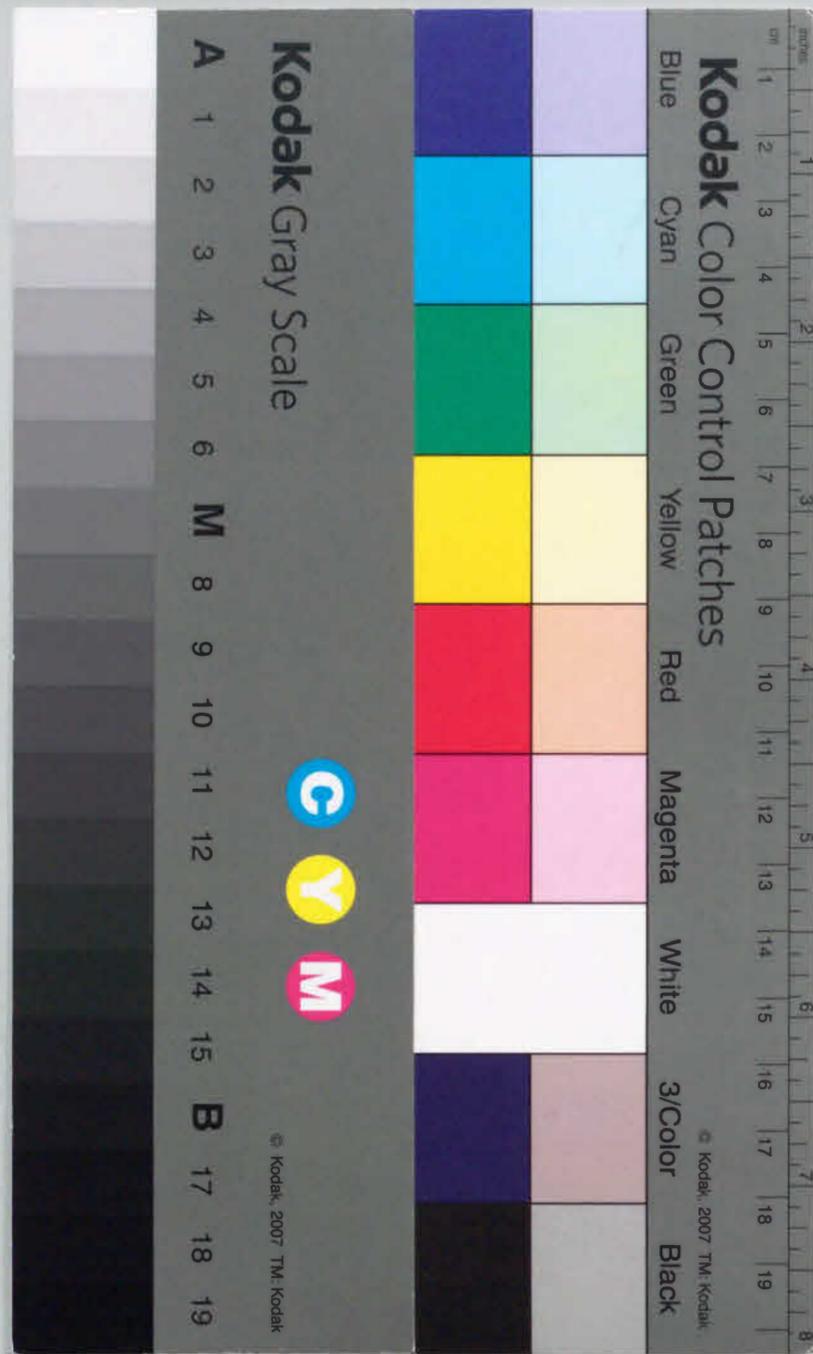
題目 VEP (視覚性誘発電位) および脳波へのラベンダーおよびペパーミントの匂いの効果

著者 井崎 ゆみ子, 木ノ桐三知子, 三木佐知子, 山西一成, 生田琢己

平成9年10月25日発行 四国医学雑誌第53巻第5号161~169ページに発表済

参考論文

1. 脳出血によりヘミパリスムと性格変化を呈した1症例  
平成8年4月15日発行 九州神経精神医学第42巻第1号36~41ページに発表済
2. AEP (聴覚性誘発電位) および脳波へのラベンダーおよびペパーミントの匂いの効果  
平成9年2月25日発行 四国医学雑誌第53巻第1号61~74ページに発表済
3. 自殺を企図したNoonan症候群の2症例  
平成9年4月15日発行 九州神経精神医学第43巻第1号8~13ページに発表済
4. Angelman症候群の1成人例  
平成9年4月19日発行 精神科治療学第12巻第4号401~405ページに発表済
5. SEP (体性感覚誘発電位) および脳波へのラベンダーおよびペパーミントの匂いの効果  
平成9年12月25日発行 四国医学雑誌第53巻第6号248~257ページに発表済



題目 VEP (視覚性誘発電位) および脳波へのラベンダーおよびペパーミントの匂いの効果

著者 井崎ゆみ子, 木ノ桐三知子, 三木佐知子, 山西一成, 生田琢己

平成9年10月25日発行 四国医学雑誌 第53巻第5号 161~169ページに発表済

#### 内容要旨

匂いの情報は嗅覚伝導路を通じて大脳辺縁系, 視床下部に輸入され, 本能的行動や感情に影響を与える。近年, 匂いの脳機能に及ぼす影響については, 脳波, 事象関連電位, PET などによる研究がある。しかし, 匂いの大脳誘発電位へ及ぼす効果についての研究は当教室の聴覚性誘発電位 (AEP) による研究しかない。本研究では健常成人男性15名を対象として, ラベンダーおよびペパーミントの匂いを含む空気を吸入させ, 視覚性誘発電位 (VEP) を含む脳波を, 単極誘導 (O1 → A1+2) および双極誘導 (O1 → Cz) から, 匂い刺激前, 刺激中および刺激後2回にわたって計4回記録し, 各VEP成分の潜時, 振幅および脳波パワー%について統計的に検討して以下の結果を得た。

1. ラベンダーの匂い刺激中から後にかけて, 両記録誘導で短潜時VEP成分P3, N3潜時が有意なものも含めて延長し, 長潜時成分では, P4~P7潜時で概ねすべての成分が有意に延長した。振幅は, 短~長潜時成分において有意な変化はすべて減少であった。本研究では70msecまでの短潜時成分を皮質下反応とし, それ以降を皮質視中枢における反応ととらえ, 前記の短~長潜時成分における潜時延長, 振幅減少から, ラベンダーの匂い刺激により視床 (外側膝状体) から後頭葉および広範囲の皮質視中枢での興奮伝達が抑制されたものと理解した。脳波パワー%では, 匂い刺激中には $\alpha 2$ 波帯域では増加したが, 刺激後は $\theta$ 波帯域では有意に増加した。すなわちラベンダーの匂い刺激は脳波上, 緊張抑制効果を示した後時間経過とともに鎮静催眠効果を示したものと考えられた。

2. ペパーミントの匂い刺激中から後にかけて, 両記録誘導で短潜時VEP成分潜時には有意な変化がなく, 長潜時成分ではP5潜時が有意に延長し, 振幅は短~長潜時成分において有意に減少した。このことから, ペパーミントの匂い刺激もラベンダーの匂いと同様に潜時延長, 振幅減少を示しVEPに対して抑制的に作用したが, 有意な変化をきたした成分が少なく, 短潜時成分潜時に有意な変化がないことから, その作用は弱く, 皮質下における視覚神経伝達にはほとんど影響を及ぼさないものと理解した。脳波パワー%では, 匂い刺激中に $\alpha 2$ 波帯域では有意な減少,  $\beta 2$ 波帯域では有意な増加, および $\delta$ 波帯域では有意でない増加を認め, これらの変化は刺激後は消失したが, 匂い刺激中の変化は, 抗うつ薬の示す脳波変化のパターンに該当することから, ペパーミントの匂いが抗うつ薬に類似した作用をもつ可能性が示された。

3. 本研究での匂いによるVEPへの影響は, 皮質下では嗅覚系から視床網様核を介して外側膝状体での神経伝達に作用を及ぼしたものと理解した。ラベンダーおよびペパー

ミントの匂いのVEPへの抑制作用は, その強さおよび作用部位は異なるが, いずれも外側膝状体および皮質視中枢の抑制性神経伝達物質GABAを介する抑制作用によるものとして理解できた。

③

VEP (視覚性誘発電位) および脳波へのラベンダーおよびペパーミントの  
匂いの効果

井崎 ゆみ子, 木ノ桐 三知子, 三木 佐知子, 山西 一成,  
生田 琢己

徳島大学医学部神経精神医学教室 (主任: 生田琢己教授)

(平成9年7月28日受付)

*The effect of odors of lavender and peppermint on the human VEP (Visual Evoked  
Potential) and EEG*

*Yumiko Izaki, Michiko Kinogiri, Sachiko Miki, Kazunari Yamanishi and Takumi Ikuta*

*Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima*

*(Director : Prof. Takumi Ikuta)*

## 原 著

## VEP (視覚性誘発電位) および脳波へのラベンダーおよびペパーミントの匂いの効果

井 崎 ゆみ子, 木ノ桐 三知子, 三 木 佐知子, 山 西 一 成, 生 田 琢 己

徳島大学医学部神経精神医学教室 (主任: 生田琢己教授)

(平成9年7月28日受付)

健康成人男性15名を対象とし, ラベンダーおよびペパーミントの匂い刺激が VEP (視覚性誘発電位) と脳波に及ぼす影響を研究した。VEP を含む脳波を経時的に匂い刺激前, 刺激中, 刺激後15分, 30分から記録し, 結果を統計的に検討して以下の結果を得た。

- 1 ラベンダーの匂い刺激中, VEP は, 短~長潜時成分において有意に潜時延長, 振幅減少し, 脳波は,  $\alpha 2$  波が増加し, 刺激後有意に  $\theta$  波が増加した。
- 2 ペパーミントの匂い刺激中, VEP は, 長潜時成分では有意に潜時延長, 振幅減少し, 短潜時成分では有意に振幅減少した。脳波は有意な  $\alpha 2$  波の減少と  $\beta 2$  波,  $\delta$  波の増加を示した。
- 3 これらのことからラベンダーの匂い刺激は, 外側膝状体から視覚皮質に対して抑制を呈し, 緊張抑制や鎮静催眠作用を, ペパーミントの匂い刺激は皮質下での抑制作用をほとんど示さず, 弱い中枢抑制作用と thymoleptic 作用をもつ可能性が示唆され, 作用機序としては GABA の関与が推測された。

匂いの情報は嗅覚伝導路を通じて大脳辺縁系, 視床下部に入力され, 本能的行動や感情に影響を与える<sup>1)</sup>。近年, 匂いが脳機能に及ぼす影響については, 脳波<sup>2-11)</sup>, 事象関連電位<sup>6,7,12)</sup>, PET (positron emission tomography)<sup>8,12)</sup> などによる研究がある。しかし, 匂いが大脳誘発電位へ及ぼす効果についての研究は AEP (聴覚性誘発電位) による研究<sup>13)</sup> しかない。本研究では当教室の組織的な大脳誘発電位研究の一環として, アロマテラピーでは鎮静作用をもつといわれるラベンダーと神経強壮作用をもつといわれるペパーミント<sup>14)</sup> の匂い刺激が, 長潜時成分を含む VEP (視覚性誘発電位) 及び脳波に

与える効果について検討した。

## 研究対象および方法

## 1 研究対象

VEP における性別<sup>15)</sup> および精神疾患<sup>16,17)</sup> の影響を避けるために, 健康成人男性を対象とした。被験者にはあらかじめ本研究について十分な説明を行い同意を得た。

被験者は22~39歳 (平均29.1±4.8歳) の健康成人男性15名であり, 全員について, ラベンダーおよびペパーミントの匂いによる VEP 及び脳波の変化を調べた。全員向精神薬の使用者ではなく, 正常脳波で, 嗅覚機能に異常はなかった。

## 2 研究方法

## 2・1 匂いの呈示方法

それぞれ約84 l の室内空気を詰めたポリエチレンの袋の中で, ラベンダーおよびペパーミントの天然植物精油のそれぞれ0.016ml 及び0.013ml を電熱板上に滴下し拡散させたものを試料とした。この袋を一方通行弁のついたマスクに接続し, マスクで被験者の口および鼻を覆って密着させ, 鼻で呼吸をするよう指示して前記試料を10分間吸引させた。呼気は袋内には戻さず tube で誘導して室外に排気した。各被験者につきラベンダーとペパーミントによる実験 session の間に数日以上の間隔をおき, ペパーミント, ラベンダーの順に施行した。

## 2・2 匂いに対する評価

匂いの強さを, 「無臭」から「耐えられないほど強い匂い」まで6段階で実験終了後に各被験者に評価させた。また, 匂いの快・不快度についても「極端に快」から「極端に不快」まで9段階で, 同様に評価させた<sup>18)</sup>。

## 2・3 VEP および脳波の記録方法

各被験者の頭皮上に10-20国際電極法に準拠して記録電極を装着したあと, 24~25℃に保たれた shield room

中の記録用椅子を倒して仰臥させ、静臥閉眼状態で VEP を含む脳波を記録しながら、同時に被験者の意識状態を脳波で監視した。遮音した Retinograph MSP-2R (日本光電、以下特記なければ同じ) の XENON 管から、0.6joules の energy の単発閃光を、被験者の閉眼した両眼瞼上30cm の距離から照射した。閃光刺激の 1 sec 後に音刺激が、その 2 sec 後に弱い右正中神経電気刺激が与えられ、さらに 2 sec 後に次の閃光刺激が与えられる刺激のサイクルを繰り返して、被験者の覚醒水準を一定に保つようにした。VEP の記録誘導は、当教室で用いている第 2 誘導 (O1→A1+2) および第 5 誘導 (O1→Cz) <sup>19</sup> を用いた。VEP を含む脳波は、両記録誘導から誘導され、前置増幅器 AB-622M を用い、時定数 0.1sec, 高域 filter 100Hz で、hum 除去機構を作動させず増幅され、光刺激と同期する trigger pulse とともに Data Recorder (TEAC RX-50L) で録磁した。

VEP を含む脳波の記録は、匂い刺激前、匂い刺激中、匂い刺激後 15 分、及び 30 分から 10 分間にわたって計 4 回、約 1 時間で記録された。

2.4 データ処理方法

2.4.1 VEP のデータ処理方法

前記 Data Recorder により録磁された VEP を含む脳波と光刺激の trigger pulse とを、筋電図などの artifact を視察により除去して再生しながら、加算平均装置 (ATAC-210, 1024address×2<sup>20</sup>bit) で、解析時間 1024msec にて 100 回加算平均して個々の VEP を記録し、Computer (PANAFACOM U-1100) によって floppy disk に録磁し、さらに Computer で data 処理した。個々の VEP 波形はすべて、記録機器系の状態を含む脳外の諸条件による基線の偏りや傾斜を最小二乗法により基線からの各瞬時値の 2 乗和が最小になるように修正した。

2.4.2

(1) 群平均 VEP の検討

両記録誘導別に、各記録時間ごとに、全 15 被験者の VEP 波形を総加算平均した群平均 VEP (Group Mean VEP) を求め、CRT (cathode-ray tube) 上で健康成人男性 100 名の composite VEP<sup>13)</sup> と重ねて表示し、視察により P1~8, N1~8 の成分を特定し、その潜時および振幅の変化を検討した。

(2) 各被験者の VEP の検討

CRT 画面上にて各被験者の VEP を各記録誘導別、各記録時間別に対応する記録時間の群平均 VEP を基準として重ねて表示し、各被験者の VEP の各成分を視察に

より特定した。また、各被験者の各記録 session について、両記録誘導別に、各記録時間における匂い刺激前値と匂い刺激中および匂い刺激後の各記録時間の計測値の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また、匂い刺激中および後の刺激前の計測値に対する比 (%) の平均を求めた。

2.4.3 脳波のデータ処理方法

各記録 session の各記録時間において、両記録誘導から磁気 tape に録磁された脳波を、A/D 変換し FFT (高速フーリエ変換) 法を用いてサンプリングレート 128Hz, 512point で各 4 秒間の 8 エポック (32 秒) について 0.25Hz 刻みに周波数解析を行い、絶対パワー値を算出した (Dell 333s/L)。周波数帯域は 2.0Hz から 30.0 Hz までを分割して  $\delta$  (2.0~3.75Hz),  $\theta$  (4.0~7.75Hz),  $\alpha 1$  (8.0~9.75Hz),  $\alpha 2$  (10.0~12.75Hz),  $\beta 1$  (13.0~19.75Hz),  $\beta 2$  (20.0~30.0Hz) の 6 帯域ごとにパワー百分率を求めた。そして、匂い前パワー % の平均と匂い中、匂い後の各記録時間のパワー % の平均の差を Wilcoxon signed-ranks test によって検定した。また、各周波数帯域の匂い前、匂い後の各記録時間のパワー % 平均の匂い前パワー % 平均に対する比を求めた。

2.4.4 VEP と脳波パワー % との相関

VEP 各成分の平均潜時及び頂点間平均振幅と脳波の各周波数別パワー % との相関係数を求めて検定した。

研究結果

1 匂いに対する評価

6 段階匂い強度表示法でラベンダーとペパーミントの匂いについてそれぞれ各被験者に匂いの強度について評価させたところ、いずれの匂いも 15 名中 14 名の被験者が 2 の「何のおいかわかる、らくに感じる弱い匂い」から 3 の「明らかに感じる匂い」を選んだ。それで、各被験者が感じたラベンダーとペパーミントの匂いの強度に大きな隔たりはなかったものと判断された。9 段階法で快・不快度について評価させた結果、ラベンダーでは +1 の「やや快」から +2 の「快」と答えた者が 14 名であったのに対して、ペパーミントでは 10 名であり、ラベンダーの匂いのほうが快であると感じた被験者がやや多かったが、各被験者が感じたラベンダーとペパーミントの匂いの快・不快度に大きな隔たりはなかった。また、いずれの匂いについても不快と感じた被験者はいなかった (表 1, 表 2)。

2 群平均 VEP

第 2 誘導から記録された群平均 VEP は、著明な N3, P4~6, N7 を、第 5 誘導から記録された群平均 VEP は著明な N3, P4~5, N5 を含むいずれも概ね 3 相性の輪郭を呈し、P1~P8, N1~N8 の成分が特定された (図 1)。

ラベンダーでは、匂い刺激中に両誘導ともに N3 潜時が延長し、匂い刺激後に回復した。第 5 誘導では P5 以後の各成分潜時で匂い刺激中から後にかけての延長がみられた。また、頂点間振幅は両記録誘導で、匂い刺激中から後 15 分にかけて概ね減少したが刺激後は回復傾向を示し、第 2 誘導で P4 は匂い刺激中から著明に陰性変位して刺激後回復し、P6 は刺激中著明な陽性変位を示した。

ペパーミントでは、第 2 誘導では、匂い刺激中に N4 潜時が著明に延長し刺激後に回復した。ほかは、各成分潜時において部分的に短縮及び延長が混在し一定の傾向を示さず、第 5 誘導では、匂い刺激中から後にかけて P4~N5 成分の潜時が延長し、頂点間振幅は減少したが、P6~P8 成分の頂点間振幅は増大した (図 1)。

3 各被験者の VEP の変化

匂い刺激前の各被験者の VEP は基本的には対応する記録誘導の匂い前群平均 VEP 波形に準じており、概ね P1~P8, N1~N8 の成分を特定することができた。

表 1 6 段階におい表示法

におい強度	においの強さの感じ	ラベンダー	ペパーミント
0	無臭	0 人	0 人
1	何のおいかわからないが、ややすかすかに何かを感じる強さ	1	1
2	何のおいかわかる、らくに感じる弱いにおい	5	6
3	明らかに感じるにおい	9	8
4	強いにおい	0	0
5	耐えられないほど強いにおい	0	0
		計 15 人	計 15 人

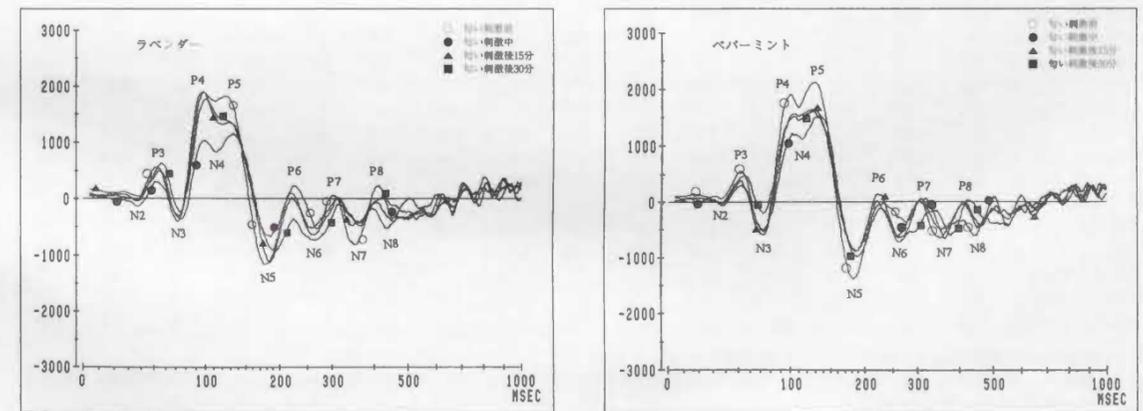
表 2 快・不快度

	ラベンダー	ペパーミント	
+4 極端に快	0 人	0 人	
+3 非常に快	0	0	
+2 快	8	6	
+1 やや快	6	4	
0 快でも不快でもない	1	5	
-1 やや不快	0	0	
-2 不快	0	0	
-3 非常に不快	0	0	
-4 極端に不快	0	0	
		計 15 人	計 15 人

3.1 各被験者の VEP の潜時の変化

ラベンダーによる匂い刺激中の 70msec 以内の短潜時成分では、第 2 誘導では有意な変化はなく第 5 誘導では、N3 潜時が有意に延長した。70msec 以降の長潜時成分では同じく匂い刺激中に、第 2 誘導では N5 潜時が有意に延長し、第 5 誘導では P4, N4, P5 潜時が有意に延

図 1 ラベンダー、ペパーミントの匂い刺激前、中、後の全 15 被験者の双極誘導群平均 VEP。



左はラベンダー右はペパーミント。縦軸は基線からの振幅 (50µV = 12800)。横軸 (時間軸) は対数目盛。

長し、いずれも15~30分後まで持続した。また匂い刺激中は有意に変化しなかったが匂い刺激後に、第2誘導ではN3~P5、第5誘導ではP3及びN5~P7潜時はじめて有意に延長した。

ペパーミントによる匂い刺激中、第2誘導では短長潜時成分のいずれも有意な変化はなく、第5誘導では、長潜時成分P5潜時が延長し匂い刺激後も持続した。第2

誘導のN4、第5誘導のN6、P8、N8潜時は匂い刺激後にはじめて延長した。ペパーミントでもラベンダーと同様に有意な変化はすべて延長であったが、ラベンダーと比較して有意な変化を呈した成分は少なく、延長の程度も小さかった(表3)。

3・2 各被験者の VEP の振幅の変化

ラベンダーによる匂い刺激中、第2誘導では頂点間振

表3 ラベンダーおよびペパーミントによる VEP 各成分潜時の変化

	ラベンダー								ペパーミント							
	第2誘導(O1→A1+2)				第5誘導(O1→CZ)				第2誘導(O1→A1+2)				第5誘導(O1→CZ)			
	BE	DU/BE	A15/BE	A30/BE	BE	DU/BE	A15/BE	A30/BE	BE	DU/BE	A15/BE	A30/BE	BE	DU/BE	A15/BE	A30/BE
P1	16.8	107	128	107	15.0	99	103	75	16.7			159	15.3	99	84	107
N1	23.0	107	98	119	22.0	105	124	80	25.3	85		119	21.2	118	127	
P2	33.9	100	107	109	27.8	105	113	104	32.9	101	101	103	32.0	97	96	93
N2	43.9	101	105	106	36.7	105	102	103	45.7	101	99	104	37.4	102	102	95
P3	54.4	104	104	109*	51.9	104	104**	105	57.1	100	101	108	51.5	104	100	103
N3	69.4	104	105**	104*	70.3	104*	102	103	75.6	97	97	102	70.9	102	100	103
P4	94.4	106	110**	108**	93.6	106*	104**	105*	102.5	103	100	101	96.2	102	101	100
N4	116.2	110	108*	108	113.3	108**	106**	107*	122.1	103	106*	105	110.9	102	103	104
P5	143.8	104	108**	108*	134.7	106**	102*	102	149.1	99	102	99	130.5	102*	102	103**
N5	177.5	106**	105*	104	180.7	102	105**	110**	176.2	101	103	104	185.3	100	102	101
P6	206.0	100	104	104	225.9	99	105*	105*	205.1	100	103	104	225.5	100	101	104*
N6	256.5	100	103	108**	267.0	102	105**	107**	256.9	99	101	104**	264.8	101	104*	104
P7	295.5	101	103	106*	310.1	101	105*	105	290.9	99	102	104	300.1	102	103	105**
N7	337.5	101	102	103	356.7	100	103	103	342.1	98	100	101	349.5	101	103	104
P8	390.9	101	100	103	403.6	101	102	103	383.9	99	101	100	390.5	101	105*	106
N8	428.8	101	100	103	443.7	101	102	105	426.5	99	101	101	432.9	102	104*	105

全15被験者の各記録誘導から記録された各 VEP 成分の平均潜時 (msec) の匂い刺激による変化。匂い刺激中と刺激後2回の計測値の匂い刺激前 (BE) の平均潜時に対する比 (%), 及びその差の Wilcoxon signed ranks test の結果。(右添えの\*印, \*P<0.05, \*\*P<0.01) DU, A15, A30: 各匂い刺激中, 刺激後15分, 30分

表4 ラベンダーおよびペパーミントによる VEP 各成分平均頂点間振幅の変化

	ラベンダー								ペパーミント							
	第2誘導(O1→A1+2)				第5誘導(O1→CZ)				第2誘導(O1→A1+2)				第5誘導(O1→CZ)			
	BE	DU/BE	A15/BE	A30/BE	BE	DU/BE	A15/BE	A30/BE	BE	DU/BE	A15/BE	A30/BE	BE	DU/BE	A15/BE	A30/BE
P1-N1	194.0	165	74	158	152.0	56	46	55	198.1			33	149.0	202	276	
N1-P2	185.6	119	232	498	104.1	178	79	140	120.4	241		49	159.8	131	73	
P2-N2	392.9	136	102	87	218.0	111	133	106	494.4	100	83	65	236.1	80	75	161
N2-P3	460.6	135	120	196	746.4	94	103	86	423.3	103	90	151	669.9	90	100	129
P3-N3	1013.8	106	128	107	1290.8	224	99	171	1029.3	77*	76	100	1424.6	88	93	93
N3-P4	2291.8	105	105	93	2600.6	87**	102	86**	2464.6	86*	96	94	2699.9	97	94	81*
P4-N4	1191.0	67*	250	157	1176.9	123	127	91	888.8	150	153	363	745.4	132	172	229
N4-P5	1372.7	87	113	138	882.1	108	116	127	1131.7	144	236	179	999.0	126	113	98
P5-N5	1352.5	91	115	70	3446.8	68**	86*	92	1677.4	71	82	103	4117.2	71**	75**	75**
N5-P6	1323.0	103	123	107	2108.7	97	97	94	1163.9	85	74*	118	2066.4	91	105	107
P6-N6	1910.7	128	102	111	1595.3	156	187	183	1669.9	109	107	121	1246.5	149	179	185
N6-P7	1011.3	108	119	105	1388.5	138	122	129	880.4	191	198	227	1221.9	159	140	161
P7-N7	1446.3	100	95	113	1620.9	89	97	91	1518.0	121	98	123	1494.8	112	149	112
N7-P8	1278.9	152	118	122	1356.3	107	111	93	1178.5	122	118	128	1172.5	102	134	163
P8-N8	1027.0	149	123	99	1057.9	144	161	145	1084.6	113	107	115	1188.7	109	103	159

全15被験者の各記録誘導から記録された各 VEP 成分の peak-to-peak 平均振幅の匂い刺激による変化。匂い刺激中、後2回の計測値の匂い刺激前 (BE) の平均振幅に対する比 (%), 及びその差の Wilcoxon signed ranks test の結果。(右添えの\*印, \*P<0.05, \*\*P<0.01) DU, A15, A30: 各匂い刺激中, 刺激後15分, 30分

幅P4-N4が有意に減少した。第5誘導ではN3-P4が有意に減少し、匂い刺激後いったん回復し、P5-N5では有意に減少し、刺激後15分まで持続した。

ペパーミントによる匂い刺激中に、第2誘導でP3-N3、N3-P4が有意に減少後徐々に回復し、第5誘導でP5-N5が匂い刺激中から後30分まで有意に減少した(表4)。

4 脳波の定量的周波数分析の結果

ラベンダーでは、匂い刺激中に有意な変化は見られなかったが、α2波帯域パワー%について、ペパーミントでは減少したのに比して増加した。θ波帯域においては、匂い刺激中にいったんわずかに減少した後、増加に転じ、30分後に有意に増加した。ペパーミントでは、匂い刺激中に有意にα2波帯域が減少し、β2波帯域が増加した。α2波帯域はその後回復し、β2波帯域は徐々に減少し、30分後に有意に減少した。また、α1波帯域は匂い刺激中より徐々に増加し30分後に有意に増加した(表5)。

5・1 VEP 各成分の潜時と脳波の周波数帯域別パワー%との相関

ラベンダーの匂いでは第2誘導でα1波帯域とN3、α2波帯域とP6、β1波帯域とP3が有意な正の相関、δ波帯域とP3が有意な負の相関があった。第5誘導ではβ2波帯域とN7が有意な負の相関があった。

ペパーミントの匂いでは第2誘導でδ波帯域とP3に正の相関があり、α2波帯域とP3、β1波帯域とP7、β2波帯域とN3、N6に負の相関があった。第5誘導ではδ波帯域、α1波帯域とP3に正の相関が、α2波帯域とP3に負の相関があった(表6)。

5・2 VEP 各成分の頂点間振幅と脳波パワー%との相関

ラベンダーの匂いでは第2誘導でδ波帯域と頂点間振幅N6-P7、β2波帯域とN4-P5に負の相関があった。第5誘導ではδ波帯域とN5-P6、P6-N6、α2波帯域とP5-N5で負の相関が、θ波帯域、β1波帯域とP5-N5で正の相関があった。

ペパーミントの匂いでは第2誘導でθ波帯域とP8-N8、β2波帯域とN3-P4が負の相関があり、β2波帯域とP7-N7が正の相関があった。第5誘導ではδ波帯域とN5-P6、β2波帯域とP4-N4が負の相関が、α2波帯域とP4-N4が正の相関があった(表7)。

考察

VEPによる本研究では、ラベンダー、ペパーミントのいずれでも有意な変化は潜時延長、振幅減少であり、いずれも VEP に対して抑制的に作用した。両記録誘導のうち、双極誘導(第5誘導)からの VEP がより多く

表5 ラベンダー及びペパーミントによる脳波のパワー%の変化

周波数帯域 (Hz)		δ	θ	α1	α2	β1	β2	
		(2.0-3.75)	(4.0-7.75)	(8.0-9.75)	(10.0-12.75)	(13.0-19.75)	(20.0-30.3)	
第2誘導	BE	9.10	22.10	9.70	26.60	17.40	15.10	
	DU/BE	1.02	0.97	1.15	1.35	1.00	1.16	
	A15/BE	1.09	1.11	1.15	1.18	1.07	0.96	
	A30/BE	1.25	1.40	1.14	0.90	1.14	0.99	
	第5誘導	BE	7.60	21.80	10.00	26.60	18.10	15.90
		DU/BE	1.04	0.98	1.43	1.72	1.00	1.11
A15/BE		1.10	1.13	1.34	1.65	1.03	0.96	
第2誘導	BE	6.40	16.40	8.90	35.20	18.20	14.80	
	DU/BE	1.51	1.11	1.11	0.85*	1.09	1.32*	
	A15/BE	1.03	1.14	1.33	1.06	0.96	0.95	
	A30/BE	1.84	1.73	1.27*	0.99	0.96	0.86*	
	第5誘導	BE	5.90	17.50	11.20	35.00	17.00	13.40
		DU/BE	1.52	1.00	1.14	0.96	1.01	1.22
A15/BE		0.85	1.02	1.35	1.12	0.95	1.04	
A30/BE	1.81	1.63	1.17	1.01	0.91	0.95		

両記録誘導における各周波数帯域の匂い刺激前 (BE) のパワー%の平均と、匂い刺激中 (DU/BE), 匂い刺激後15分 (A15/BE), 30分 (A30/BE) のパワー%の匂い刺激前のパワー%に対する比の平均。およびその差の Wilcoxon signed ranks test の結果 (右添えの\*印, \*P<0.05, \*\*P<0.01) LA: ラベンダー, PE: ペパーミント DU, A15, A30: 各匂い刺激中, 刺激後15分, 30分

表6 匂い刺激中、および後の各 VEP 成分潜時と脳波のパワー%の相関

誘導	成分	脳波											
		δ	α1	α2	β1	β2	θ	α1	α2	β1	β2		
L	第2誘導												
	第5誘導												
A	第2誘導												
	第5誘導												
P	第2誘導												
	第5誘導												
E	第2誘導												
	第5誘導												

両記録誘導から記録された VEP 各成分の潜時と、同一記録誘導からの EEG の各周波数帯域別パワー%との相関係数の検定結果。  
(↑:  $p < 0.01$ , ↑↑:  $p < 0.05$ , ↑, ↓ はそれぞれ正, 負の相関を表わす)

有意な変化を呈した。有意に変化した各成分潜時および頂点間振幅は、ラベンダーでは、第5誘導で匂い刺激中あるいは後に短潜時成分 N3, P3 潜時が延長し、頂点間振幅 N3-P4 が減少し、匂い刺激中から後にかけて長潜時成分 P4, N4, P5 潜時が延長し、P5-N5 振幅が減少した。ペパーミントでは、短潜時成分潜時に有意な変化を認めないが、P3-N3, N3-P4 振幅は有意に減少し、長潜時成分においては匂い刺激中に有意に P5 が延長し、振幅については P5-N5 が刺激後まで有意に減少した。これらはいずれも抑制所見であるが、潜時についてはラベンダーがペパーミントに比し潜時延長が短潜時を含めた広い成分に及び、また延長の程度も大きく、ラベンダーの方が抑制作用が強いと考えられたが、振幅についてはペパーミントはラベンダーと同様の抑制作用を呈した。

筒井<sup>20)</sup>は、約70msec までの短潜時 VEP (SVEP) は、網膜神経節細胞から視路(膝状体系と非膝状体系)を経て視中枢に至るまでの電気反応であり、それ以後の成分は、広範囲の皮質視中枢における反応に由来するとし、また、SVEP は、約40msec までに網膜律動様小波群、40~70msec に視路脳幹電位群、70msec 前後に後頭葉電位群を含むとしている。また、潜時の変化は大脳白質の、振幅の変化は大脳灰白質の機能を反映するとの報告がある<sup>2,22)</sup>。このことより、ラベンダーの匂い刺激は、視床

表7 匂い刺激中、後の VEP 各成分の頂点間平均振幅と脳波との相関

誘導	成分	脳波															
		δ	α1	α2	β1	β2	θ	α1	α2	β1	β2	θ	α1	α2	β1	β2	
L	第2誘導																
	第5誘導																
A	第2誘導																
	第5誘導																
P	第2誘導																
	第5誘導																
E	第2誘導																
	第5誘導																

両記録誘導から記録された VEP 各成分の頂点間平均振幅と、同一記録誘導からの脳波の各周波数帯域別パワー%との相関係数の検定結果。  
(↑:  $p < 0.01$ , ↑↑:  $p < 0.05$ , ↑, ↓ はそれぞれ正, 負の相関を表わす)

(外側膝状体) から視中枢に至るまでの神経路および広く皮質視中枢での興奮伝達を抑制したものと考えられ、一方ペパーミントの匂いは皮質下の視覚神経伝達にはほとんど影響を及ぼさないが、大脳灰白質に対して抑制的に作用したものと考えられた。

脳波では、ラベンダーでは匂い刺激中の  $\alpha 2$  波帯域の増加と匂い刺激終了後の  $\theta$  波帯域の有意な増加が見られた。一方、ペパーミントでは匂い刺激中に有意な  $\alpha 2$  波帯域の減少と  $\beta 2$  波帯域の増加及び有意ではないが、 $\delta$  波帯域の増加を認め、刺激終了後  $\alpha 1$  波帯域の有意な増加と  $\beta 2$  波帯域の有意な減少および有意ではないが  $\theta$  波の増加を認めた。ラベンダーによる脳波変化については、Klemm らは  $\theta$  波が増加した<sup>3)</sup>とし、また山口らは  $\alpha 1$  及び  $\alpha 2$  波、特に  $\alpha 2-1$  波帯域 (10~11.4Hz) で出現量が多かったとし、この結果について被験者の緊張が緩和ないし抑制されたと考察している。ラベンダーの匂いの睡眠促進効果については、ラベンダーオイルを封入した人工繊維を用いた寝具で被験者に寝てもらい睡眠ポリグラフを記録した結果、深睡眠とレム睡眠が増加したと報告している<sup>23)</sup>。本研究の結果ではラベンダーは、匂い刺激中は  $\alpha 2$  波帯域の増加から緊張緩和もしくは抑制作用を示し、30分後には  $\theta$  波が増加することから覚醒度の低下つまり催眠作用をきたしたと考えられる。VEP においても短長潜時成分における潜時延長、振幅減少つ

まり抑制所見が匂い刺激中から後15分から30分まで持続しており、これらのことから、ラベンダーの匂いはまず、緊張抑制作用をきたし、匂い刺激終了後も時間経過とともに鎮静催眠効果をきたすことが示唆された。

ペパーミントに関する報告としては小森らは、50 mg/kg のペントバルビタールを腹腔内に注射し睡眠させたラットに香りをかがせて睡眠時間の変化を調べた結果、ペパーミントではラベンダーと同様に睡眠時間を延長させた<sup>24)</sup>としているが、Klemm らはペパーミントが安静覚醒時のヒトの  $\theta$  波を減少させた<sup>3)</sup>とし、木ノ桐は AEP と脳波で覚醒度を上昇させた<sup>13)</sup>と報告した。Pietro らは stage 2 の睡眠中のヒトに 0.26mg/l のペパーミントの匂い刺激を与え、EEG 上、覚醒時 EEG に似た high frequency EEG burst の出現率が匂い刺激中に有意に増加したとし、自律神経系に対しては心拍数の有意な増加、筋電図の有意な減少がみられ、覚醒度については匂いの有無で有意な変化はなかった<sup>25)</sup>としており、文献的にはペパーミントの覚醒度上昇作用の有無については現在のところ一致した見解は得られていない。本研究でもペパーミントの匂い刺激中に  $\alpha$  波の減少と  $\beta$  波の増加とともに  $\delta$  波増加が認められており、覚醒度の上昇を示すとは言い難い。Itil は向精神薬に基づく脳波変化の型を 6 型に分類したが、このうち  $\alpha$  波の減少と徐波及び速波の増加を特徴とするものを thymoleptic type とし、抗うつ薬が該当することを示した<sup>26,27)</sup>。本研究でのペパーミントによる匂い刺激中の脳波のパターンは前述の分類によると、抗うつ薬の示すパターンに該当する。VEP ではペパーミントの匂い刺激中、長潜時成分の潜時延長、短長潜時の振幅減少を示し大脳皮質における抑制作用を示しており、このことから、ペパーミントの匂いは thymoleptic effect を示すことが考えられた。

ラベンダー精油は酢酸リナリル<sup>28)</sup>、ペパーミント精油はメントールが主成分<sup>29)</sup>であり、これらの芳香化合物は血液脳関門を通過しやすく、中枢神経系への親和性が強い<sup>23)</sup>ことから、直接中枢神経系に対し作用を及ぼすことが考えられるが、それぞれの特異的な薬理作用はまだ不明である。本研究では低用量の精油を吸入によって与えたため、血液中に移行した匂い物質は微量であると推測され、本研究での、ラベンダーおよびペパーミントの匂いは、嗅覚系を介して VEP および脳波に影響を及ぼしたと考えられた。

嗅覚情報は現在、旧世界ザルで確認されているところによると、嗅球を出て前梨状皮質、扁桃核、中隔側坐核

などの辺縁系に入力し①視床(背内側核)を経由し眼窩前頭葉の嗅覚領 CPOF (centroposterior orbitofrontal cortex) へ到達する経路、②視床を経由しないで LPOF (lateroposterior orbitofrontal cortex) へ到達する神経路、③外側視床下部に至る経路がある<sup>30)</sup>。また、網様体への嗅覚性入力についてはおそらく内側前脳索を介して中脳網様体に終止するという<sup>30)</sup>。

嗅覚系では嗅上皮においても、ある程度の匂いの識別が行われており<sup>31)</sup>、ラベンダーとペパーミントの匂いが嗅上皮から眼窩前頭葉嗅覚領に達するまでも識別され、それぞれ VEP と脳波に対して異なる作用を呈したと考えられた。

これらのことから、匂い刺激が中脳網様体に入力し、上行性網様体賦活系に対し抑制あるいは賦活作用を及ぼし、その結果脳波の徐波化あるいは速波化をきたしうるものが考えられる。しかし網様体賦活系はノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系、ドーパミン系ニューロンが同定されている<sup>32)</sup>が、その正体は未だ不明であり、本研究の脳波結果も、特にペパーミントにおいては速波化と徐波化が併存しており、単一の系のニューロンの刺激というだけでは説明できず、上記以外にも複数の神経伝達物質が関わっている可能性があるものと思われる。

また、視床核と視床網様核との間にある程度まで相互的な連絡関係が成立している<sup>29)</sup>ことから、VEP においては、皮質下では視床特殊核である外側膝状体において視床背内側核より視床網様核を介して嗅覚性入力をうけ抑制の作用が生じたと考えられる。網膜及び外側膝状体における抑制性の神経伝達物質は GABA であり、外側膝状体細胞から膝状体周囲網様核の神経細胞を通してフィードバック抑制のかかる系がありこの抑制系神経伝達物質もやはり GABA である<sup>33)</sup>という。また視覚皮質にあるニューロンの5分の1は GABA ニューロンであること<sup>33)</sup>から、本研究においてはペパーミントの匂い刺激は皮質視中枢、ラベンダーの匂い刺激は皮質下の視床(外側膝状体)から皮質視中枢にかけての視覚性神経伝達を、GABA を介して抑制したものと推測された。

## 謝 辞

本研究について、徳島大学医学部神経精神医学教室の教室員各位の協力と支援に深謝します。

## 文 献

1. 小森照久：香りによる不眠症治療の試み. 治療学, 28 : 996, 1994
2. Brauchili, P., Ruegg, P.B., Etweiler, F., Zeier, H. : Electrocortical and autonomic alteration by administration of a pleasant and unpleasant odor. *Chem. Senses*, 20 : 505-515, 1995
3. Klemm, W.R., Lutes, S.D., Hendrix, D.V., Warrenburg, Stephen : Topographical EEG maps of human responses to odors. *Chem. Senses*, 17 : 347-361, 1992
4. Kobal, G., Humel, T., Toller, S.V. : Differences in human chemosensory evoked potentials to olfactory and somatosensory chemical stimuli presented to left and right nostrils. *Chem. Senses*, 17 : 233-244, 1992
5. 古賀良彦：ストレスとアロマテラピー. *Fragrance J.*, 15 : 25-28, 1987
6. 古賀良彦, 竹内博人：香料が脳機能に与える影響—精神生理学的検討—. *Fragrance J.*, 17 : 20-27, 1989
7. 柳生隆視, 斎藤直巳, 延原健二, 大橋嘉樹 他：嗅覚刺激による脳波基礎律動とP300の変化. *臨床脳波*, 34 : 498-501, 1992
8. 中山仁寿, 外池光雄, 伊藤正敏, 福山秀直 他：ボジトロンCTと脳波からみた香りの効果. 第26回味と匂のシンポジウム論文集 : 353-356, 1992
9. 山口明子, 古賀良彦, 藤村明子, 修多羅巧和 他：布地からの離脱臭が脳機能に与える影響について. *臨床脳波*, 37 : 469-475, 1995
10. Tyler, S. L. and Gary, E. S. : Brain and odor I. Alteration of human EEG by odor administration. *Psychobiology*, 16 : 281-284, 1988
11. Tyler, S. L., Gary, E. S. and Kate, B. H. : Brain and odor II. EEG activity during nose and mouth breathing. *Psychobiology*, 16 : 285-287, 1988
12. 修多羅巧和, 古賀良彦, 長田乾, 菅野巖 他：ウイスキーの香りが脳機能に与える影響—ERPおよびPETによる検討—. *臨床脳波*, 36 : 161-167, 1994
13. 木ノ桐三知子, 井崎ゆみ子, 三木佐知子, 古田典子 他：AEP (聴覚性誘発電位) および脳波へのラベンダーおよびペパーミントの匂いの効果. 四国医誌, 53 : 61-74, 1997
14. Tisserand, R. B. : The art of aroma-therapy. *Destiny Books*, New York, 1985 ; 高山林太郎 (訳) : アロマテラピー—芳香療法—の理論と実際. フレグランスジャーナル社, 東京, 1985, pp.298-303, 325-332
15. Kaneda, Y., Nakayama, H., Kagawa, K., Furuta, N., et al. : Sex differences in visual evoked potential and electroencephalogram of healthy adults. *Tokushima J. Exp. Med.*, 43 : 143-157, 1997
16. Hennerici, M., Homberg, V. and Lange, H.W. : Evoked potentials in patients with Huntington's disease and their offspring II. Visual evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 62 : 167-176, 1985
17. Schwarzkopf, S.B., Lamberti, J.S., Jiminez, M., Kane, C.F., et al. : Visual evoked potential correlates of positive/negative symptoms in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 27 : 400-410, 1990
18. 高木貞敬, 渋谷達明：匂いの科学, 朝倉書店, 東京, 1989, pp.5-6, 114-122
19. 齊藤孝一, 絵内利啓：VEP (視覚性誘発電位) の選択的記録のための10-20電極法による電極配置. *四国医誌*, 41 : 263-277, 1985
20. 筒井 純：視覚誘発電位のトポグラフィ. *臨床脳波*, 29 : 445-449, 1987
21. Brown, J.J., Shfit, R.L., Sollinger, H.W. : Visual evoked potential changes following renal transplantation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 66 : 101-107, 1986
22. 江川晶子, 永峰勲, 小川祐路, 古田典子 他：透析患者の体性感覚誘発電位(SEP)と脳波. *四国医誌*, 51 : 126-142, 1995
23. 鳥居鎮夫：香りの謎. 香り選書1, フレグランスジャーナル社, 東京, 1994 pp.75-78
24. 小森照久：不安解消, とくに睡眠の補助としての香りの臨床応用. *JJSHIP*, 31 : 677-681, 1995
25. Pietro, B., Nancy, W., William, L., Joel, C., et al. : Responsiveness to Olfactory Stimuli Presented in Sleep. *Physiology and Behavior*, 48 : 87-90, 1990
26. Itil, T. M. : Quantative pharmaco-encephalography. (Use of computerised cerebral biopotentials in psychotropic drug research. *Psychotropic Drugs and the*

- Human EEG, *Mod. Prob. Pharmacopsychiat.*, Karger, Basel, 1974, pp.43-75
27. 齊藤正己：向精神薬と脳波. *神経精神薬理*, 3 : 323-348, 1981
28. 化学大辞典編集委員会編：化学大辞典9, 共立出版株式会社, 東京, 1996, pp.549
29. 化学大辞典編集委員会編：化学大辞典7, 共立出版株式会社, 東京, 1996, pp.97
30. Rudolf, N., Jan, V., and Christiaan, H. : The Human Central Nervous System—A Synopsis and Atlas, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988 ; 水野昇・岩堀修明・中村泰尚 (訳) : 図説 中枢神経系, 医学書院, 東京, 1991, pp.195-196
31. 高木貞敬：化学総説, 14 : 47-82, 1976
32. 仙波純一, 融 道男：睡眠の神経機構. *神経精神薬理*, 18 : 5-17, 1996
33. 水野有武：視覚路における神経伝達物質. *神経眼科*, 7 : 161-169, 1990

*The effect of odors of lavender and peppermint on the human VEP (Visual Evoked Potential) and EEG*

*Yumiko Izaki, Michiko Kinogiri, Sachiko Miki, Kazunari Yamanishi and Takumi Ikuta*

*Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima*

*(Director : Prof. Takumi Ikuta)*

SUMMARY

The effects of the two kind of odors, Lavender and Peppermint, on the human VEP (Visual Evoked Potential) were studied with 15 healthy male subjects aged 22~39 years. EEGs containing VEPs evoked by flash stimuli once every 5 sec were derived from the two derivations (2 ch : O 1→A 1+2, 5 ch : O 1→Cz) and recorded on magnetic tapes. Reproducing the tapes, VEPs with 1024 msec of analysis time were obtained by averaging 100 responses, and EEGs were subjected to the frequency analysis. In each experimental session, EEGs containing VEPs were recorded before, during and 15 and 30 minutes after the inhalation of air containing odor. Consecutive changes were observed with group mean VEP. Individual VEPs were subjected to the component analysis, and to the statistical assessment together with EEG frequency analysis. The following results were obtained.

1. During and after inhalation of Lavender, latencies of the short and long latency components increased, and peak-to-peak amplitudes decreased significantly. In EEG, the power % of  $\alpha 2$  frequency band increased, and then that of  $\theta$  increased significantly with EEG slowing. These findings indicate that Lavender inhibits the visual system on the lateral geniculate body and visual cortex, probably through GABA neuron system. The effect of Lavender on CNS might be relaxation at first, and then up to sedation.

2. During inhalation of Peppermint, the latencies significantly increased and the peak-to-peak amplitude significantly decreased with the long latency components of VEP, but not those of short latency components. These findings indicate that Peppermint does not inhibit the visual system at the subcortical level, and the inhibitory effect on CNS is mild, moreover it might have some effect of the thymoleptic.

Key words : visual evoked potential, EEG, odor, lavender, peppermint

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions.

2. It also highlights the need for regular audits to ensure the integrity of the financial data.

3. The document further outlines the various methods used to collect and analyze financial information.

4. Additionally, it provides a detailed overview of the different types of financial statements and their components.

5. The document also discusses the role of accounting in decision-making and the impact of financial reporting on stakeholders.

6. Furthermore, it addresses the challenges faced by organizations in managing their financial resources effectively.

7. The document concludes by emphasizing the importance of transparency and accountability in financial management.

8. Finally, it offers practical advice and best practices for improving financial performance and ensuring long-term success.

9. The document is intended for a wide range of readers, including students, professionals, and business owners.

10. It is a comprehensive resource that provides valuable insights into the world of finance and accounting.

## 論文審査の結果要旨

報告番号	甲医第 578号	氏名	井崎ゆみ子
審査委員	主査	生田 琢己	
	副査	小池 靖夫	
	副査	森田 雄介	

題目 VEP（視覚性誘発電位）および脳波へのラベンダーおよびペパーミントの匂いの効果

著者 井崎ゆみ子, 木ノ桐三知子, 三木佐知子, 山西一成, 生田琢己

平成9年10月25日発行 四国医学雑誌 第53巻第5号  
161~169ページに発表済

## 要旨

本研究では健常成人男性15名を対象として、鎮静効果があると云われているラベンダー、および神経強壮効果があると云われているペパーミントの匂いを含む空気を吸入させ、視覚性誘発電位(VEP)を含む脳波を、単極誘導(O1→A1+2)および双極誘導(O1→Cz)から、匂い刺激前、刺激中および刺激後2回にわたって計4回記録し、各VEP成分の潜時、振幅および脳波パワー%の変化を、継時的、統計的に検討して以下の結果を得た。

1. ラベンダーの匂い刺激中から後にかけて、VEP短潜時成分P3, N3潜時が有意なものも含めて延長し、長潜時成分では、P4~P7潜時で概ねすべての成分が有意に延長した。振幅は、短~長潜時成分において有意な変化はすべて減少であったことからラベンダーの匂い刺激により視床（外側膝状体）から後頭葉および皮質連合野での興奮伝達が抑制されたものと理解した。脳波パワー%は、匂い刺激中には $\alpha$ 2波帯域で、刺激後は $\theta$ 波帯域で有意に増加したことから、ラベンダーの匂い刺激は脳波上、緊張抑制効果を示し、後時間経過とともに鎮静催眠効果を示したものと考えた。

2. ペパーミントの匂い刺激中から後にかけて、VEP短潜時成分潜時には有意な変化がなく、長潜時成分ではP5潜時が有意に延長し、振幅は短~長潜時成分において有意に減少した。このことから、ペパーミントの匂い刺激もVEPに対して抑制的に作用するが、有意な変化をきたした成分が少なく、短潜時成分潜時に有意な変化がないことから、その作用は弱く、皮質下における視覚神経伝達にはほとんど影響を及ぼさないものと理解した。脳波パワー%では、匂い刺激中に $\alpha$ 2波帯域で有意に減少、 $\beta$ 2波帯域で有意に増加し、 $\delta$ 波帯域では増加したことから、匂い刺激中の変化は、抗うつ薬の示す脳波変化のパターンに該当し、ペパーミントの匂いが抗うつ薬に類似した作用をもつ可能性が示された。

3. 本研究でのVEPへの匂いの効果は、皮質下で視床網様核を介し、視覚神経伝導路と嗅覚神経系との間で、いずれもGABAによる影響を反映したものと理解した。

本研究は、従来経験的に云われていたラベンダーおよびペパーミントの匂いの効果を、VEPによって初めて電気生理学的に実証し、その機序についても論理的根拠を与えたものであり、この分野の研究に新しい知見を加え、今後の研究に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと認められた。