
資 料

天然匂い物質“セドロール”の生理学的作用と アロマセラピーへの応用

四十竹 美千代^{1,2)}, 堀 悦郎¹⁾, 八塚 美樹²⁾, 矢田 幸博³⁾,
永嶋 義直³⁾, 小野 武年⁴⁾, 西条 寿夫¹⁾

¹⁾富山医科薬科大学大学院システム情動科学

²⁾富山大学大学院医学薬学研究部成人看護学1

³⁾花王株式会社ヘルスケア第2研究所

⁴⁾富山大学大学院医学薬学研究部神経・整復学

要 旨 匂い物質は、嗅覚神経系を介して行動発現や自律神経機能の調節などに関与する神経系（大脳辺縁系および視床下部）を賦活することにより、アロマセラピーの効果発現に関与していることが示唆されている。セドロールは、セダーウッド油から抽出した天然香料であり、セドロールを含むセダーウッドエッセンスはアロマセラピーに用いられていることから、自律神経機能に及ぼす作用が期待される。そこでセドロールを実験的に健常人に上気道から吸入させると、副交感神経の活動が有意に増大し、交感神経系の活動が有意に低下した。さらに、喉頭全摘除術を受けた被験者を用いて、上気道を介さずに下気道からセドロールを直接吸入させると、同様の効果が認められた。以上から、セドロールは嗅覚神経系だけでなく肺の迷走神経系を介して、交感神経系の活動や精神緊張を低下させる作用を有することが示唆された。これらのことは、セドロールがアロマセラピーに有用であることを示唆する。

キーワード：セドロール，嗅覚，迷走神経，交感神経，自律神経機能，アロマセラピー

はじめに

嗅覚神経系は、行動や生体の生理機能の調節に極めて重要な役割を果たしており、匂い知覚と自律神経機能との関係については多くの研究が行われている。とくに自律神経活動に関しては、匂いが交感神経系を抑制する^{1,2)}、賦活する^{1,3)}、あるいは情動反応と同様の自律神経系の変化を誘発する⁴⁾ことなどが報告されている。嗅覚神経系は、自律神経系や情動行動の上位中枢である大脳辺縁系や視床下部と密接な線維連絡を有していることから⁵⁾、これら匂いのさまざまな作用は大脳辺縁系や視床下部を介したものであることが示唆されている。しかし、空気

中の匂い物質は上気道において嗅覚系を刺激した後、下気道に到達する。下気道系には、さまざまな化学受容器を有し、自律神経系の調節に関与している迷走神経系が分布していることが知られている⁶⁻⁸⁾。これらのことから、空気中の匂い物質は、上気道だけでなく下気道を介して自律神経機能を変化させる可能性が十分に考えられる。

セドロールは、セダー心材より抽出されるセダーウッド油の香気成分であり、無臭～微香性の無色結晶である。用途としては、従来よりセドロール単体として洗顔料、シャンプー、芳香剤等に、あるいはセダーウッド油として洗剤、柔軟剤、石鹸、シャンプー、入浴剤等に広く用いられている。セダーウッド油は、ラットの嗅覚神経系（主嗅球、前嗅覚核、梨状葉等）や大脳辺縁系（扁桃体、下辺縁皮質、内嗅皮質等）における Fos 発現を誘導することから、同領域の神経細胞の活動を刺激することが示唆される^{9,10)}。また、セダーウッド油は日周リズムの

2011年12月27日受付

2012年1月12日受理

別刷請求先：四十竹美千代，〒930-0194 富山県富山市杉谷
2630 富山大学大学院医学薬学研究部成人看護学1

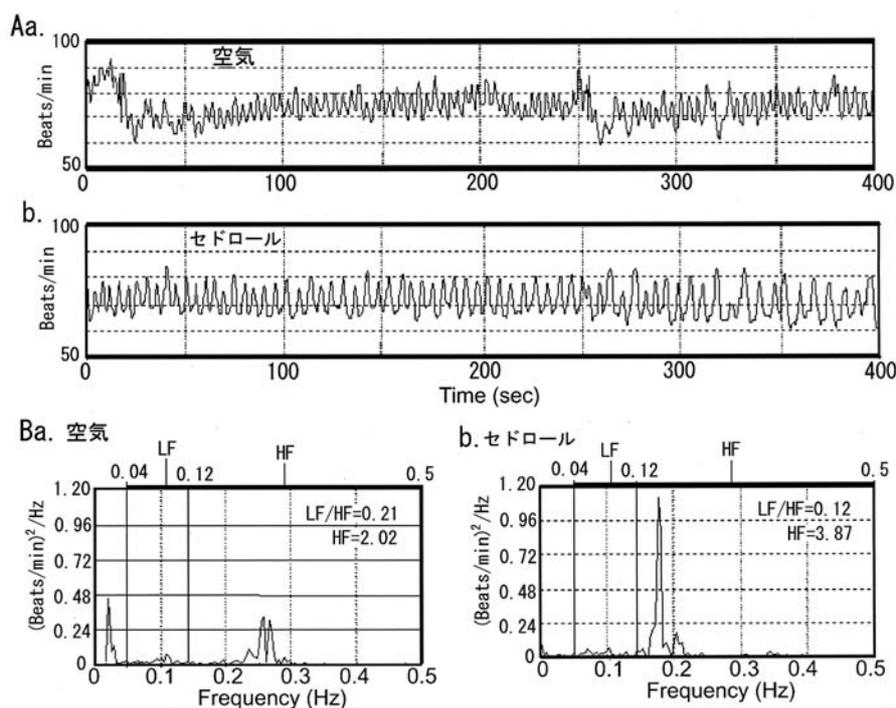
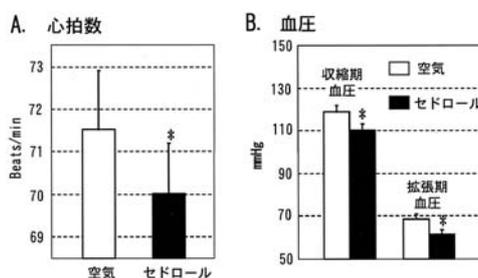


図2. セドロール吸入時の心拍数および心拍変動の代表例。

A: 空気(a)およびセドロール(b)吸入時の心拍数の経時変化. B: 空気(a)およびセドロール(b)吸入時の心拍数の変動スペクトル解析.

ドロール吸入時において心拍頻度が全般的に低くなっている。また、空気とセドロール吸入のいずれの場合にも小さな変動(波)がみられるが、その変動をスペクトル解析した結果が図2Bに示されている。この被験者では、空気吸入と比較してセドロール吸入により、副交感神経活動を示す高周波(HF)成分が増加し、交感神経活動を示す低周波(LF)成分とHF成分の比(LF/HF比)が減少している。図3には、被験者23人のデータを用いて統計解析した結果を示してある。心拍数(A)、収縮期血圧、および拡張期血圧(B)は、セドロール吸入により、空気吸入と比較して有意に低下していた。一方、図4には、変動スペクトルを統計解析した結果を示してある。心拍変動は、セドロール吸入により、空気吸入と比較して、HF成分、すなわち副交感神経活動が有意に増加し、LF/HF比、すなわち交感神経活動が有意に低下している(A)。また、血圧変動の解析では、収縮期血圧および拡張期血圧のいずれにおいても、交感神経活動を反映するLF成分がセドロール吸入により有意に低下していた(B)。これらの結果は、セドロールは交感神経活動を抑制し、逆に副交感神経活動を賦活することを示唆している。

ヒトの非侵襲的研究により、匂いを知覚させたり、匂いの強度や嗜好性を判断させると眼窩皮質、梨状葉、扁



n=23
*: paired t-test, P<0.05

図3. 心拍数(A)、収縮期血圧および拡張期血圧(B)に及ぼすセドロール吸入の効果。

*: paired t-test, P<0.05.

桃体および視床下部の脳血流が増大することが報告されている²⁰⁻²²⁾。また、セダーウッド油を動物に呈示すると嗅覚神経系や大脳辺縁系の各領域で活動が増大する^{9,10)}。さらに、これらの脳領域は血管運動神経系に出力し、自律神経機能の調節に重要な役割を果たしている⁵⁾。以上から、セドロールはこれら嗅覚神経系や大脳辺縁系を介して自律神経機能を変化させることが示唆される。

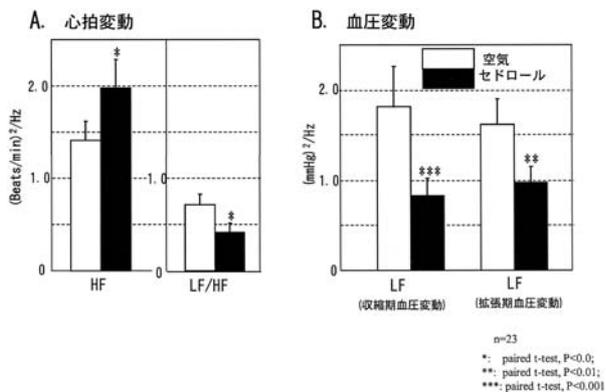


図4. 自律神経活動に及ぼすセドロール吸入の効果。
 A: 心拍変動のHF成分およびLF/HF比に及ぼすセドロール吸入の効果。B: 収縮期および拡張期血圧の変動におけるLF成分に及ぼすセドロール吸入の効果。
 *: paired t-test, P<0.0; **: paired t-test, P<0.01; ***: paired t-test, P<0.001.

セドロールの下気道吸入の生理作用

最近のわれわれの研究によると、無嗅覚患者にセドロールを吸入させても、ほぼ同様の自律神経反応が誘発されることから、セドロールの作用の一部は下気道を介したものである可能性が示唆されている²³⁾。このことから、セドロールの作用機序として、上気道を介した嗅覚神経系によるルートと下気道を介した迷走神経系によるルートの二つのルートにより、大脳辺縁系や視床下部を含む中枢神経系が賦活されることが推測される。そこで、上気道を刺激することなく、下気道を刺激するため、以

前に喉頭全摘除術を受けた11人の被験者を用いてセドロールの効果を解析した。すなわち、被験者の気管孔にオルファクトメーターからのチューブを被せ、セドロールを直接下気道に吸入させた。また、綿球を鼻腔に詰め、鼻腔へ外気が流入しないようにした。同被験者においては、喉頭全摘除術により上気道と下気道が完全に遮断されているため、このような実験設定により、下気道のみを選択的に刺激することが可能になる。セドロールは、活性炭フィルターを通過させた室内空気を用いてオルファクトメーターで一定濃度 (14.2±1.7 μg/L; 64.0±7.7 10⁻⁹ M) に調整し、毎分2.0L量をチューブに供給した。

図5には、3人の被験者の空気およびセドロールを吸入した時の収縮期血圧 (A) および心拍数 (B) の記録を示してある。空気と比較してセドロール吸入時において収縮期血圧は次第に低下したが、心拍数には変化がない。図6には、被験者11人のデータを用いて統計解析した結果を示してある。収縮期血圧、および拡張期血圧 (A) は、セドロール吸入により、空気吸入と比較して有意に低下している。心拍数 (B)、および呼吸頻度 (C) には、変化がみられなかった。図7には、変動スペクトルを統計解析した結果を示してある。収縮期血圧 (A) および拡張期血圧 (B) のいずれにおいても、交感神経活動を反映するLF成分がセドロール吸入により、空気吸入と比較して、有意に低下している。また、心拍変動の解析では、副交感神経活動を反映するHF成分がセドロール吸入により有意に増大している (C)。また、交感神経系を反映するLF/HF比が有意に低下した (D)。以上から、下気道からのセドロールの直接吸入は、交感

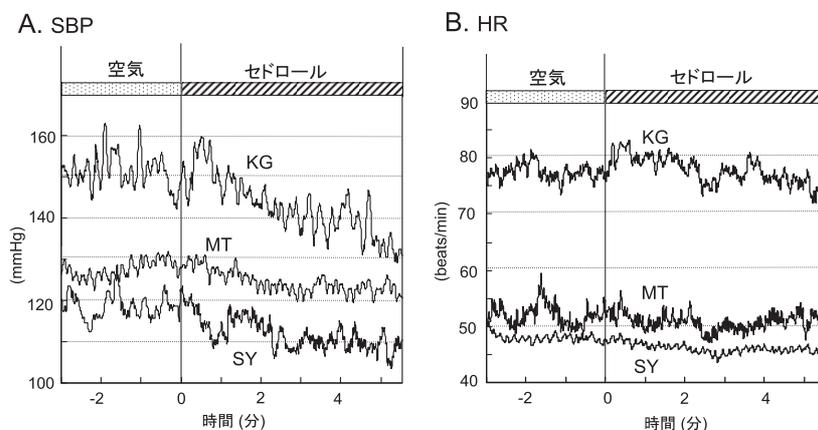


図5. セドロール吸入時の収縮期血圧 (A) および心拍数 (B) の継時変化記録の代表例。3人の被験者 (KG, MT, SY) の例を示してあり、セドロール吸入により収縮期血圧は低下しているが、心拍数はほぼ一定である。

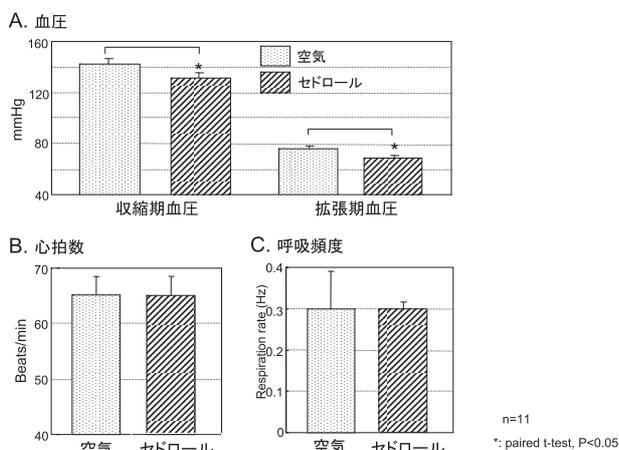


図6. 収縮期血圧および拡張期血圧 (A), 心拍数 (B) および呼吸頻度 (C) に及ぼすセドロール吸入の効果.
*: paired t-test, P<0.05.

神経活動を抑制し, 逆に副交感神経活動を賦活し, 上気道 (鼻腔) からの吸入による自律神経系の変化¹⁸⁾と類似した変化を起こすことが明らかになった.

セドロールの作用機序

上気道および下気道のいずれからセドロールを吸入してもほぼ同様の効果が認められたことから, これらの効果の一部は少なくとも下気道を介したものであることが示唆された. 一方, エッセンシャルオイルの香りの成分は, 吸入後血清中に検出されることなどが報告されている²⁴⁾. また, 肺に分布する迷走神経のC線維 (J型受容器) は血中化学物質に反応する²⁵⁾. これらのことから, セドロールは下気道から血中へ取り込まれJ型受容器に作用した可能性が推測される. しかし, われわれの以前の研究によると, 上気道を介してラットにセドロールを暴露した後, ガスクロマトグラフィーで血液を分析した結果, 血液からセドロールが検出されないことが明らかになっている. さらに, 迷走神経は肺の粘膜にも分布し, 空気中の化学物質に直接応答する可能性も指摘されている⁶⁻⁸⁾. これらのことから, セドロールは下気道中の化学物質を検出する肺迷走神経に直接作用していると

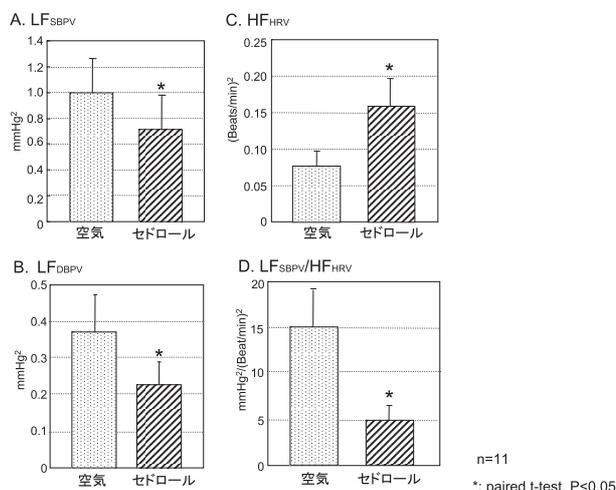


図7. 自律神経活動に及ぼすセドロール吸入の効果.
A-B: 収縮期 (A) および拡張期 (B) 血圧の変動のLF成分に及ぼすセドロール吸入の効果. C: 心拍変動におけるHF成分に及ぼすセドロール吸入の効果. D: 収縮期血圧の変動のLF成分 (LF_{SBPV}) と心拍変動のHF成分 (HF_{HRV}) の比 (LF_{SBPV}/HF_{HRV}) に及ぼすセドロール吸入の効果.
*: paired t-test, P<0.05.

推測される.

これまでの研究によると, 肺の迷走神経の感覚受容器には, 無髄C線維終末および高順応受容器の2種類があることが報告されている. とくに無髄C線維は肺の求心性線維の75%を占め, その化学刺激により血圧低下, 心拍数低下, 無呼吸, 咳嗽, および粘液分泌などの反応を引き起こすことが知られている^{7,26)}. しかし, 本研究では, セドロールの下気道吸入により, 血圧低下が誘発されたが, 心拍数や呼吸頻度の変化は起こらないことから, 以前に報告されたこれらの化学反射とは異なるものである. 一方, 肺迷走神経C線維の伝導遮断により血圧が上昇することから肺の迷走神経系は血管運動系に対して持続的な抑制作用を有すると考えられ²⁷⁾, 肺の除神経によりこの抑制効果が消失する²⁸⁾ことが報告されている. さらに, 近年の研究により, 肺の迷走神経の受容器には機能的, 遺伝学的に多様性があることが報告されており^{29,30)}, セドロールは心血管運動系を選択的に抑制する新規な受容体を刺激している可能性があると考えられる.

肺迷走神経C線維の電気および化学刺激により, 延

髄孤束核ニューロンが応答し^{31,32)}、さらに延髄孤束核の電気刺激により肺迷走神経の化学刺激と同様の自律神経反応が誘発される³³⁾。さらに、ヒトや動物を用いた非侵襲的研究により、迷走神経の電気刺激により、嗅球、脳幹、視床下部、大脳辺縁系など自律神経系の調節に関与している多くの脳領域が賦活されることが報告されている^{34,35)}。これらのことからセドロールの効果は延髄孤束核を含む中枢神経系を介したものであることが示唆される。

以上の結果は、肺迷走神経系は、本態性高血圧や睡眠時無呼吸など交感神経系の活動が亢進していることが示唆されている病態³⁶⁾の治療の新たなターゲットとして有用であることを示唆する。さらに、これらの結果は、他の物質や他の精油を用いたアロマセラピーにおいても、嗅覚神経系だけでなく、下気道もその作用部位である可能性が示唆され、今後の研究の進展が期待される。

セドロールのアロマセラピーへの応用

アロマセラピーは、芳香浴や吸入、全身浴、部分浴(手浴、足浴など)、マッサージなどさまざまな方法を用いて行う。これまで、看護介入として期待されるアロマセラピー効果として、不安緩和、リラクゼーション、疼痛緩和、および睡眠障害改善などが報告されている³⁷⁾。アロマセラピーに用いる精油の薬理作用として、鎮静作用や興奮作用³⁸⁾などが明らかにされている。しかし、一方では、未だに科学的根拠が乏しいことも報告されている^{13,39,40)}。本研究において、セドロールの作用機序は、上気道を介した嗅覚神経系によるルートと下気道を介した迷走神経系によるルートにより、大脳辺縁系や視床下部を含む中枢神経系を賦活し、これにより交感神経活動を抑制し、副交感神経活動を優位にして鎮静効果を有することが推測された。以上のことから、アロマセラピーにセドロールを使用することにより、有効性のあるアロマセラピーを行うことが可能であると考えられる。また、セドロールの生理作用から、夜間せん妄傾向を有する高齢者のケアに応用することも有用であると推測される。今後は、看護学領域で扱うさまざまな患者を用いてアロマセラピーを行う際にセドロールを使用し、自律神経作用だけでなく、不安緩和や睡眠改善など他の効果も含めて総合的に検討していく必要があると考えられる。

文 献

- 1) Alaoui-Ismaili, O., Vernet-Maury, E., Dittmar, A., et al.: Odor hedonics: connection with emotional response estimated by autonomic parameters. *Chem. Senses* 22, 237-248, 1997.
- 2) Nagai, M., Wada, M., Usui, N., et al.: Pleasant odors attenuate the blood pressure increase during rhythmic handgrip in humans. *Neurosci. Lett.* 289, 227-229, 2000.
- 3) Brauchli, P., Ruegg, P. B., Etzweiler, F., et al.: Electrocortical and autonomic alteration by administration of a pleasant and unpleasant odor. *Chem. Senses* 20, 505-515, 1995.
- 4) Vernet-Maury, E., Alaoui-Ismaili, O., Dittmar, A., et al.: Basic emotions induced by odorants: a new approach based on autonomic pattern results. *J. Auton. Nerv. Syst.* 75, 176-183, 1999.
- 5) Ongur, D., Price, J. L.: The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex* 10, 206-219, 2000.
- 6) Lommel, V. A.: Pulmonary neuroendocrine cells (PNEC) and neuroepithelial bodies (NEB): chemoreceptors and regulators of lung development. *Paediatric Respiratory Reviews* 2, 171-176, 2001.
- 7) Widdicombe, J.: Airway receptors. *Respir. Physiol.* 125, 3-15, 2001.
- 8) Lee, L. Y., Shuei, Lin, Y., Gu, Q., et al.: Functional morphology and physiological properties of bronchopulmonary C-fiber afferents. *Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, & Evolutionary Biology* 270A, 17-24, 2003.
- 9) Amir, S., Cain, S., Sullivan, J., et al.: In rats, odor-induced Fos in the olfactory pathways depends on the phase of the circadian clock. *Neurosci. Lett.* 272, 175-178, 1999a.
- 10) Funk, D., Amir, S.: Circadian modulation of Fos responses to odor of the red fox, a rodent predator, in the rat olfactory system. *Brain Res.* 866, 262-267, 2000.
- 11) Amir, S., Cain, S., Sullivan, J., et al.: Olfactory stimulation enhances light-induced phase shifts in

- free-running activity rhythms and Fos expression in the suprachiasmatic nucleus. *Neurosci.* 92, 1165-1170, 1999b.
- 12) Sano, A., Sei, H., Seno, H., et al.: Influence of cedar essence on spontaneous activity and sleep of rats and human daytime nap. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*, 52, 133-135, 1998.
 - 13) 今西二郎: 看護職のための代替療法ガイドブック. 医学書院, 2001.
 - 14) 今西二郎: メディカル・アロマセラピー. 金芳堂, 2006.
 - 15) 今西二郎: アロマセラピーによる医療. *化学と生物*, 43(2), 109-114, 2005.
 - 16) Okamoto, A., Kuriyama, H., Watanabe, S. et al.: The effect of aromatherapy massage on mild depression: a pilot study. *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 59, 263, 2005.
 - 17) Imanishi, J., Kuriyama, H., Shigemori, I. et al.: Anxiolytic effect of aromatherapy massage in patients with breast cancer. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 6, 123-128, 2007.
 - 18) Dayawansa, S., Umeno, K., Takakura, H., et al.: Autonomic responses during inhalation of natural fragrance of Cedrol in humans. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical* 108, 79-86, 2003a.
 - 19) Umeno, K., Hori, E., Tsubota, M., et al.: Effects of direct cedrol-inhalation into the lower airway on autonomic nervous activity in totally laryngectomized subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 65, 188-196, 2008.
 - 20) Zatorre, R. J., Jones, G. M., Evans, A. C., et al.: Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360, 339-340, 1992.
 - 21) Zatorre R. J., Jones, G. M., Rouby, C.: Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *Neuro. Report* 11, 2711-2716, 2000.
 - 22) Zald, D. H., Pardo, J. V.: Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int. J. Psychophysiol.* 36, 165-181, 2000.
 - 23) Dayawansa, S., Umeno, K., Hori, E., et al.: Effects of Cedrol inhalation on autonomic functions, EEGs, and cerebral blood flow. *Abst. of 33rd Soc. Neurosci. Meeting*, 2003b.
 - 24) Buchabauer, G., Jirovetz, L., Jäger, W., et al.: Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation. *J. Pharmaceu. Sci.* 82, 660-664, 1993.
 - 25) Coleridge, J. C., Coleridge, H. M.: Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airways and its functional significance. *Rev. Physiol. Biochem. & Pharmacol.* 99, 1-110, 1984.
 - 26) Lee, L. Y., Pisarri, T. E.: Afferent properties and reflex functions of bronchopulmonary C-fibers. *Respiration Physiology* 125, 47-65, 2001.
 - 27) Thorén, P. J., Shepherd, T., Donald, D. E.: Anodal block of medullated cardiopulmonary vagal afferents in cats. *J. Appl. Physiol.* 42, 461-465, 1977.
 - 28) Schertel, E. R., Allen, D. A.: Continuous pulmonary C-fiber stimulation produces sustained reflex cardiovascular depression. *Am. J. Physiol.* 265, H1856-1863, 1993.
 - 29) Kollarik, M., Undem, B.J.: Activation of bronchopulmonary vagal afferent nerves with bradykinin, acid and vanilloid receptor agonists in wild-type and TRPV1^{-/-} mice. *J. Physiol. (Lond.)* 555, 115-123, 2004.
 - 30) Undem, B. J., Chuaychoo, B., Lee, M. -G., et al.: Subtypes of vagal afferent C-fibres in guinea-pig lungs. *J. Physiol. (Lond.)* 556, 905-917, 2004.
 - 31) Paton, J. F. R.: Pattern of cardiorespiratory afferent convergence to solitary tract neurons driven by pulmonary vagal C-fiber stimulation in the mouse. *J. Neurophysiol.* 79, 2365-2373, 1998.
 - 32) Silva, C. L., Paton, J. F., Rocha, I., et al.: Convergence properties of solitary tract neurons responsive to cardiac receptor stimulation in the anesthetized cat. *J. Neurophysiol.* 79, 2374-2382, 1998.
 - 33) Vardhan, A., Kachroo, A., Sapru, H. N.: Excitatory amino acid receptors in the nucleus tractus solitarius mediate the responses to the stimulation of cardio-pulmonary vagal afferent C fiber endings. *Brain Res.* 618, 23-31, 1993.
 - 34) Chae, J. H., Nahas, Z., Lomarev, M., et al.: review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *Journal of Psychiatric Research* 37, 443-455, 2003.
 - 35) Dedeurwaerdere, S., Cornelissen, B., Van, Laere, K., et al.: Small animal positron emission tomography

- during vagus nerve stimulation in rats: a pilot study. *Epilepsy Research* 67, 133-141, 2005.
- 36) Kara, T., Narkiewicz, K., Somers, V. K.: Chemo-reflexes-physiology and clinical implications. *Acta Physiologica Scandinavica*. 177, 377-384, 2003.
- 37) 鈴木彩加, 大久保暢子: 看護分野におけるアロマセラピー研究の現状と課題. 聖路加看護大学紀要, 35(3), 17-27, 2009.
- 38) 福田秀樹, 鳥居静夫, 金本秀之 他: 香料の随伴性陰性変動 (CNV) に及ぼす影響. 味と匂のシンポジウム論文集, 19, 65-68, 1985.
- 39) 荒川唱子: 看護に活かす代替補完療法とその効果. *EBNURSING*, 4(3), 5-7, 2004.
- 40) 村松順絵: 代替補完療法の効果と看護の実践- アロマセラピー -. *EBNURSING*, 14(3), 45, 2004.

Physiological effects of natural fragrance of "CEDROL" and cedrol for application to aromatherapy

*Michiyo Aitake^{1,2)}, Etsuro Hori¹⁾, Miki Yatsuduka²⁾, Yoshinao Nagashima³⁾,
Yukihiro Yada³⁾, Taketoshi Ono⁴⁾, and Hisao Nishijo¹⁾*

¹⁾*Systeme Emotional Science, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan*

²⁾*Adult Nursing, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan*

³⁾*Tokyo Research Laboratories, Kao Corporation, Tokyo, Japan*

⁴⁾*Judo Neurophysiotherapy, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, Toyama, Japan*

Abstract Odor substance is suggested to induce clinical effects of aromatherapy by stimulating the brain areas (limbic system and hypothalamus) involved in emotion and autonomic control through the olfactory system. Effects of pure compound (Cedrol) extracted from cedar wood oil on the cardiovascular system were investigated since cedar wood essence, which includes Cedrol, has been applied to aromatherapy. Vaporized Cedrol were presented to healthy human subjects via a face mask, which decreased sympathetic activity and increased parasympathetic activity. In the subsequent experiment, vaporized Cedrol was directly inhaled through the lower airway from a hole in the trachea of the totally laryngectomized subjects, but not through the upper airway. The experiment using the totally laryngectomized subjects replicated the similar results in healthy subjects who inhaled Cedrol through the nose. These results suggest that Cedrol acts on the peripheral nervous system (vagus nerve) innervating the lower airway and pulmonary system as well as the olfactory system in the upper airway. These results suggest usefulness of Cedrol for aromatherapy.

Key words : cedrol, olfaction, vagus nerve, sympathetic nerve, autonomic functions, aromatherapy