

ストレス研究の歩み

— 生物学的研究から形而上学へ —

小 森 照 久

Progress of stress research: Over to metaphysics from biological research

Teruhisa KOMORI

Key Words: Stress, Homeostasis, Psychoneuroimmunology, Fragrance, Metaphysics

I. はじめに

精神疾患にとってストレスは発症や再発の大きな要因である。特にうつ病においては、遺伝的素因あるいは体質的脆弱性を持つ人では小さなストレスでも発症し、ストレスが誘発していないように見えることもある。素因のない人でも大きなストレスがあれば発症に至る。ストレスからうつ病に至る過程の解明が大きな課題である。筆者は、ラットに2週間にもおよぶ歩行ストレスを負荷して、うつ病モデルを作成した。脳を取り出し、脳内神経諸核を切り出して、チロジン水酸化酵素活性の変化を測定した。この酵素はカテコールアミン合成の律速酵素である。その結果、青斑核とその支配領域で低下を見出した (Komori, et al., 1990)。要するに、ストレスに対応していた青斑核ノルエピネフリン系が対応の限界を超え、疲弊した状態を呈していたのである。反復する大きなストレスによるうつ病では、こうした機序が想定される。一方で、臨床では内分泌精神医学に取り組み、他施設では統合失調症と診断されたに違いない周期性緊張病の患者を大量の甲状腺ホルモン剤で治療することに成功した (小森ら, 1994; Komori, et al., 1996A)。これは視床下部一下垂体の脆弱性につながる不安定性を強引に安定させたと解釈している。ちなみに、この患者は通常の治療によって悪化する。女性の月経周期の補正による周期性精神病の治療 (小森, 2005) や、月経前緊張症の診断と治療も行った (小森ら, 1987; 小森ら, 1990)。こうした症例を診ていく中でホメオスターシスという概念の重要性を認識した。ストレスとホメオスターシスは、今日まで筆

者の変わらない中心的なテーマとなっている。その研究の経過を振り返る。筆者は臨床家であるとともに、脳化学が専門領域で、時間生物学や甲状腺とうつ病の関係なども扱ってきたが、ここではストレス実験や香りの研究に内容を絞る。

なお、正確にはストレスとは生体に起こる反応としてのゆがみであり、それを引き起こす原因はストレッサーと呼ぶが、ストレッサーも便宜上ストレスと呼ぶことが多い。以下の文中でも両方の意味でストレスという用語を使用する。

II. 精神神経免疫学

前述のように精神神経と内分泌の関係には取り組んでいたが、そこに免疫系が加わる考え方である。むかしから「病は気から」といわれ、精神と身体の関係は俗説として認められてきた。疲れたり、落ち込んだ時に風邪をひきやすいなど経験的に知られてはいるが、科学的な証明はできていなかった。かつて免疫系は独立して自律的に機能していると考えられていて、心が免疫機能に影響するとは到底認められることではなかった。

心の状態が免疫機能に影響することを示す報告は、1970年代以前にも散見されるが、広く受け入れられることはなかった。1970年代になって、NASA (アメリカ航空宇宙局) によるアポロ計画の中で、帰還する際の大気圏再突入の際に宇宙飛行士の白血球数が変化することが報告され、ストレスが原因とされた。大気圏再突入は大気圏にはじかれたら永遠に帰還できなくなり、大気との摩擦で燃え尽きてしまう可能性もあり、訓

練を積んだ宇宙飛行士であっても大きなストレスである。これと前後してオーストラリアでの研究により、配偶者を失った直後に免疫機能が低下することが示された。以降、心と免疫機能に関係があることが広く認められ、精神神経免疫学と命名された（ロックら，1990）。

精神神経免疫学の重要性は、長く医学を支配してきたデカルト的の心身二元論を超えるところにある。デカルトは、心と身体が互いに影響を与え合うことを認めているが、哲学体系としては心と身体を別個のものとしてとらえている。そして、現代医学は心身二元論に基づいて発展してきた。顕微鏡の発達で感染症の原因菌が発見され、身体医学は原因と結果の因果論によって発展してきた。一方、精神疾患は原因が脳にあると想定されても、なかなか原因をとらえられず、精神を分離して医学は発展してきた。しかし、心と身体のつながりを否定できず、現代医学が発展しても技術的にも倫理的にも限界が見え、心身二元論に対する疑問が出てきていて、それを超越する考え方が精神神経免疫学であり、きわめて斬新で、また時代の要請にも応えていた。現代医学に受け入れられるような根拠を見出したことが大きい。

精神神経免疫学では、神経系、内分泌系、免疫系が相互に機能を調節し合って、ホメオスタシスを保っていると考えられる。この3つの系で三角形を作っていると考えると理解しやすい。精神は神経系の高次機能なので、この三角形の上にある（図1）。三角形のバランスが崩れると精神機能にも影響が現れる。バランスを崩す代表的なものがストレスである。気温の変化もストレスであり、常にこの三角形はバランスを崩そうとする力に対して機能を調節し合ってバランスを保っている。それが自己治癒力による健康の維持であり、生きる事そのものとも言える。しかし、バランスの崩れはどうしても起こり、その結果がさまざまな病気である。

神経系と内分泌系の橋渡しをするのは神経伝達物質とホルモンである。免疫系が神経系や内分泌系に作用

する橋渡しはサイトカインで、免疫系には神経伝達物質やホルモンの受容体があることがわかり、一方、サイトカインが神経系や内分泌系に作用し得ることも示されて、この3つの系の相互作用が明らかになった（小森ら，1997）。筆者は、うつ病モデルの1つである嗅球摘除マウスにおける免疫機能の変化と抗うつ薬による免疫機能に対する作用について報告した（komori et al., 1992）。

精神神経免疫学には興味深い話がいくつもある。特に興味深いものとして、がんの自然治癒をめぐるライト氏の例とマザーテレサ効果がある。マザーテレサ効果とは、その映画を見て感動すると免疫機能が上がるというもので、これを発展させ、愛や感動によって免疫機能が上がることも示されている（ロックら，1990）。これは看護、ケアリングの意味と意義を説明するものでもある。つまり、図2のようにストレスによってホメオスタシスが乱れた時、図3のように、ケアリングによって自己治癒力を強化することが重要であり、その結果はケアリングを施した看護者にもプラスとして作用し、好循環を生むと考えられる。

ただし、精神神経免疫学は極端に解釈される余地を残している、心ですべてを解決しようとする危うさを含んでいることにも注意が必要である。

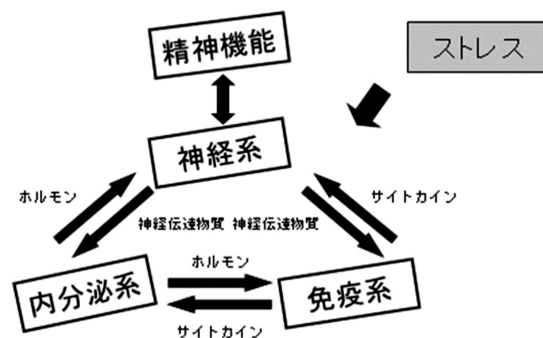


図2 ストレスによるホメオスタシスの乱れ

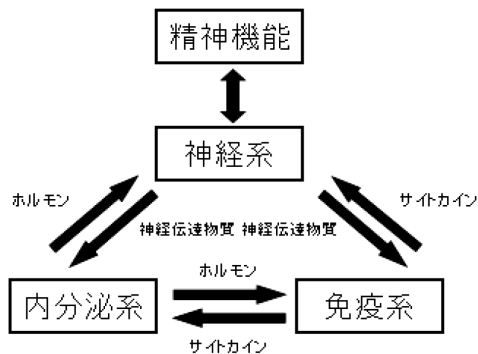


図1 精神神経免疫学の枠組み
(小森ら，1997より改変して引用)

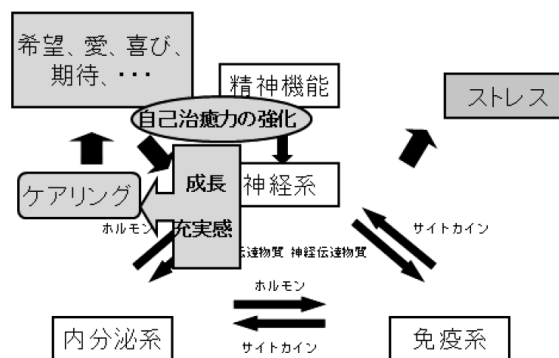


図3 ケアリングによる自己治癒力の強化

生物学的研究としては、サイトカイン、中でもうつ病患者の血中で増加していることが知られているインターロイキン-6 (IL-6) に注目した研究を展開した。免疫反応は主に末梢で起こる。その結果として分泌される IL-6 をはじめとした炎症性サイトカインは脳血液関門の抜け道から脳内に入る。さらに、脳内でも炎症性サイトカインが産生されることが明らかにされ、この役割が大きいことが次第に明らかになった (小森ら, 1997)。筆者らも RT-PCR 法を用いて、脳内の IL-6 とその受容体が拘束ストレスで変化することを見出し、これとアドレナリン受容体やオピオイド受容体の変化が関係していることを明らかにしている (Shizuya et al., 1997; Shizuya et al., 1998; Miyahara et al., 1999A; Miyahara et al., 1999B; Miyahara et al., 2000; Zhang et al., 2002; Yamamoto et al., 2003; Matsumoto et al., 2007)。

リンパ球サブセットの解析では、うつ病モデルの嗅球摘除マウスで免疫機能の上昇、抗うつ薬による免疫機能の低下を見出した (Komori et al., 2003; Komori et al., 2004)。こうした基礎実験や臨床研究を通じて、うつ病の免疫機能亢進仮説が少なくとも一部のうつ病に当てはまると考えている (図 4)。うつ病では副腎皮質からのコルチゾールの分泌が増加していることが多い。コルチゾールはストレスで増加することがよく知られている。本来はフィードバック抑制が働くが、ストレスが繰り返され、増加に対して脱感作が起こると考えられる。マクロファージにはコルチゾールに対する受容体があり、通常はコルチゾールが増加すると受容体にコルチゾールが結合し、マクロファージの働きを抑制する。しかし、コルチゾールの増加した状態が続くと

受容体が脱感作を起こし、反応しなくなる。免疫機能が活性化されることになり、炎症性サイトカインの分泌が増加する。IL-1, IL-6, TNF (腫瘍壊死因子) α などである。これらのサイトカインによってアンヘドニア (無快楽)、食欲低下、睡眠障害、焦燥、欲動の低下といった状態を動物が呈することが実験的に知られていて、sickness behavior と呼ばれる。炎症性サイトカインは視床下部-下垂体-副腎皮質系を各レベルで刺激し、悪循環的にコルチゾールの分泌が刺激される。これだけでもうつ病になることの説明になるが、この仮説の核心は脳内での事象である (Komori, 2016A)。

炎症性サイトカインは脳室周囲などの脳血液関門の弱いところを通して脳内に入り、脳内のアミンの代謝に影響すると考えられる。サイトカインは脳内でも産生される。脳内で神経伝達物質として重要で、その不足がうつ病の病因として言われているセロトニンは、脳内でトリプトファンから生合成される。トリプトファンにはもう 1 つ代謝経路があり、それを触媒する酵素がインドールアミン 2,3- ジオキシゲナーゼ (indoleamin 2,3-dioxygenase; IDO) である。これはトリプトファンから Kynurenine (以下、わかりやすくするため一部英語表記) を合成するとき作用し、炎症性サイトカインによって活性が増す。つまり、炎症性サイトカインが多く存在するとトリプトファンから Kynurenine への経路が活発になり、トリプトファンからセロトニンの合成が減少することになる。これでもうつ病が引き起こされる説明になるが、さらに、Kynurenine から 3-Hydroxykynurenine と Kynurenic acid が合成され、3-Hydroxykynurenine はさらに Quinolenic acid になる。このうち Kynurenic acid は神経細胞を守る作用 = neuroprotective があるが、3-Hydroxykynurenine と Quinolenic acid には神経細胞を傷害する作用 = neurodegenerative があり、相対的には傷害する作用のほうが強いので、脳はダメージを受け、さらにはうつ病の原因になる (図 5)。

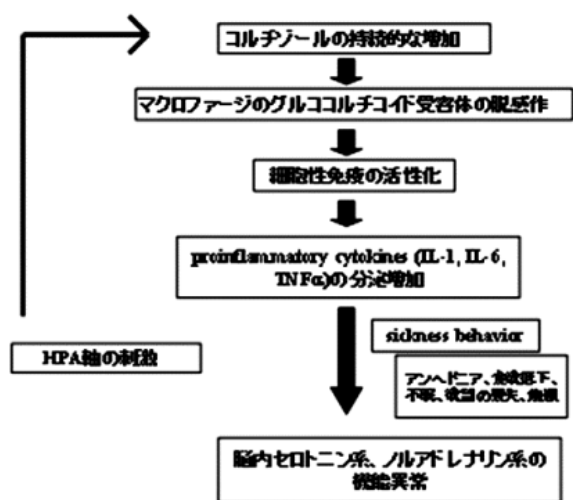


図 4 うつ病の免疫機能亢進仮説
HPA 軸；視床下部-下垂体-副腎皮質系
proinflammatory cytokines；炎症性サイトカイン

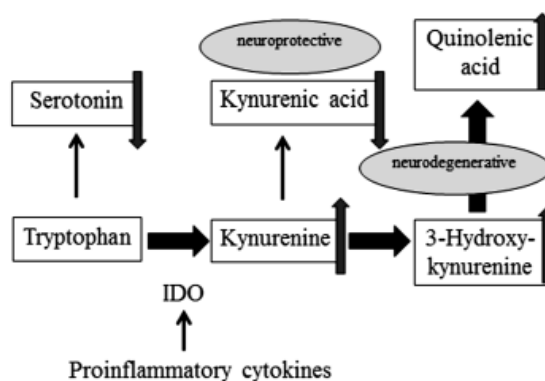


図 5 IDO によるトリプトファンの代謝の変化

実際に海馬などで神経細胞が減少していることが明らかになっていて、うつ病では機能的な問題だけではなく、器質的にも問題が起こっていると考えられている。

なお、筆者はうつ病と脂肪酸の研究もしていて、ホスファチジルセリンと抗酸化物のサプリメントによって高齢者のうつ病が改善することを示すとともに (Komori, 2015), うつ病を全身に起こる炎症の一つととらえ、 ω -3 脂肪酸はそれを抑え、 ω -6 脂肪酸は炎症反応を促進し、先に紹介したうつ病の免疫機能亢進仮説に結びつくという仮説をもっている (小森, 2012) (図 6)。

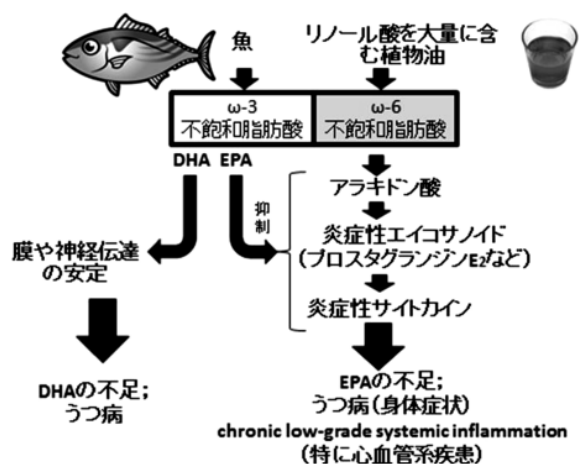


図 6 ω -3, ω -6 不飽和脂肪酸とうつ病
(小森, 2012 より引用)

III. 香りの医学的応用

1. 精神神経免疫学的観点からの香りの抗ストレス作用

筆者は 28 年あまりにわたって香りの精神機能に対する効能を研究してきた。アロママッサージのように精油を肌につけたり、薬のように口から飲んだりする場合は経路が少々複雑になるが、香りをかぐだけでは、肺を介して血中に入るごく一部の分子を除いて、主な作用経路は鼻を介していて、香りの情報は脳辺縁系に伝えられる。

一般には、5 感のうち、嗅覚以外の 4 つの感覚（視覚、聴覚、触覚、味覚）は脳皮質の各感覚領域を経て脳辺縁系に伝えられるが、嗅覚だけは嗅神経を介して脳辺縁系に直接情報が送られる。さらに、脳辺縁系に隣接する視床下部にも伝えられる。

視床下部は筆者の研究にとってきわめて重要な領域である。自律神経系、内分泌系の中核であり、免疫系でもきわめて重要だからである。本能的な行動をつかさどり、気分とも密接な関係がある。香りの研究は精神神経免疫学の応用として開始したのである。

この研究は、初期の約 10 年は久留米大学免疫学教室と、平成 7 年から 13 年までは (株) 資生堂との共同研究である。

マウスやラットに身動きを封じる拘束ストレスを回復負荷して免疫機能が低下した状態にした後、さまざまな香りに曝露して免疫機能を検討した。市販の金網をラットの体格に合わせて切り、ラットの身体全体を包んで身動きできない状態にした。拘束ストレスは世界中で使われているが、負荷時間は様々である。動物愛護の立場もあって分単位のことが多い。うつ病の研究を目的にしているため、ストレスはやや強め、しかも経過を追いたいと考え、1 回の負荷時間は 3 時間、これを 3 日間繰り返すことにした。1 日ストレス、つまり 3 時間の拘束 1 回では免疫機能が上昇する。2 日ストレス、つまり 3 時間の拘束を 1 日 1 回負荷し、2 日同じことを繰り返すと免疫機能は低下に転じる。さらにもう 1 回繰り返した 3 日ストレスでは免疫機能が明らかに低下する。これでただちにうつ病になることはないが、こうした反応を繰り返すうちに疲弊し、やがてうつ病の発症にもつながっていくと考えられ、研究上はブラックボックスが大きいとはいえ、うつ病の発症に示唆を与えると考えている (komori et al., 1996B)。

実験の結果、レモン、チェベローズ、ラブダナムなどには 3 日拘束によって低下した免疫機能を回復させる効果があることがわかった (Fujiwara et al., 1999)。実際には NHK などのテレビ番組用に行った実験であるが、人でも抗ストレス作用を確認した (小森, 1999)。レモンは日本人の嗜好に合い、応用しやすいが、知られ過ぎた香りでもあり、記憶が効果に影響する可能性があるため、人への応用には新規の調香を行うことが望ましい。後述の臨床応用では新規のものを用いた。

2. 抗うつ作用

昔からうつに対してはいろいろな精油が有効とされ、現在市販されているアロマセラピー関係の本にもたくさんの精油の名が挙げられている。経験の積み重ねはとても大事で、昔から変わらず言われてきたということは真実がたくさん含まれていると思われるが、科学的根拠にできる文献がなく、研究を開始した時点では自ら実験的に根拠を見出す必要があった。

香りの抗うつ作用の検討には強制水泳試験を用いた。透明の水槽を用意し、深さ 17cm, 25℃の水を満たす。そこに直径 18cm, 高さ 40cm のガラス製円筒を立て、その内部も外と同じ高さの水を満たす。筒の内面がツルツルであることと、円筒の上部以外に外に開かれていないことが重要である。この中に 160~180g のラットを入れる。ラットは脱出しようと泳ぐが、筒の内面は

ツルツルであるため登って上部から脱出することはできない。次にラットは水面より下の方で脱出しようとするが、不可能である。こうして必死に脱出を試みたあと、脱出が不可能であることを悟り、脱出をあきらめる。その場合にはラットは手足を動かさずにただ浮かんでいるだけになる。これを無動状態と呼び、人間のうつと類似した状態であるとされている。抗うつ作用のあるものを投与すると無動状態が減少し、ラットは手足を動かし脱出をあきらめない状態に戻る。人間のうつと強制水泳試験における無動状態には、薬理学的な類似性があるということである。しかし、ラットの無動状態は、短時間のうちに作られたものであるのに対し、人間のうつはそれ程短時間で形成されるものではない。

本実験では5分間の無動時間を測定する。本実験の24時間前に15分間ラットを水に浸けて学習させる。多数の香りについて検討したが、結局有意に無動時間が短縮し、抗うつ効果ありと判断できたのは柑橘系の香りだけであった。抗うつ薬のスクリーニングではふつうは注射薬を使う。学習のための初回水泳の後で注射し、本試験の1時間前に2回目の注射をする。これに準じて初回水泳の後で1時間、本試験の前の1時間香りを一定濃度に満たした部屋に入れて香りに曝露した。香りをいずれか1回だけかがせた場合や抗うつ薬の投与と組み合わせた場合などのバリエーションについても検討した。抗うつ作用のないものを投与した時には無動時間は220秒程度になる。香りを2回かがせたときには無動時間が70%に減少し、柑橘系香料に抗うつ作用が認められた。イミプラミン（IMP）という抗うつ薬では無動時間が45%に減少するので抗うつ薬にははるかに及ばない効果であるが、明らかな抗うつ作用ともいえる。IMPの投与を2回行い、香りを2回かがせると、IMPの投与だけの場合よりも無動時間が有意に減少した。IMPを2回投与して香りを1回だけかがせる場合では、24時間前にかがせる方が1時間前にかがせるよりも無動時間が短縮し、香りを2回かがせてIMPを1回だけ投与するときには、1時間前にIMPを投与する方が無動時間が短縮した。こうして柑橘系香料には実験的に抗うつ作用が認められた（Komori et al., 1995A）。

3. うつ病に対する香りの臨床応用

抗ストレス作用、抗うつ作用を根拠に、うつ病の入院患者に柑橘系香料の応用を試みた。

最も懸念したのは自殺であり、自殺念慮や焦燥感が強くない患者を対象を限定した。柑橘系香料を使う群と通常の治療を行う群に無作為に振り分け、検討を

行った。

香り使用群では抗うつ薬を大幅に減量または中止して寛解に至った。うつ病は身体的な変化を伴うことが多い疾患であり、副腎皮質などの内分泌機能や免疫機能に異常がしばしばみられることから客観的な指標として尿中コルチゾールやNK細胞活性、CD4/8などの測定を行った。検査結果では治療開始前にはうつ病患者におけるホメオスタシスの乱れがみられた。尿中コルチゾールの増加例が多くみられた。コルチゾールの他にも、NK細胞活性などいくつかの検査で異常がみられた。NK細胞活性などの免疫機能の検査では、機能低下の所見がある一方で機能亢進を示す結果も多くみられた。これは必ずしも免疫機能の増加を意味するものではなく、バランスの乱れの表れとみた方がよいのではないかと考えられる。治療によって、抗うつ薬で治療した群も香りでも治療した群も免疫機能や内分泌機能の異常所見は改善される傾向がみられた。正常よりも低かった機能は正常域へ上がっていく、高かった機能は正常域へ下がっていくという結果である。こうした所見はホメオスタシスの回復が治療によって起こることを示唆している。香りでも治療した場合と抗うつ薬で治療した場合でホメオスタシスの回復の仕方に差は認められなかった（Komori et al., 1995B）。

公表している香りを用いて治療した12人は、退院して20年以上が経っている。1人が中等度のうつ病を再発し、自殺念慮がみられたため通常の抗うつ薬による治療に変更した。この人を含め、現在はおおむね良好な経過である（小森, 2000A）。

柑橘系香料をうつ病治療に使える可能性が示された。しかし、限界を明確にしておく必要がある。柑橘系香料には抗不安作用は全く期待できず、睡眠にも悪い影響を与える可能性があり、不安や焦燥が強い例には使用すべきではない。自殺念慮がある場合は使うべきではない（小森, 2000B）。香りはあくまで補助手段であって、精神療法が重要であることを強調しておきたい。

うつ病に対する柑橘系香料の臨床応用の結果を学会や論文で発表すると、マスコミで大きく取り上げられ、問い合わせが殺到し、まったく研究にならず、うつ病に対する応用は停止した。その後、外来患者で一部再開したが、成果の公表を控えている。香りをかぐだけでは治らず、精神療法が重要であるということが理解されにくい。

4. 香りの抗不安・睡眠改善作用と臨床応用

ラットを使ってバルビタール睡眠実験を行った。ペントバルビタールをラットの腹腔内に体重に対して50mg/kgを注射し、ラットを眠らせ、さまざまな香り

をかがせて覚醒するまでの時間を測定した。ローズ、白檀などでわずかに睡眠時間が延長し、レモンやジャスミンなどで睡眠時間が短縮した。後に、同じ実験系でバレリアンが顕著に睡眠時間を延長することが明らかになった(小森, 2000C)。実験結果に基づいて、(株)資生堂と共同で白檀、パッチューリー、没薬、ローズ、オリス、パインなどを調合した香りを作り、臨床応用した。対象は、精神生理性不眠でベンゾジアゼピン系睡眠薬に対する臨床用量依存にある18人である。11人で睡眠薬を減量でき、うち5人では中止できた(小森, 1998)。その後、例数を増やした(Komori et al., 2006)。この香料は製品化されたが、医事法の問題から宣伝が出来ないこと、原料費が高く元々赤字になることから、一定の社会貢献を終えて、販売は中止になっている。

バルビタール睡眠実験でバレリアンの効果を見つけてからは、その応用を目指した。この香りは一般的には悪臭とされ、少なくとも好みが分かれるため、一般に使えるように(株)資生堂で改良が行われた。以下に記すバレリアンはすべて改質バレリアンである。

ラットを使い、自然な睡眠におけるバレリアンの効果を調べた。入眠潜時はバレリアンで有意に減少した。レモンでは有意に入眠潜時が延長した。硫酸亜鉛を点鼻した嗅覚障害モデルを作成して同様の実験を行った結果、バレリアンもレモンもその睡眠に対する効果が消失し、効果は嗅覚を介していることを示している。 γ -アミノ酪酸(GABA)を分解する酵素であるGABAトランスアミナーゼの活性を測定した結果、バレリアンによって酵素活性が低下していることがわかり、バレリアンの作用機序としてGABAの作用増強が考えられる(Komori et al., 2007)。

バレリアンを不眠の人に使い、有用であることを確認している。医事法の問題や香料が極めて高価であることなどから商品化を果たせずにいる。メーカーがわざわざ損を出しながら、あるいは使う人が高いお金を払ってこれを使わなくても、不眠の治療はできるからである。

筆者は睡眠薬を使うべきではないなどと考えていないが、使わないに越したことはない。香りを使えたらとても良いことで、特に香りの応用が有望と考えたのは精神生理性不眠である。睡眠薬を使うほどでもない不眠にはバレリアンが最適なもの1つで、いつか世に出したいと思っている。

不安障害の事例と高齢者で興奮しやすい人に香りを試用した。不安障害で効果がみられた人もいるが、人のいる所では香りを使うことに抵抗があるようで方法についてさらに検討を要する。

5. 統合失調症のリハビリテーションに対する香りの効果

統合失調症について、近年では地域、社会へ患者を戻そうとする取り組みが多く行われている。患者が対人関係をはじめ日常生活における支障やストレスに対処でき、社会性を取り戻し、再発を防ぐために行われるのが精神科リハビリテーションで、近年大きな発展を遂げている。なかでも基本的社会技能訓練(Social skill training; SST)は重要性が増してきている。実生活の中で対人関係に困難を感じた場面についてロールプレイを行い、意見を出し合っって対人関係のスキルを向上させる、などがよく行われる。その際に題材を提供する患者はもちろん、他の患者も自分のことのように感じながら、しかも意見を求められるので、大きな緊張を経験し、そのために参加を敬遠することもある。緊張の緩和はSSTが円滑に行われ、広まっていくためにとっても重要である。そこで、香りが緊張の緩和に役立つかどうかを検討することとし、唾液中コルチゾールを指標にした。

通常はSSTの前に、ウォームアップとして全員で20分間クイズや会話で緊張を和らげている。その代わりに手浴とアロママッサージを行った。手浴にはラベンダーオイルを使用し、前腕と手のアロママッサージを、ラベンダー、オレンジ、ゼラニウムなどを2%の濃度で用いた。

SSTは約1時間行い、通常は終了後に緊張を和らげる目的で10分間雑談をして過ごす。雑談の代わりに、におい紙で10分間好みの香りをかいた。

唾液中コルチゾールはSSTの前のウォームアップでアロマセラピーを使わないと94.9%に減少したに過ぎなかったが、アロマセラピーでは63.7%まで減少し、有意であった。その後SSTを行い、唾液中コルチゾールはSSTの終了時に有意に上昇した。SSTの前にアロマセラピーを行うと、行わない場合に比べてコルチゾールの増加は有意に少なかった。唾液中コルチゾールはアロマ吸入の後に77.6%まで減少したが、会話だけでは100.8%と変化がなく、有意であった(図7)。アロマセラピーが患者の緊張緩和に有用である可能性が示された(Komori et al., 2008)。SSTに限らずアロマセラピーは精神看護で有用ではないかと考え、平成28年度から3年間にわたり、科学研究費補助金の支援を受け、アロマハンドマッサージを看護技術として確立する取り組みを行っている。アロマはコミュニケーションをとる時に効果のあるツールとなり、看護領域で応用することに適していると考えている。

6. 香りの自律神経系に対する作用

アロマセラピーが最も役立つのはリラックスに関連した作用ではないかと思われ、イメージとして鎮静的

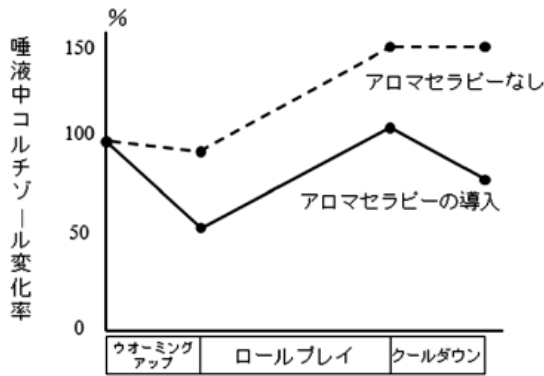


図7 SSTにアロマセラピーを導入した効果
(Komori et al., 2005より改変して引用)

な作用ということになる。ただし、うつの人にとっては賦活作用が広い意味でのリラックスということになる。そこで、アロマセラピーは自律神経系に対してどのような作用があるのか検証する必要がある。

自律神経機能の測定に最近よく使われるのが心電図RR間隔の解析である。高周波(HF)成分(0.15Hz以上)は副交感神経機能を反映し、低周波(LF)成分(0.04~0.15Hz)は心臓迷走神経系と心臓血管交感神経系の両活動を反映し、LF/HFは交感神経機能を反映することがわかっている。

健康な男性とうつ病患者を被験者とした。うつ病患者は症状がかなり改善していて実験への参加が病状に支障のない人とどめた。測定4分、休憩1分を1セットして香り提示前に3セット、香り提示中に2セット、香り提示後に7セット行った。実験中は紙マスクを着用し、香りの曝露は紙マスクに香りを付けることで行った。

柑橘系の香り曝露によって、交感神経活動は健常者では柑橘の香り曝露によって上昇した後、10分後には元の状態に戻った。うつ病患者では柑橘の香り曝露前に上昇していて、香り曝露による上昇が小さく、その後やや低下して推移した。副交感神経活動は健常者、うつ病患者ともに柑橘の香り曝露後25分から上昇した。

バレリアンでは、健常者、うつ病患者ともに、交感神経活動はすぐに低下し、副交感神経活動は香り曝露後10分から上昇した。

柑橘系香料では、曝露終了後しばらくして副交感神経系を刺激する効果が現れてくることと、うつ病といった生体の状態によってはあらわれる効果は逆になる可能性があることが重要である(Komori, 2009)。

香りだけについて行った前述の実験に続いて、精油を用いたマッサージの効果を検討し、同様の結果を得た(Komori, 2011)。

7. 檜油の香りによるリラクゼーション効果評価試験

檜の製材所から出るおが屑や間伐材は、エリンギなどのきのこのこの培地に使用のおが屑として利用されているが、この際、培養の妨げになる抗菌物質、すなわちフィントンチッドが取り除かれ、副産物としてフィントンチッドを含む檜水および檜油が産出される。健康な20歳代男性6名を対象として、75分間のクレペリントテストを2回実施(テスト間隔は約3時間)し、テスト開始前、テスト終了時およびテスト中に設ける15、35、55分時点における各5分間、マスクを着用させ、上端に檜油またはプラセボを0.2mL滴下して香りに曝露した。またテスト終了後30分間に5分間隔で同様に曝露した。テストは3名ずつの計2群とし、単盲陰クロスオーバー法にて実施した。(株)東邦産業、(株)機能食品研究所との共同研究として行った。

唾液採取をテスト開始前、テスト終了時、テスト終了後30分間およびテスト中に設けた15、35、55分時点における各5分間の香り曝露時間中後半に3分間に、唾液を採取し、唾液中のコルチゾールを測定した。個体別にみると、1名でプラセボ曝露時に増加がみられたのに対し、檜油では上昇は認められなかった。増減率でみると、3名で明らかなコルチゾールの上昇がみられ、ストレス負荷が確認できた。これら3例について、対照群との間で比較したところ、15、35および55分の時点で有意に低値を示し、檜油のリラクゼーション効果が認められた(小森ら, 2007)。

8. 働く女性のストレス緩和

看護師は、精神的にも肉体的にもストレスフルな職業であるとされていて、平均的日本人労働者の仕事ストレスを1.0として医療従事者のストレスを数値化すると、医師1.09、事務職0.89であるのに対して、看護師は1.55と医療従事者の中でもっとも高く、肉体的負担に加え、時間的プレッシャーや責任といった精神的ストレスの高さが指摘されている。アルケア(株)ではウルソール酸をマイクロカプセルに封入して繊維に織り込む技術を開発し、こうしたウルソール酸加工ストッキングの効果の検討を依頼された。また、末端から徐々に圧迫を加えて下肢のうっ血を解消する段階的圧迫ストッキングも開発し、その効果の検証も依頼された。

ウルソール酸は、ローズマリーをはじめとする植物の葉や果実などの蠟状物質中に広く分布する白色粉末状物質である。ウルソール酸の加工に用いたマイクロカプセルは、生体類似構造を持ち、繊維と皮膚の摩擦により崩壊して内包物を放出すると考えられていて、放出された内包物が皮膚表面に移行することが確認され

ている。ウルソール酸は、分子量 456.7 の油溶性であることから経皮吸収を期待することができる。

現段階で公表しているのは 3 名の看護師について行った結果だけであるが、その後、対象数を 15 名に増やして同様の効果が確認されている。

外科系病棟に勤務する女性看護師を対象にした。ウルソール酸を加工したストッキングと未加工のストッキングをそれぞれ勤務中に 2 日間続けて装着してもらい、各装着日ごとに勤務前、昼休み、勤務後における唾液中コルチゾールを測定した。各ストッキングともに無臭であり、単盲検クロスオーバー法で実施した。勤務形態は、日勤に限定し、それぞれのストッキングを、休日明けから 2 日間連続した勤務日に装着した。日勤に限定したのは、コルチゾールの日内変動を考慮したためである。ストッキングは、ウルソール酸加工、未加工ともにパンティーストッキングタイプで、足首 14mmHg、ふくらはぎ 10mmHg、大腿中央 7mmHg の段階的圧迫力を有している。段階的圧迫機能を持つストッキングは、浮腫や疲労を軽減する効果があることが知られているが、圧力を高めると交感神経機能が亢進する懸念があり、圧迫がストレスとなる可能性がある。今回は、ストレスに対する圧迫の影響を極力抑えるため、浮腫軽減や肉体疲労軽減を期待できるもっとも低い圧力を採用した。

唾液中コルチゾールは、勤務前、昼休み（食前）、勤務後に唾液を採取し、後日分析した。

唾液中コルチゾールは、すべての被験者で勤務前がもっとも高く、昼休み以降に低くなる傾向が見られた。勤務前、昼休み、勤務後それぞれについて、ウルソール酸加工と未加工の間で、勤務前、昼休みに差はなかったものの、勤務後はウルソール酸加工のほうが有意に低値を示し、ウルソール酸加工ストッキングが看護師の職務ストレスを軽減していることが示唆された（井上ら、2010）。

9. セドロールのリラックス効果と導眠効果の検証のための予備試験

現代の過密な車社会における車の運転においては、渋滞や横入りなどのストレスが存在する。運転中のストレスは集中力を低下させ、交通事故にも繋がる因子であることから、安全な運転のためには、ストレスを緩和することが一つの方策と言える。

フィトンチッドの一つであり杉やヒノキの香りに含まれるセスキテルペンアルコール類に属する組成成分である香り成分セドロールに注目した。セドロールには、リラックス効果があり、これを車内に香らせることで安全運転に役立つ可能性がある。しかし、セドロール

ルには導眠効果もあることが報告されていて、運転の安全性に大きな障害となる可能性もある。

車の運転時にセドロールを香らせることが、リラックス効果による利点と導眠効果による欠点とのどちらをもたらすか、あるいは欠点が現れず利点だけが現れるにはどうすればよいかを見極めることは重要な課題である。（株）デンソー、（株）三重 TLO との共同研究として行った。

被験者は 20 歳以上の健常な男性 6 名で、プラセボとして、ブチルカルビトールを、被験物質としてセドロールをブチルカルビトールと混合したものを用い、肉体的および精神的ストレスを負荷してから、テント室にて曝露した。心電計、脳波計、血圧計、イライラ感に関する VAS（Visual analog scale）スコアにて状態を測定した。

全体としては VAS スコア以外では明確なストレス反応を検出できなかった。クロスオーバーで負荷したストレスラーが 2 回とも作用したと解釈できる人が 2 人いて、ストレス反応として、HF 成分の減少と LF/HF 比の増加がみられ、セドロール曝露後には、HF 成分の増加、LF/HF の減少、つまりリラックス状態を示した。この 2 例では θ 波および δ 波は増加しておらず、導眠作用はみられなかった。眠気を伴わずにリラックスさせる可能性を見出した。セドロールはにおいとしてはあまり感じないので好き嫌いが生じにくく応用しやすい利点がある。自動運転の技術が急速に進歩して運転がストレスになることはなくなるかもしれないが、車に乗っているとき、より快適にするために有用かもしれない、近い将来、車にこれに関する装置が付くようになるかもしれない（Komori et al., 2016B）。

10. 宇宙ステーションにおける香りの応用

平成 11 年から平成 14 年まで宇宙環境利用研究推進委員会の委員として、国際宇宙ステーションにおける香りの応用について検討した。宇宙に長期にわたって滞在するようになると、閉鎖空間で生活することによるストレス、昼夜リズムを整えることが難しいことによるストレスなどが想定され、抑うつや不安、不眠が起るのではないかと考えられた。何回も会議をして、宇宙飛行士の毛利氏や向井氏からも宇宙へ行くことのストレスや不眠について聞いた。二人はもともと優秀な心身をもっていて懸念するようなことはないということだったが、一般の人が宇宙へ行くようになれば考える必要があることでまとまった。「希望」で実験をすることは難しいということでペンディングになったまま、事実上中止になった。香りを流す装置を付けるだけでも莫大な費用がかかるためである。将来生かされることを期待している。

IV. 熊野古道のリラックス効果

熊野古道は、平成 16 年 7 月に『紀伊山地の霊場と参詣道』として世界遺産に登録され、観光資源としてだけではなく、森林ウォーキングの効能を持つ健康資源としても注目されている。尾鷲市にある馬越峠コースについて、リラクゼーション効果を検証した。(株)三重 TLO との共同研究で、尾鷲市役所などの協力を得て行った。

健康男性ボランティア 22 名（平均年齢 31.5 歳 ± 5.6 歳）を対象にクロスオーバーオープン試験とした。ウォーキングは隔週で 2 回実施し、第 1 群は初回到古道コースを、第 2 回目に市街地コースを、第 2 群は逆に初回到市街地コースを、第 2 回目に古道コースをウォーキングした。ウォーキング中は飲料水として 500mL の水を与えた。古道コースは馬越峠コース 4.0km を 2 時間強を目安に適宜休憩を入れてのウォーキングで、市街地コースは、尾鷲市街地を前半の 1 時間 20 分を古道コースの登りを想定し心拍数 120～140beat/分となるように、後半を下りと想定し心拍数 120beat/分を目安に適宜休憩を入れて全行程約 7.8km、2 時間強ウォーキングおよびジョギングとした。市街地コースの目標心拍数は、予備調査から得られた馬越峠コースウォーキング時の心拍数とほぼ等しく、運動強度が等しくなるように設定した。各群 5 例にウォーキング開始時より終了時まで腕時計型心拍計を装着し、心拍数を測定の上、両ウォーキングコースの運動負荷の程度を解析した。唾液中アミラーゼおよびコルチゾール濃度を測定した。心理的検査としては日本版 POMS (Profile of Mood States) 短縮版試験用紙 (金子書房) を用いて、ウォーキング開始前および終了後、被

験者全例に対して調べた。VAS スコアも用いた。

参考データとして、第 1 群の 2 例および第 2 群の 3 例に、ウォーキング開始時より終了時までの間、ホルター心電計を装着し、心電図波形よりウォーキング開始より終了時までの間の LF と HF を解析し、自律神経機能を検討した。

第 1 回目および第 2 回目のウォーキング日はともに快晴で、温度や湿度に問題はなかった。心拍数に関しては、全体では両コースに心拍数の差は認められず、両コースを比較する上で運動量の差は影響しないものと判断し、ストレスの持越し効果もみられなかった。

唾液中アミラーゼは、古道コースでは、ウォーキング開始前に比し、終了後において濃度の低下傾向が認められた。一方、市街地コースではウォーキング開始前に比し、終了後において濃度の有意な上昇が認められ、ウォーキング終了後では古道コースに比し、市街地コースは有意に高値であった。古道コースではアミラーゼの低下はあるものの有意ではなくリラックス効果は確認できなかったが、市街地コースではストレスが高まること示され、古道コースのリラックス効果における有用性が示唆された (図 8)。

古道コースおよび市街地コースともに唾液中コルチゾールはウォーキング開始前に比し、終了後で低下し、古道コースでは有意差を示した。群間比較では、ウォーキング終了時において古道コースが市街地コースよりも低い傾向を示し、ウォーキングによりリラックスする傾向がみられたが、古道コースでより効果が高かったことが示唆された (図 9)。

POMS 解析結果では、古道コースおよび市街地コースともにウォーキングの前後で「緊張-不安」、「抑うつ-落ち込み」、「怒り-敵意」、「混乱」が有意に低下

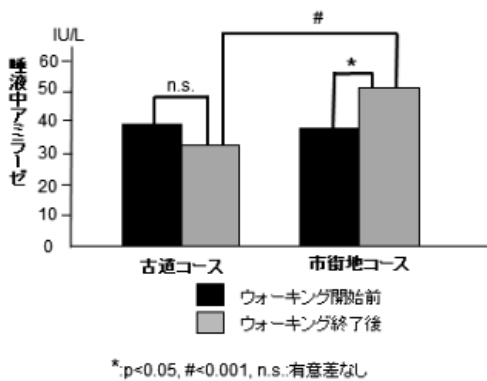


図 8 古道と市街地におけるウォーキングによる唾液中アミラーゼの変化 (三井ら, 2010 より改変して引用)

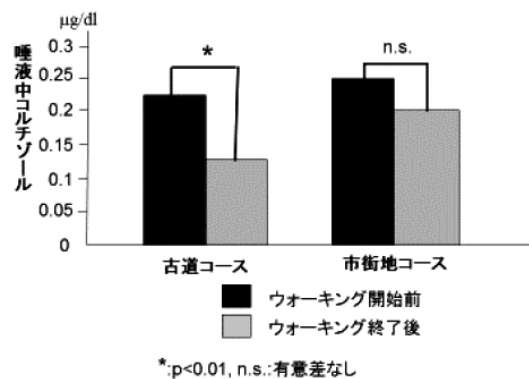


図 9 古道と市街地におけるウォーキングによる唾液中コルチゾールの变化 (三井ら, 2010 より改変して引用)

していた。一方、市街地コースでは「活気」の有意な低下がみられ、古道コースと比較して低下傾向がみられた。また「疲労」が市街地コースで増加する傾向を示し、古道コースと比較しても増加傾向を示し、全体として、古道コースでより気分の改善がはかられた。

VAS 解析結果では、古道コースにおいては、中間点(峠)で差はなく、ウォーキング終了後では有意に高値を示し、良好な気分・体調をきたしていた。一方、市街地コースにおいては、中間点およびウォーキング終了後において有意に減少し、気分・体調が低下していた。群間でみると、市街地コースは古道コースと比較して、中間点、ウォーキング終了後ともに有意な低値を示した。全体として、古道コースでより主観的・総合的気分の改善が図られることが示唆された。

心電図解析においては、副交感神経活動の指標である HF 成分は、時系列で見ると、市街地コースでは初期値に比し大きな変動はなかったが、古道コースでは市街地よりも高い傾向を示し、特にウォーキング終了近くでより高い値を示した。また交感神経機能を示す LF/HF は、全体を通して古道コースに比し、市街地コースでやや高い値を示す時間が散在しており、古道コースでは交感神経が安定化しているのに対して市街地コースでは交感神経系が興奮する傾向にあることを示していた。

以上のように、いずれのストレス指標においても古道コースでは市街地コースに比し、リラックス・気分改善効果が高いことが検証できた(三井ら, 2010; Komori et al., in press)。森林ウォーキングにおけるリラクゼーションの原因としては、木の香り、陽射しの木陰による低減、土道、マイナスイオンなどの要因が挙げられる。熊野古道の歴史的意味を含めた固有の効果も考えられるが、それを検証することは不可能であり、現実的には、一般の森林ウォーキングの効果と同様のものと言わざるを得ない。

これに関連して、尾鷲市にある夢古道の湯に入浴することによるリラックス効果も示した(三井ら, 2012)。

V. ストレスの形而上学的理解

総じて、ストレス対処において重要であることは、オンとオフの切り替えをいかに上手に行うかである。頭ではわかっているけれどもという人も多く、それを手助けする手段をいくつか見つけてきた。

一方、ストレスの研究をしていると、人の存在そのものに考えが及ぶ。対象の1人1人についてである。ストレスフリーはあり得ないのでいろいろな背景を持っている。精神疾患の人々の様々な人生も診てきた。そ

のような個を意識すると、対極の永遠なるものも意識される。永遠なるものはないかもしれないが、見えざるものはある。深い精神性である。それは、ある者には宗教、ある者には哲学になり得る。存在そのものを問うことである。こうしたことは自然科学に対して形而上学と言うべきだろう。先に紹介した熊野古道の研究の本当のねらいも、昔から人々が祈りを重ねてきた歴史がどのような意味を持っているかである。しかし、その検証は難しい。最近、忍者の印や呼吸法の研究を手がけた。まだ論文としては未発表であるが、一部は書物になっている(山田ら, 2016)。忍者のストレス対処、生き方の研究をしていると、忍者の深い精神性を感じずにはいられない。密教や修験道の流れを汲んでいるので当然ではあるが、印は祈りである。息長(おきなが)という呼吸法は瞑想に導く。神仏、自然、宇宙といったものとストレス対処は不可分なのではないか。筆者が昔から敬愛している精神科医で思想家のマックス・ピカートのいう「沈黙の世界」(1964)がみえてくる。ピカートの生きた時代にはラジオが騒音で、沈黙の世界の危機を警告したが、今や騒音だらけである。騒音とは、便利なものの総称で、ネットなども含まれる。人の精神世界にとって根源的な沈黙を得ることがいかに重要かを思う。ピカートはキリスト教を背景にしているが、天寿国繡帳に織り込まれている聖徳太子の「世間虚仮、唯仏是真」も同じことを指していると筆者は理解している。ピカートの「沈黙」、聖徳太子の「仏」を理解することが本当のストレス対処ではないだろうか。自然科学の枠を超えてしまうかもしれない。今後は忍者のさらなる精神性の研究などを行いながら、自らの考えを著作物にしたいと思い、第1作目として通常書籍に自らの考えを加えたものを現在校正中である(小森, 印刷中)。かつては生物学的精神医学の正統派であったが、次第に形而上学に行き着いたといえる。実際は、深みを増して志の原点に戻ったのである。

文 献

- Fujiwara R, Komori T, Noda Y, et al. (1999) Effects of long-term inhalation of fragrances on the stress-induced immunosuppression in mice. *Neuroimmunomodulation*, 5(6), 318-322
- 井上英昭, 岩崎徹治, 小森照久 (2010) ウルソール酸加工した弾性ストッキングが看護師の職務ストレスに及ぼす影響. *ストレス科学研究*, 25, 59-62
- 小森照久, 野村純一 (1987) 月経前緊張症の治療. *精神医学*, 29(9), 949-956
- Komori T, Nomura J, Inoue K, et al. (1990) Tyrosine hydroxylase

- activity in discrete brain regions of depression model rats. *Jpn J Psychiatr Neurol*, 44(4), 747-754
- 小森照久, 野村純一 (1990) 月経前緊張症の概念と展望— prospectiveな診断と病型分類の必要性. *医学のあゆみ*, 152(3), 170
- Komori T, Fujiwara R, Nomura J, et al. (1992) Effects of restraint stress on plaque-forming cell response in normal and olfactory bulbectomized mice. *Biol Psychiatry*, 29(7), 695-698
- 小森照久, 野村純一 (1994) 周期性緊張病の1例, シリーズ精神科症例集 第4巻躁うつ病Ⅱ・非定型精神病, 木村敏, 井上令一編, 267-277, 中山書店, 東京
- Komori T, Fujiwara R, Tanida M, et al. (1995A) Potential antidepressant effects of lemon odor in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 5(4), 477-480
- Komori T, Fujiwara R, Tanida M, et al. (1995B) Effects of citrus fragrance on immune function and depressive states. *Neuroimmunomodulation*, 2(3), 174-180
- Komori T, Nomaguchi M, Kodama S, et al. (1996A) Thyroid hormone and reserpine abolished period of periodic catatonia: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 6(2), 155-156
- Komori T, Fujiwara R, Shizuya K, et al. (1996B) The influence of physical restraint or fasting on plaque-forming cell response in mice. *Psychiatry Clin Neurosci*, 50(5), 295-298
- 小森照久, 野村純一 (1997) 情動と免疫, 伊藤真次, 熊谷朗, 出村博編, 情動とホルモン, 89-104, 中山書店, 東京
- 小森照久 (1998) 嗅覚刺激によるうつ病, 不眠症の治療. *最新精神医学*, 4(6), 541-549
- 小森照久 (1999) 柑橘系香気 of 精神科医療への応用. *果実日本*, 54, 70-72
- 小森照久 (2000A) うつ病の再発・再燃防止策—精神神経免疫学的観点からの予測と嗅覚刺激の応用, 生き方の見直し. *精神科治療学*, 15(1), 47-51
- 小森照久 (2000B) 精神科における香りの応用の適応と限界. *こころの臨床 a・la・carte*, 19(3), 299-303
- 小森照久 (2000C) アロマセラピー, 樋口輝彦, 神庭重信, 染谷俊幸, 編, *KEY WORD精神* 第2版, 16-17, 先端医学社, 東京
- Komori T, Yamamoto M, Matsumoto T, et al. (2003) Effects of imipramine on T cell subsets in olfactory bulbectomized mice. *Neuropsychobiol*, 46(4), 194-196
- Komori T, Yamamoto M, Matsumoto T, et al. (2004) Divergent effects of imipramine on PFC production: inhibition in normal mice and enhancement in olfactory bulbectomized mice. *Int Med J* 10(3), 191-193
- 小森照久 (2005) 月経周期と精神疾患, 実践・女性精神医学 ライフサイクル・ホルモン・性差, 油井邦夫, 相良洋子, 加茂登志子編, 253-261, 創造出版, 東京
- Komori T, Matsumoto T, Yamamoto M, et al. (2006) Application of fragrance in discontinuing the long-term use of hypnotic benzodiazepines. *Int J Aromather*, 16(1), 3-7
- Komori T, Matsumoto T, Motomura E, et al. (2007) The sleep-enhancing effect of valerian inhalation and sleep-shortening effect of lemon inhalation in rats. *Chem Senses*, 31(8), 731-737
- 小森照久, 山路秋比古, 梅田幸嗣 (2007) 檜油の香りによるリラクゼーション効果評価試験. *三重大学創造開発センター研究報告*, 14, 11-14
- Komori T, Kageyama M, Koseko T (2008) Beneficial anti-stress relaxation effects of aromatherapy provided before and after social skill training. *Int J Essential Oil Ther*, 2(2), 45-49
- Komori T (2009) Effects of lemon and valerian inhalation on autonomic nerve activity in depressed and healthy subjects. *Int J Essential Oil Ther*, 3(1), 659-664
- Komori (2011) Effects of hand massage with lemon and valerian oil on autonomic nerve activity in depressed and healthy subjects. *Int J Essential Oil Ther*, 4(4), 95-100
- 小森照久 (2012) うつ病と不飽和脂肪酸 最新精神医学, 17(3), 243-251
- Komori T (2015) The effects of phosphatidylserine and omega-3 fatty acid-containing supplement on late life depression. *Mental Illness* 7(2), 5647-5651
- Komori T (2016A) The significance of proinflammatory cytokines and Th1/Th2 balance in depression and action of antidepressants. *Neuropsychiatry (London)* 6(6): 476-479
- Komori T, Tamura Y, Mitsui M, et al. (2016B) A preliminary study to investigate relaxation and sleep-inducing effects of cedrol. *OA J Sci Technol*, 4: article ID 101228 6 pages
- Komori T, Mitsui M, Togashi K, et al. Relaxation effect by 2-hour walk in Kumano-Kodo forest. *J Neurol Neurosci*, in press
- 小森照久 心の疾患と香り. フレグランスジャーナル社, 東京, 印刷中
- Matsumoto T, Komori T, Yamamoto M, et al. (2007) Prior intraperitoneal injection of rat recombinant IL-6 increases hypothalamic IL-6 contents in subsequent forced swim stressor in rat. *Neuropsychobiol*, 54(3), 186-194
- マックス・ピカート (1964) 沈黙の世界, 佐野利勝訳, みすず書房, 東京
- 三井雅之, 富樫健二, 小森照久, 他 (2010) 熊野古道馬越峠コースウォーキングによるリラクセス効果. *ウォーキング研究*, 14, 191-195
- 三井雅之, 小森照久, 松井純, 他 (2012) 熊野古道伊勢路健康ツーリズムにおいて温浴の抗ストレス効果を生かす予備的基礎実験. *最新精神医学* 17(4), 397-399
- Miyahara S, Komori T, Fujiwara R, et al. (1999A) Effects of

- single and repeated restraint stresses on the expression of mRNA for alpha 1 adrenoceptors in the hypothalamus and midbrain of the rat. *Eur J Pharmacol*, 379(1), 111-114
- Miyahara S, Komori T, Fujiwara R, et al. (1999B) Effects of restraint stress on alpha 1 adrenoceptor mRNA expression in the hypothalamus and midbrain of the rat. *Brain Res*, 843(1-2), 130-135
- Miyahara S, Komori T, Fujiwara R, et al. (2000) Effects of repeated stress on expression of interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor mRNAs in rat hypothalamus and midbrain. *Life Sci*, 668(6), PL63-69
- Shizuya K, Komori T, Fujiwara R, et al. (1997) The influence of restraint stress on the expression of mRNAs for IL-6 and IL-6 receptor in the hypothalamus and midbrain of the rat. *Life Sci*, 61(10), PL135-140
- Shizuya K, Komori T, Fujiwara R, et al. (1998) The expressions of mRNAs for interleukin-6 (IL-6) and the IL-6 receptor (IL-6R) in the rat hypothalamus and midbrain during restraint stress. *Life Sci*, 62(25), 2315-2320
- スティーブン・ロック, ダグラス・コリガン (1990) 内なる治癒力—こころと免疫をめぐる新しい医学, 池見酉次郎監修, 創元社, 東京
- Yamamoto M, Komori T, Matsumoto T, et al. (2003) Effects of single and repeated prolonged stress on mu-opioid receptor mRNA expression in rat gross hypothalamic and midbrain homogenate. *Brain Res* 980(2), 191-196
- 山田雄司, 中島篤巳, 小森照久, 他 (監修) (2016) 「The NINJA—忍者ってナンジャ!?!—」公式ブック, KADOKAWA, 東京
- Zhang K, Komori T, Yamamoto M, et al. (2002) Effects of single and repeated restraint stresses on the expression of beta 1-adrenoceptor mRNA in the rat hypothalamus and midbrain. *Neuropsychobiol*, 46(3), 121-124

キーワード：ストレス, ホメオスターシス, 精神神経免疫学, 香り, 形而上学