シンポジウム「自律神経系とめまい」

嗅覚と聴覚の刺激による自律神経変化
—体内時計とヒスタミン神経系の関与—

永井 克也

Katsuya Nagai

¹⁾Professor Emeritus Osaka University²⁾ANBAS Corporation

1) はじめに

ヒトを含む哺乳類では自律神経系は内分泌系などと連携して体内外の環境変化に対応して体内の生理学的に重要な指標、例えば体温、酸素濃度、血圧、血糖などの値を生存に必須なある範囲内に維持する。このことは体内恒常性（ホメオスタシス）と呼ばれる。筆者等は大学在職中での研究により血糖、血圧や体温などの恒常性維持機構に脳・視床下部・視交叉上核（suprachiasmatic nucleus, SCN）に存在する体内時計機構が自律神経の制御を介して重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。筆者は大学在職中新島旭新潟大学名誉教授との共同研究により自律神経活動の測定を行ってきた。その後、筆者は大学退職後にラットやマウスの各臓器／組織を神経支配する自律神経の活動を測定して、薬品、食品、匂い製品、皮膚に塗布する物質や音楽などの機能性を明らかにする試験を企業や大学から受託するベンチャー企業を立ち上げた。表1に自律神経活動変化と生理機能変化の関係を示す。白色脂肪組織と褐色脂肪組織を支配する交感神経が促進されると脂肪分解と脂肪酸を主に使う熱産生が亢進する。膵臓の交感神経が興奮するとグルカゴンの分泌が促進されインスリンの分泌が抑制されて血糖値が上昇する。副腎の交感神経が興奮すると髄質からのアド

レナリン分泌が促進されて血圧や血糖が上昇することになる。肝臓の交感神経が促進されるとグリコーゲン分解酵素である glycogen phosphorylase が活性化されグリコーゲン分解が促進されると共に、アミノ酸や乳酸からのグルコース合成（糖新生）も促進される。腎臓の交感神経が興奮すると血圧が上昇する。胃や腸などの消化管を支配する交感神経が促進されると胃腸の運動（蠕動）や消化・吸収機能が抑制され、二次的に食慾が抑制されることになる。皮膚の動脈を支配する交感神経の活動亢進は皮膚の動脈を収縮させるので皮膚への血流が減少し、皮膚への酸素や栄養素の供給が減少して、皮膚の保湿度を低下させ、育毛を抑制し、創傷治癒を遅延させる。殆どのストレスは免疫機能を抑制するが、特に脾臓交感神経が促進されると脾臓のNK（natural killer）リンパ球の活性（NK活性）が低下し、腫瘍細胞やウイルスに感染した細胞を殺傷する能力が低下する。骨格筋の交感神経が促進されればアドレナリンの $\beta 2$ 受容体を介して骨格筋へ血液を供給する動脈が弛緩して血流が増加し、骨格筋への酸素や栄養素の供給が促進されて骨格筋の疲労回復が引き起こされることになる。逆に各臓器／組織を支配する交感神経の活動が低下したり、副交感神経が興奮すると、脂肪分解、熱産生が低下し、インスリン分泌が促進され、グルカゴンやアドレナリンの分泌が低下して血糖低下がおり、アドレナリン分泌低下は血圧低下や癒し効果も引き起こすことになる。

¹⁾ 大阪大学名誉教授²⁾ 株式会社 ANBAS

表 1 自律神経活動変化と生理機能変化

	交感神経興奮時	副交感神経興奮時 (交感神経抑制時)
白色脂肪組織	脂肪分解 (抗肥満)	脂肪貯留増加
褐色脂肪組織	熱産生 (抗肥満)	体温低下 (入眠促進)
副腎	血圧上昇, 血糖上昇 (覚醒, 元気回復)	血圧低下, 血糖低下 (抗高血圧, 抗糖尿病)
膵臓	インスリン分泌抑制 (血糖上昇)	インスリン分泌促進 (血糖低下)
肝臓	グリコーゲン分解促進 糖新生促進 (血糖上昇)	グリコーゲン合成促進 糖新生抑制 (血糖低下)
腎臓	血圧上昇	血圧低下
胃・腸	消化吸収抑制 体重減少 (食欲減退)	消化吸収促進 (便通改善) 体重増加 (食欲亢進)
皮膚動脈	皮膚血流低下 (保湿度低下, 創傷治癒抑制)	皮膚血流上昇 (保湿度上昇, 創傷治癒促進)
脾臓	NK 活性低下 (腫瘍免疫低下, ウイルス感染免疫抑制)	NK 活性上昇 (腫瘍免疫上昇, ウイルス感染免疫促進)
骨格筋	血流上昇 (筋肉の疲労回復)	

全ての臓器・組織に副交感神経の投射があるわけではなく、副交感神経の投射しない臓器・組織では交感神経の活動低下により生理機能が変化する。

肝臓ではグリコーゲン合成と解糖が促進されて血糖値が低下することになる。胃腸の副交感神経が促進されれば胃腸の動きや消化・吸収能が高まり食慾が促進される。皮膚動脈交感神経が抑制されれば血管が弛緩（拡張）して血流が増加し、保湿度が高まり、育毛や創傷治癒が促進されることになる。脾臓交感神経が抑制されれば NK 細胞の活性が高まり腫瘍免疫やウイルス感染免疫が促進される。しかしながら、例えばある臓器を支配する交感神経が興奮すると他の臓器／組織を支配する交感神経が全て興奮するのではなく、体内外の環境変化に応じて個々に変化をするので、個々の臓器／組織の自律神経活動の変化を測定しなければ自律神経の変化を正確に捕捉することは出来ない。ヒトでは心電図のデータから心臓の自律神経

活動の変化を類推する方法はあるが、これはあくまで心臓の自律神経活動の変化を反映しているに過ぎず、実際の各臓器・組織を神経支配する自律神経の活動変化を代表するものではない。

筆者らは主に大学在職中の研究成果より哺乳類の体内時計の主時計が存在する脳・視床下部・視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) が自律神経制御中枢として機能すること並びに自律神経制御にはヒスタミン神経系が関与することを明らかにして来た。即ち、グルコース利用阻害剤である 2-deoxy-D-glucose (2 DG) を、グルコースを必須のエネルギー源とする哺乳類の脳内に投与すると低血糖状態が引き起されるので、血糖調節に関与する副腎、膵臓および肝臓の交感神経が促進され、アドレナリンとグルカゴンの分泌が促進

表2 グレープフルーツ精油（GFO）とラベンダー精油（LVO）の香りによる匂い刺激が自律神経活動と生理機能に与える影響

	GFO（主に交感神経興奮）	LVO（主に副交感神経興奮， 交感神経抑制）
白色脂肪組織	脂肪分解（抗肥満）	脂肪貯留増加
褐色脂肪組織	熱産生促進（抗肥満） （体温上昇）	体温低下（入眠促進）
副腎	血圧上昇，血糖上昇 （覚醒，元気回復）	血圧低下，血糖低下 （抗高血圧，抗糖尿病）
腎臓	血圧上昇	血圧低下
胃・腸	消化吸収抑制	消化吸収促進（便通改善）
食欲	減退	促進
体重	減少	増加

され、インスリンの分泌が抑制され、肝臓でのグリコーゲン分解とアミノ酸や乳酸からの糖新生が促進されて血糖を上昇させてこの危機を克服する¹⁾。この2 DG による高血糖反応に休息期に高く活動期に低い日周リズムが存在することから、日周リズムの体内時計の存在する SCN を電気破壊すると2 DG による交感神経活動の変化と高血糖反応の変化そのものが消失することが明らかになった²⁾³⁾。筆者らはまた、運動により骨格筋由来のジベプチドである L-carnosine（ β -alanyl-L-histidine）が放出されることを示唆する結果を認めたが、この L-carnosine が副腎、肝臓や脾臓を支配する交感神経の活動を低下させて血糖値や血圧を低下させること、即ち、何故運動がメタボリックシンドロームに良いのか、を明らかにすることが出来た⁴⁾⁵⁾。更に、これらの効果もまた SCN の電気破壊で消失することを示す結果を得ている⁴⁾⁵⁾。

筆者等は更に2 DG 脳内投与時の交感神経興奮による高血糖反応がヒスタミンの H1 受容体阻害剤である diphenhydramine により阻害され⁶⁾、2 DG 脳内投与時の高血糖反応が L-carnosine により抑制される交感神経抑制による反応がヒスタミンの H3 受容体阻害剤である thioperamide により消失すること⁷⁾、並びに少量の L-carnosine による腎臓交感神経抑制作用および血圧低下作用もまた、H3 受容体阻害剤（thioperamide）により消

失するが、大量の L-carnosine による交感神経促進作用および血圧上昇作用は H1 受容体阻害剤（diphenhydramine）により阻害されること⁴⁾などを認めている。以上の事実はこれらの効果にヒスタミン神経系が関与することを示唆している。

本稿では耳鼻咽喉科領域に関連のある香りによる嗅覚刺激と音楽による聴覚刺激による自律神経と生理機能変化についての筆者らの研究結果を述べた後に、めまいのメカニズムに関する筆者らの考えについて述べたい。

2) アロマ精油による自律神経活動と生理機能の変化

10年程前に某化粧品会社がグレープフルーツ精油を含むダイエットローションの販売を開始した。筆者はその時には精油の香りによる匂い刺激が引き起す効果は Placebo（偽薬）効果もしくは宗教のようなものであると考えていた。しかし、共同研究者の新島旭新潟大学名誉教授がアロマ精油の香りによる匂い刺激がラットの自律神経に対する効果を検討されたところ、グレープフルーツ精油（grapefruit oil、以下 GFO と略す）とラベンダー精油（lavender oil、以下 LVO と略す）が相反的な効果を発揮することを明らかにされた。そこで筆者らは新島先生との共同研究により GFO と LVO の香り刺激が自律神経と生理機能に与える効果を検討した。その結果を表2に示す。即ち、GFO の香りによる匂い刺激は白色脂肪組

織交感神経、褐色脂肪組織交感神経、副腎交感神経と腎臓交感神経の活動を促進し、胃迷走（副交感）神経の活動を抑制して、脂肪分解、熱産生（体温）、血圧と血糖を高め、食慾を低下させる^{8)~10)}のに対して、LVOの香りによる匂い刺激は白色脂肪組織交感神経、褐色脂肪組織交感神経、副腎交感神経と腎臓交感神経の活動を抑制し、胃迷走（副交感）神経の活動を促進して、脂肪分解、熱産生（体温）、血圧と血糖を低下させて、食慾を高める^{10)~12)}ことが明らかとなった。GFOとLVOの香りによる匂い刺激によって引き起される上記の自律神経および生理機能の変化は全て鼻粘膜にある匂い上皮を変性させる硫酸亜鉛処理により消失する^{8)~12)}ので、これらの反応は匂い刺激によって引き起されることが明らかとなった。また、1) 以上の変化の全ては体内時計であるSCNの電気破壊により消失する^{9)11)~13)}、2) GFOによる白色脂肪組織交感神経、褐色脂肪組織交感神経、副腎交感神経、腎臓交感神経および胃迷走（副交感）神経の変化と血圧の変化は全てヒスタミンのH1受容体阻害剤であるdiphenhydramineにより消失する⁸⁾⁹⁾、3) LVOによる白色脂肪組織交感神経、褐色脂肪組織交感神経、副腎交感神経、腎臓交感神経および胃迷走（副交感）神経の変化と血圧の変化は全てヒスタミンH3受容体阻害剤であるthioperamideにより消失する¹⁰⁾¹¹⁾、なども明らかになった。これらの事実は体内時計とヒスタミン神経系がGFOとLVOの匂い刺激による自律神経活動と生理機能変化に関与していることを示している。更に、GFOの90%以上を占める化学物質（テルペン油）であるlimoneneの香りによる匂い刺激はGFOの香りによる匂い刺激と同様の自律神経活動変化と生理機能変化を引き起す⁸⁾⁹⁾こと、並びにLVOの40%を占める化学物質（テルペンアルコール）であるlinaloolの香りによる匂い刺激はLVOの香りによる匂い刺激と同様の自律神経活動変化と生理機能変化を引き起す^{10)~12)}ことが、明らかになっている。従って、GFOおよびLVOの自律神経や生理機能への作用の有効成分の少なくとも一つは、それぞれlimoneneとlinaloolであることが明らかとなった。Limoneneとlinaloolの香りによる匂い刺激により引き起される自律神経と生理機能の変化もまた全てSCNの電気破壊で消失する⁹⁾¹¹⁾し、limoneneによる自

律神経と生理機能変化の全てはH1受容体阻害剤であるdiphenhydramineにより消失し⁸⁾⁹⁾、linaloolによる自律神経と生理機能変化の全てはH3受容体阻害剤であるthioperamideにより消失する¹⁰⁾¹¹⁾。従って、これらの事実もまたlimoneneとlinaloolが、それぞれ、GFOとLVOの有効成分であることを支持している。

体内時計が関与することが示唆されたので、GFOとLVOによる体温の上昇と低下の時刻依存性をラットを用いて検討した。その結果、それらの精油による体温変化には日周リズムがあり、夜行性ラットでは休息期である明期には体温変化が著明で、活動期の暗期には体温変化が起らなかった。ヒトでもGFOの香りによる匂い刺激は体温を上昇させるが、その作用は午前10時には殆ど認められず、午後5時からGFOの香りによる匂い刺激を行なったところ強く認められた。従って、これらの事実はアロマ精油の香りによる匂い刺激効果には日周リズムがあり、活動期よりも休息期に強く現れることを示唆している。

ところで、脳内部位であるSCNの電気破壊はSCNの辺りを通過するニューロンの神経線維を切断することになる。従って、上記のSCN破壊による匂い刺激時の自律神経や生理機構の変化の消失は、通過神経線維の切断効果である可能性があった。そこで、電気破壊せずに体内時計機構を破壊させる時計遺伝子破壊動物で以上の結果を確かめてみた。即ち、時計遺伝子cryptochrome 1 (Cry 1)とcryptochrome 2 (Cry 2)を遺伝子破壊したdouble knockout miceでGFOとLVOの香りによる匂い刺激が腎臓交感神経、胃迷走（副交感）神経ならびに血圧に与える影響を検討した。その結果、電気破壊ではなく時計遺伝子であるCry 1とCry 2の両者の発現を消失させ体内時計機構が消失したマウスではGFOの香りによる匂い刺激が引き起す腎臓交感神経活動と血圧の上昇反応が消失していて、LVOの香りによる匂い刺激が引き起す胃迷走（副交感）神経活動の上昇反応もほぼ消失していることが認められた¹³⁾。体内時計の障害により引き起されるのは日照時間の短い冬に北欧で多発する「冬季うつ病」であり、時計遺伝子破壊動物の上記の結果はヒトでもうつ病の治療には交感神経促進剤だけでなく副交感神経促進剤が必要であることを示唆しているのかも知

れない。「冬季うつ病」の患者は糖渴望状態となり甘い物を欲しがらる。体内時計が障害されると交感神経が興奮しなくなるので、血糖値が低下する低血糖状態に陥り、その結果甘い物を欲しがらる症状が出現することがそのメカニズムと考えられる。冬季うつ病の治療は早朝に2500ルクス以上の明るい光の照射による体内時計の同調により行なわれるが、この療法を始めるとかなり早期に上記の糖渴望状態が改善される。更に、このことから筆者らは「何故女性が男性より甘い物好き」であるのかを血糖値の低下から説明できないかと考えて medline で検索した。その結果、4時間程食べない時の血糖値の下がりを調べると、男性は殆ど下がらないのに対して、女性は血糖値の下がり大きいことが明らかになった。即ち、女性は男性よりも、恐らく副腎、膵臓や肝臓を支配する交感神経の活動が低いために血糖値が下降しやすくて、そのために女性は男性より「甘い物好き」であると考えられる。しかし、交感神経の活動が弱いために、免疫能も高く、血糖や血圧が上昇しにくくて、女性は男性より長生きするのではないかと考えている。

GFO で食慾が低下し、LVO で食慾が促進される効果についてはその効果の日周リズム以外に条件があるらしい。というのは、筆者等は GFO と LVO の香りによる匂い刺激をラットで週3回(月、水、金)15分間ずつ休息期の真ん中(13時)に行なったところ、GFO によって食慾が抑制され体重が減少し、LVO によって食慾が促進されて体重が増加した。ところが、毎日 GFO もしくは LVO により匂い刺激をしたところ、GFO の効果は消失し、LVO の効果は倍增した。というのは、GFO の効果は脂肪分解が促進されるだけでなく蛋白質や糖質の分解も促進される、所謂異化作用(catabolic action)であるので、何時までもスイッチオンだと身体が消失してしまうことになる。それ故に、何らかの機構でそれがスイッチオフされると考えられる。一方、LVO の効果は脂肪が増加するだけでなく、蛋白質や糖質も増える同化作用(anabolic action)なのでスイッチオフされずに、毎日の刺激で効果が倍增したものと思われる。

3) 音楽による自律神経活動と生理機能の変化

上述のように、匂い刺激は自律神経と生理機能

に影響を与える。ラットにおける感覚と自律神経の関係についてはこれまでに、1) 柔らかいブラシでラットの胸部をそつとなでると副腎交感神経の活動が低下して副腎髄質からのアドレナリン分泌が減少する癒し効果がある¹⁴⁾、2) 強い光を目に当てると交感神経が興奮し、副交感神経が抑制され、これらの変化は SCN の電気破壊により消失する¹⁵⁾、3) 味覚刺激が自律神経にそれぞれ影響を与える¹⁶⁾、などの報告がある。そこで、聴覚と自律神経の関係について筆者らは音楽の自律神経活動と生理機能に与える影響を検討した。その結果、50 dB に音量を調節したシューマン作曲「トロイメライ」を繰り返し1時間ウレタン麻酔ラットに聞かせたところ、ラットの腎臓交感神経活動と血圧が低下し¹⁷⁾、胃迷走(副交感)神経活動が上昇した¹⁸⁾。トロイメライによる腎臓交感神経活動と血圧の低下は、聴覚器である両側蝸牛の物理的破壊、両側の大脳皮質聴覚野、SCN の電気破壊およびヒスタミン H3 受容体阻害剤である thioperamide の脳内投与などで消失する¹⁷⁾ ので、トロイメライの音楽による腎臓交感神経活動と血圧の低下には聴覚器、大脳皮質聴覚野、体内時計(SCN) およびヒスタミンの H3 受容体が関与するものと考えられる。視床下部結節乳頭核にはヒスタミンニューロンが存在し、この部位から SCN にヒスタミン神経性の投射があることから、トロイメライなどの音楽により引き起された聴覚刺激の情報は聴覚器、大脳皮質、辺縁系(海馬や扁桃体など)、視床下部(結節乳頭核のヒスタミンニューロンと SCN)などを介して自律神経活動の変化を引き起し血圧に影響を与えることを示唆している。上記の GFO や LVO の香りによる匂い刺激の情報は嗅脳を経て辺縁系に伝達されることが明らかになっているので、辺縁系以降の神経伝達は音楽による聴覚刺激時と同様の経路を経て視床下部に伝えられ、末梢の自律神経活動に影響を与えて生理機能を変化させるものと考えられる。

4) 自律神経とヒスタミンのめまいにおける関与の可能性

以上のように嗅覚刺激や聴覚刺激が自律神経活動に与える影響はヒスタミンの H1 受容体阻害剤(diphenhydramine) もしくは H3 受容体阻害剤(thioperamide) で消失することから、これらの影響には恐らく脳内のヒスタミンニューロンが関

与するものと思われる。その様式は H1 受容体が交感神経の促進もしくは副交感神経の抑制に関与し、H3 受容体が交感神経の抑制もしくは副交感神経の促進に関与するというものである。ヒスタミン神経系に関してはヒスタミンの H3 受容体はヒスタミンニューロンからのヒスタミンの放出の自動的阻害作用に関与することが指摘されている¹⁹⁾。ヒスタミンニューロンが標的ニューロンと形成するシナプス前膜にヒスタミンの H3 受容体が存在し、H1 受容体はシナプス後膜に存在する²⁰⁾。H3 受容体は H1 受容体よりヒスタミンに対する親和性が遥かに高いので、シナプス間隙に放出された少量のヒスタミンはシナプス前膜の H3 受容体に結合してヒスタミンニューロンでのヒスタミンの合成とシナプス間隙への放出を阻害する²⁰⁾。これに対して、大量のヒスタミンがシナプス間隙に放出されるとシナプス後膜の H1 受容体に結合してヒスタミンニューロンからその標的ニューロンへの神経伝達が起ることになる²⁰⁾。従って、交感神経の抑制もしくは副交感神経の興奮は少量のヒスタミンによる H3 受容体の刺激により引き起され、交感神経の興奮もしくは副交感神経の抑制は大量のヒスタミンによる H1 受容体の刺激により引き起されると考えられる。

さて、耳鼻咽喉科領域において全くの素人である筆者にとって、betahistine というヒスタミンの H3 受容体阻害剤がめまいの臨床治療に有効であり^{21)~23)} マウスの顔面神経と聴神経前庭枝の交叉点に存在する Scarpa's ganglion に H3 受容体がある²⁴⁾ ということが唯一の手がかりである。上述したように、筆者らの経験では H3 受容体を阻害すると交感神経促進作用か副交感神経抑制作用が引き起される。そして、交感神経が促進される場合は殆どその支配する領域の動脈は収縮するが、例えば骨格筋の動脈を支配する交感神経が興奮するとアドレナリンの $\beta 2$ 受容体を介して動脈が拡張してその部位の血流が増加するという例外もある。めまいが前庭部での血流低下によって起るのかどうか筆者には不明であるが、betahistine による H3 受容体阻害が交感神経を促進して前庭部の血流を改善してめまいに効果を発揮する可能性はあると考える。今後、このような可能性について検討される必要があるのかも知れない。

5) おわりに

本稿では耳鼻咽喉科領域に関連のある知覚刺激（嗅覚と聴覚）の自律神経および生理機能に与える影響について筆者らの知見に基づいて記述し、最後にめまいにおける自律神経の関与について考察した。このような筆者の考察が正しいという確信はないが、今後前庭部の自律神経活動変化や血流変化とヒスタミン神経系の関係を検討することによりめまいのメカニズムとその治療法に貢献することは可能かも知れないと考えている。

本稿を終えるに当たり、上述した研究の共同研究者である新島旭新潟大学名誉教授、谷田守博士、沈嬌博士、堀井裕子博士、中村卓士修士、藤堂剛大阪大学教授、大和谷厚大阪大学教授を始めとして、本研究にご協力頂いた大阪大学および株式会社 ANBAS での共同研究者の方々に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) Nagai K, Nagai N, Shimizu K, et al.: SCN output drives the autonomic nervous system: with special reference to the autonomic function related to the regulation of glucose metabolism. *Progr Brain Res* 111: 253-272, 1996
- 2) Yamamoto H, Nagai K, Nakagawa H: Role of the suprachiasmatic nucleus in glucose homeostasis. *Biomed Res* 5: 55-60, 1984
- 3) Nagai K, Nijima A, Nagai N, et al.: Bilateral lesions of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus eliminated sympathetic response to intracranial injection of 2-deoxy-D-glucose and VIP rescued this response. *Brain Res Bull* 39: 293-297, 1996
- 4) Tanida M, Nijima A, Sawai H, et al.: Dose-dependent effects of L-carnosine on the renal sympathetic nerve and blood pressure in urethane-anesthetized rats. *Am J Physiol* 288: R 447-R 455, 2005
- 5) Nagai K, Tanida M, Nijima A, et al.: Role of L-carnosine in the control of blood glucose, blood pressure, thermogenesis and lipolysis by autonomic nerves in rats: Involvement of the circadian clock and histamine. *Amino Acids* (in press) 25: 2012 [Epub ahead of print]
- 6) Nagai K, Nijima A, Yamano T, et al.: Possi-

- ble role of L-carnosine in the regulation of blood glucose through controlling autonomic nerves. *Exp Biol Med* (Maywood) 228: 1138–1145, 2003
- 7) Yamano T, Nijima A, Iimori S, et al.: Effect of L-carnosine on the hyperglycemia caused by intracranial injection of 2-deoxy-D-glucose in rats. *Neurosci Lett* 313: 78–82, 2001
 - 8) Shen J, Nijima A, Tanida M, et al.: Olfactory stimulation with scent of grapefruit oil affects autonomic nerve, lipolysis and appetite in rats. *Neurosci Lett* 380: 289–294, 2005
 - 9) Tanida M, Nijima A, Shen J, et al.: Olfactory stimulation with scent of essential oil of grapefruit affects autonomic neurotransmission and blood pressure. *Brain Res* 1058: 44–55, 2005
 - 10) Tanida M, Shen J, Nakamura T, et al.: Day-night difference in thermoregulatory responses to olfactory stimulation. *Neurosci Lett* 439: 192–197, 2008
 - 11) Shen J, Nijima A, Tanida M, et al.: Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic nerve, lipolysis and appetite in rats. *Neurosci Lett* 383: 188–193, 2005
 - 12) Tanida M, Nijima A, Shen J, et al.: Olfactory stimulation with scent of lavender oil affects autonomic neurotransmission and blood pressure in rats. *Neurosci Lett* 398: 155–160, 2006
 - 13) Tanida M, Yamatodani A, Nijima A, et al.: Autonomic and cardiovascular responses to scent stimulation are altered in cry KO mice. *Neurosci Lett* 413: 177–182, 2007
 - 14) Araki T, Ito K, Kurosawa M, et al.: Responses of adrenal sympathetic nerve activity and catecholamine secretion to cutaneous stimulation in anesthetized rats. *Neuroscience* 12: 289–299, 1984
 - 15) Nijima A, Nagai K, Nagai N, et al.: Light enhances sympathetic and suppresses vagal outflows and lesions including the suprachiasmatic nucleus eliminate these changes in rats. *J Auton Nerv Syst* 40: 155–160, 1992
 - 16) Nijima A: Effects of taste stimulation on the efferent activity of the autonomic nerves in the rat. *Brain Res Bull* 26: 165–167, 1991
 - 17) Nakamura T, Tanida M, Nijima A, et al.: Auditory stimulation affects renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Neurosci Lett* 416: 107–112, 2007
 - 18) Nakamura T, Tanida M, Nijima A, et al.: Effect of auditory stimulation on parasympathetic nerve activity in urethane-anesthetized rats. *In Vivo* 23: 415–420, 2009
 - 19) Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC: Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor. *Nature* 302: 832–837, 1983
 - 20) Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, et al.: Distribution of the histaminergic neuron system in the central nervous system of rats: a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res* 295: 13–25, 1984
 - 21) Della Pepa C, Guidetti G, Eandi M: Betahistine in the treatment of vertiginous syndromes: a meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 26: 208–215, 2006
 - 22) Gananca MM, Caovilla HH, Gananca FF: Comparable efficacy and tolerability between twice daily and three times daily betahistine for Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* 129: 487–492, 2009
 - 23) Karapolat H, Celebisoy N, Kirazil Y, et al.: Does betahistine treatment have additional benefits to vestibular rehabilitation? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 267: 1207–1212, 2010
 - 24) Tritto S, Botta L, Zampini V, et al.: Calyx and dimorphic neurons of mouse Scarpa's ganglion express histamine H₃ receptors. *BMC Neurosci* 10: 70, 2009