

令和元年6月14日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K20185

研究課題名(和文)後鼻神経切断術モデルラットを用いたアレルギー性鼻炎における神経制御の解析

研究課題名(英文)The effect of posterior nasal neurectomy for allergic rhinitis.

研究代表者

西島 大宣(Nishijima, Hironobu)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50704938

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：後鼻神経切断術のモデル動物を作成し、後鼻神経切断が鼻粘膜及びアレルギー性鼻炎の病態に及ぼす影響を検討した。後鼻神経切断により鼻粘膜呼吸上皮の神経線維及び神経ペプチド発現低下とアセチルコリン合成不全による鼻汁量減少を認めた。アレルギー性鼻炎モデルでは、後鼻神経切断術により鼻汁量が減少したが、鼻掻き・くしゃみ症状には効果がなかった。アレルギー感作に伴う粘膜の肥厚や、好酸球・肥満細胞の浸潤、炎症サイトカインの発現亢進は、後鼻神経切断術により変化しなかった。アレルギー性鼻炎の病態において鼻粘膜の脱神経は、鼻汁を抑制する一方で過敏症の抑制および粘膜のアレルギー反応への関与が少ないことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

耳鼻咽喉科の診療においてアレルギー性鼻炎に対して後鼻神経切断術がしばしば行われているが、その治療の基礎的なエビデンスは少なかった。今回の検討を通して、後鼻神経切断術は鼻汁を減少させるが過敏症には効果が少ない可能性があるという基礎的なエビデンスを示すことができたことの意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：Posterior nasal neurectomy (PNN) suppresses the nasal symptoms of allergic rhinitis. However, the cellular mechanisms underlying these effects are not known. We investigated the impact of denervation of nasal mucosa on allergic rhinitis. We established a rat model of PNN. After PNN, neurofilaments, choline acetyltransferase and neuropeptides were absent in respiratory mucosa. Nasal secretion was reduced due to deficient acetylcholine synthesis. In the allergic rhinitis model, PNN induced disappearance of neurofilament, choline acetyltransferase and neuropeptides in the nasal mucosa and suppressed nasal secretion. However, other allergic symptoms and findings, including sneezing, nasal scratching, mucosal thickening, infiltration of eosinophils and mast cells, and cytokine mRNA expression, were unchanged even after PNN. Together, these data indicate that the peripheral nervous system and corresponding neuropeptides are not major contributors to hypersensitivity in allergic rhinitis.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：後鼻神経切断術 アレルギー性鼻炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アレルギー性鼻炎は耳鼻咽喉科の診療でしばしば遭遇する。アレルギー性鼻炎は、鼻粘膜の型アレルギー疾患で、くしゃみ、鼻漏、鼻閉を3主徴とし、スギ花粉症をはじめ、有病率も高い。アレルギー性鼻炎の治療法は薬物治療が中心であるが、保存的治療のみでは難治性の症例もあり、次の治療方法として手術的治療が選択されている。その手術的治療方法の一つに後鼻神経切断術が挙げられる。

後鼻神経は鼻粘膜呼吸上皮の支配神経の一つである。後鼻神経切断術は、鼻腔内へ分布する後鼻神経を内視鏡下に基部で切断し、鼻炎症状を選択的に抑える方法であり特に鼻汁抑制に効果があることが知られている。しかしなぜこの後鼻神経切断が鼻炎症状に効果があるのか、その作用機序の詳細に関しては十分な基礎研究が行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、アレルギー性鼻炎における神経制御の果たす役割の解析をおこなった。特に申請者が確立した後鼻神経切断術のモデル動物を用いて、鼻粘膜における支配神経の切断が鼻炎の病態や鼻粘膜組織、鼻汁分泌に及ぼす影響を組織学的、分子生物学的に解析し、アレルギー性鼻炎における神経制御と病態を解析し治療法の進歩に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

後鼻神経切断術のモデル動物を作成し、後鼻神経切断が鼻粘膜における神経の発現および鼻汁量等に及ぼす効果の検討を行った。次にアレルギー性鼻炎の感作モデルに対して後鼻神経切断術を行うことで、鼻粘膜の脱神経がアレルギー性鼻炎の病態に及ぼす影響を検討した。

4. 研究成果

後鼻神経切断により鼻粘膜呼吸上皮の神経線維及び神経ペプチド発現低下とアセチルコリン合成不全による鼻汁量減少を認めた。アレルギー性鼻炎モデルでは、後鼻神経切断術により鼻汁量が減少したが、鼻掻き・くしゃみ症状には効果がなかった。アレルギー感作に伴う粘膜の肥厚や、好酸球・肥満細胞の浸潤、炎症サイトカインの発現亢進は、後鼻神経切断術により変化しなかった。アレルギー性鼻炎の病態において鼻粘膜の脱神経は、鼻汁を抑制する一方で過敏症の抑制および粘膜のアレルギー反応への関与が少ないことが示された。さらにヒスタミンを用いた検討では、ヒスタミンの点鼻による増強する鼻掻き・くしゃみは後鼻神経切断群でも同様に認められ、ヒスタミン点鼻前に抗ヒスタミン薬を投与するとこれらの過敏症状はコントロール群、後鼻神経切断群ともに抑制された。後鼻神経切断術後の鼻粘膜では、知覚神経の多くは脱神経しているにも関わらず、ヒスタミン刺激により鼻掻き、くしゃみなどの症状が出現し、抗ヒスタミン薬で抑制されたことから、後鼻神経はヒスタミンを介したアレルギー反応において主要な役割を担っていないことが示唆された。また片側の後鼻神経切断側にヒスタミン点鼻をすると対側の鼻汁分泌が促されたことは後鼻神経以外を介した残存する神経反射の存在も示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 21 件)

1. 西島大宣, 鼻科手術におけるインフォームド・コンセント 後鼻神経切断術 JOHNS. 2019; 35: 189-191.
2. Nishijima H, Kondo K, Yamamoto T, Nomura T, Kikuta S, Shimizu Y, Mizushima Y, Yamasoba T. Influence of the location of nasal polyps on olfactory airflow and olfaction. International Forum of Allergy & Rhinology. 2018; 8: 695-706.
3. Miyano R, Kurihara M, Orimo K, Mano T, Kaburaki T, Tanaka R, Nishijima H, Ikemura M, Takahashi M, Mori H, Mutoh T, Hamada M, Hayashi T, Toda T. Severe visual impairment and subclinical encephalitis preceding clinical signs of chondritis in relapsing polychondritis. Neurology and Clinical Neuroscience, 2018, 7, 75-77.
4. Nakada T, Kikuta S, Mori H, Shimizu Y, Nishijima H, Kondo K, Yamasoba T. Low CT Attenuation Values of Sinonasal Benign Tumours Relative to the Brainstem Identify Schwannomas. ORL. 2018; 80: 41-50.
5. Nishijima H, Suzuki S, Kondo K, Yamasoba T, Yanagimoto S. Environmental factors associated with allergic rhinitis symptoms in Japanese university students: a cross-sectional study. Auris Nasas larynx. 2018; 45: 1006-1013.
6. Ueha R, Shichino S, Ueha S, Kondo K, Kikuta S, Nishijima H, Matsushima K, Yamasoba T. Reduction of Proliferating Olfactory Cells and Low Expression of Extracellular Matrix Genes Are Hallmarks of the Aged Olfactory Mucosa. Front Aging Neurosci. 2018; 10: 86.
7. Kondo K, Baba S, Suzuki S, Nishijima H, Kikuta S, Yamasoba T. Infraorbital Nerve Located Medially to Postoperative Maxillary Cysts: A Risk of Endonasal Surgery. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2018; 8:28-35.

8. 西島大宣, 近藤健二. 手術に必要な画像診断 鼻編 その他の疾患に対する鼻科手術. 副鼻腔嚢胞. JOHNS. 2017; 33: 867-871.
9. 鈴木さやか, 近藤健二, 馬場信太郎, 西島大宣, 山岨達也. 交代性顔面神経麻痺における電気生理学的検査結果と予後の関連について. Facial N Res Jpn. 2017; 37: 58-60.
10. 野村務, 西島大宣, 近藤健二, 菊地茂. Computational fluid dynamics により術後機能評価した睡眠時無呼吸症候群. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2017; 120: 1073-1078.
11. Nishijima H, Kondo K, Toma-Hirano M, Kikuta S, Ando M, Ueha R, Yamasoba T. Prolonged denervation induces remodeling of nasal mucosa in rat model of posterior nasal neurectomy. International Forum of Allergy & Rhinology. 2017; 7: 670-678.
12. Nishijima H, Kondo K, Kagoya R, Iwamura H, Yasuhara K, Yamasoba T. Facial nerve paralysis associated with temporal bone masses. Auris Nasus Larynx. 2017; 44: 548-553.
13. Horikiri K, Kikuta S, Kanaya K, Shimizu Y, Nishijima H, Yamasoba T, Kondo K. Intravenous olfactory test latency correlates with improvement in post-infectious olfactory dysfunction. Acta Otolaryngol. 2017; 137: 1083-1089.
14. Nishijima H, Kondo K, Nomura T, Yamasoba T. Ethmoidectomy combined with superior meatus enlargement increases olfactory airflow. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2017; 2: 136-146.
15. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Nito T, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Shand FH, Matsushima K, Yamasoba T. Laryngeal mucus hypersecretion is exacerbated after smoking cessation and ameliorated by glucocorticoid administration. Toxicol Lett. 2017; 265: 140-146.
16. Nishijima H, Kondo K, Toma-Hirano M, Iwasaki S, Kikuta S, Fujimoto C, Ueha R, Kagoya R, Yamasoba T. Denervation of nasal mucosa induced by posterior nasal neurectomy suppresses nasal secretion, not hypersensitivity, in an allergic rhinitis rat model. Lab Invest. 2016; 96: 981-93.
17. Kikuta S, Matsumoto Y, Kuboki A, Nakayama T, Asaka D, Otori N, Kojima H, Sakamoto T, Akinori K, Kanaya K, Ueha R, Kagoya R, Nishijima H, Toma-Hirano M, Kikkawa Y, Kondo K, Tsunoda K, Miyaji T, Yamaguchi T, Kataoka K, Mori K, Yamasoba T. Longer latency of sensory response to intravenous odor injection predicts olfactory neural disorder. Sci Rep. 2016; 13: 35361
18. Ueha R, Ueha S, Sakamoto T, Kanaya K, Suzukawa K, Nishijima H, Kikuta S, Kondo K, Matsushima K, Yamasoba T. Cigarette Smoke Delays Regeneration of the Olfactory Epithelium in Mice. Neurotox Res. 2016; 30: 213-24.
19. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Sakamoto T, Kikuta S, Kanaya K, Nishijima H, Matsushima K, Yamasoba T. Damage to Olfactory Progenitor Cells Is Involved in Cigarette Smoke-Induced Olfactory Dysfunction in Mice. Am J Pathol. 2016; 186: 579-86.
20. 西島大宣, 近藤健二. アレルギー性鼻炎治療の新たな展開 後鼻神経切断術. JOHNS. 2016; 32: 773-776.
21. Kagoya R, Kondo K, Baba S, Toma-Hirano M, Nishijima H, Suzukawa K, Kikuta S, Yamasoba T. Correlation of basophil infiltration in nasal polyps with the severity of chronic rhinosinusitis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2015; 1: 30-35.

〔学会発表〕(計 33 件)

1. 画像解析による副鼻腔真菌症の発生要因の検討. 西島大宣 近藤健二 山本高久 藤本千里 山岨達也, 第 56 回日本鼻科学会 2018.9.27-29, 北海道.
2. The effects of posterior nasal neurectomy on the pathogenesis of allergic rhinitis in rat. Hironobu Nishijima. The 3rd Rhinology Research Forum in Asia (RReFA). 2017.12.14-15. Shiga.
3. ポリープの位置が嗅裂気流に与える影響. 西島大宣, 近藤健二, 野村 務, 山岨達也. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2017.5.17-20, 広島.
4. CT 値測定による鼻副鼻腔神経鞘腫鑑別の試み. 中田智明, 菊田 周, 水嶋 優, 清水裕也, 西島大宣, 近藤健二, 山岨達也. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2017.5.17-20, 広島.
5. 交代性顔面神経麻痺における電気生理学的検査結果と予後の関連について. 鈴木さやか, 近藤健二, 馬場信太郎, 西島大宣, 山岨達也. 第 40 回日本顔面神経学会 2017.5.31-6.1, 埼玉.
6. 成育環境が大学生のアレルギー性鼻炎罹患に与える影響. 西島大宣, 柳元伸太郎, 鈴木さやか, 近藤健二, 山岨達也. 職業環境アレルギー学会 2017.6.29-30, 福井.
7. 嗅神経上皮傷害・再生過程における脂質メディエーターの関与. 近藤健二, 菊田 周, 西島大宣, 山岨達也, 有田 誠, 磯部洋輔. 第 35 回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.4.13-15, 旭川

8. 成育環境が大学生のアレルギー性鼻炎罹患に与える影響. 西畠大宣, 柳元伸太郎, 鈴木さやか, 近藤健二, 山嵜達也. 第 35 回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.4.13-15, 旭川.
9. Computational Fluid Dynamics による閉塞型睡眠時無呼吸症候群に対する術後機能評価. 野村 務, 高嶋正利, 堀越友美, 北野佑果, 西畠大宣, 近藤健二, 菊地 茂. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2017.5.17-20, 広島.
10. 加齢がマウス嗅上皮環境に及ぼす影響の組織学的・分子生物学的解析. 上羽瑠美, 七野成之, 近藤健二, 菊田 周, 金谷佳織, 西畠大宣, 山嵜達也. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2017.5.17-20, 広島.
11. 嗅神経上皮傷害・再生過程における脂質メディエーターの関与. 近藤健二, 菊田 周, 西畠大宣, 山嵜達也, 有田 誠, 磯部洋輔. 第 56 回日本鼻科学会 2017.9.28-30, 山梨.
12. 嗅上皮の恒常性維持における鼻汁中インスリンの防御的役割. 菊田 周, 久保木章仁, 金谷佳織, 水嶋 優, 清水裕也, 上羽瑠美, 西畠大宣, 近藤健二, 山嵜達也. 第 56 回日本鼻科学会 2017.9.28-30, 山梨.
13. 加齢による嗅粘膜細胞外基質への影響. 上羽瑠美, 近藤健二, 菊田 周, 西畠大宣, 清水裕也, 山嵜達也. 第 56 回日本鼻科学会 2017.9.28-30, 山梨.
14. 2 年以上経過を観察した嗅覚障害例の検討. 清水裕也, 近藤健二, 西畠大宣, 菊田 周, 山嵜達也. 第 56 回日本鼻科学会 2017.9.28-30, 山梨.
15. Computational fluid dynamics による声門部気流解析 (第 1 報). 二藤隆春, 西畠大宣, 野村 務. 第 69 回日本気管食道科科学会 2017.11.8-9, 大阪.
16. Influence of the location of nasal polyps on the olfactory airflow and olfaction. Nishijima H, Kondo K, Nomura T, Kikuta S, Shimizu Y, Mizushima Y, Yamasoba T. Rhinology World Congress, 36th congress of the International Society of Inflammation and Allergy of the Nose (ISIAN) 2017.9.1-3, 香港.
17. 鼻ポリープの位置が嗅裂気流および嗅覚に与える影響. 近藤健二, 西畠大宣, 野村 務, 菊田 周, 清水裕也, 水嶋 優, 山嵜達也. 日本味と匂学会第 51 回大会 2017.9.25-27, 神戸.
18. シンポジウム:「嗅覚障害の病態, 治療研究の最前線」: Computational Fluid Dynamics を用いた気導性嗅覚障害の病態生理の解析. 西畠大宣. 第 56 回日本鼻科学会 2017.9.28-30, 山梨.
19. Computational Fluid Dynamics analysis of olfactory airflow after ESS. Nishijima H, Kondo K, Nomura T, Yamasoba T. NUH 2016.12.2-3 Singapore.
20. Molecular and cellular bases for cigarette smoke-induced impairments of olfactory neurogenesis. Ueha R, Ueha S, Kondo K, Kikuta S, Nishijima H, Yamasoba T. IFOS, ENT world congress 2017. 2017.6.24-28, Paris. France.
21. DNA マイクロアレイを用いたラット後鼻神経切断後の鼻粘膜における遺伝子発現の検討. 西畠大宣 近藤健二 安藤瑞生 山嵜達也. 第 34 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2016.2.4-2.6. 三重
22. Cigarette smoking and smoking cessation restores laryngeal secretory homeostasis in rats. Ueha R, Ueha S, Nito T, Kondo K, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Francis Shand, Matsushima K, Yamasoba T. 19th WCBIP/WCBE 2016.5.8-11, Florence, Italy.
23. Olfactory airflow after endoscopic sinus surgery: an analysis using virtual surgery and computational fluid dynamics. Nishijima H, Kondo K, Nomura T, Yamasoba T. 17th International Symposium on Olfaction and Taste, ISOT 2016.6.5-9, Yokohama.
24. Cigarette smoking and smoking cessation restores laryngeal secretory homeostasis in rats. Ueha R, Ueha S, Nito T, Kondo K, Fujimaki Y, Nishijima H, Tsunoda K, Francis Shand, Matsushima K, Yamasoba T. 70th Tobacco Science Research Conference 2016.9.18-21, Florida, USA.
25. Damage to olfactory progenitor cells is involved in cigarette smoke-induced olfactory dysfunction in mice. Ueha R, Ueha S, Francis Shand, Matsushima K, Kondo K, Kikuta S, Kanaya K, Nishijima H, Yamasoba T. 70th Tobacco Science Research Conference 2016.9.18-21, Florida, USA.
26. The effect of G-CSF for promoting regeneration of severed facial nerves in rats. Fujimaki Y, Kondo K, Karino S, Kikkawa Y, Matsumoto Y, Fujimoto C, Kikuta S, Nishijima H, Yasuhara K, Kamogashira T, Kakigi A, Tsunoda K, Yamasoba T. 13th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology Head and Neck surgery. 2015.12.3-4, Tokyo.
27. タバコ煙が嗅粘膜障害に及ぼす影響と障害の回復に関するモデルマウスを用いた検証. 上羽瑠美, 近藤健二, 坂本幸士, 菊田 周, 藤巻葉子, 金谷佳織, 西畠大宣, 山嵜達也. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2015.5.20-23 東京
28. 後鼻神経切断術がアレルギー性鼻炎モデルラットの症状に及ぼす影響. 西畠大宣, 近藤健二, 平野真希子, 菊田 周, 上羽瑠美, 籠谷領二, 岩村 均, 安原一夫, 山嵜達也. 第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2015.5.20-23, 東京
29. タバコ煙によるマウス嗅上皮障害に加齢変化が及ぼす影響の解析. 上羽瑠美, 近藤健二, 菊田 周, 坂本幸士, 金谷佳織, 西畠大宣, 山嵜達也. 第 54 回日本鼻科学会 2015.10.1-3,

- 広島.
30. 後鼻神経切断術モデルラットにおける鼻粘膜の長期的な変化について. 西島大宣, 近藤健二, 平野真希子, 菊田 周, 上羽瑠美, 籠谷領二, 岩村 均, 山岨達也. 第 54 回日本鼻科学会 2015.10.1-3, 広島.
 31. マウス嗅粘膜のカロリー制限による遺伝子発現の変化の網羅的解析. 岩村 均, 近藤健二, 平野真希子, 安藤瑞生, 西島大宣, 菊田 周, 鈴川佳吾, 金谷佳織, 安原一夫, 山岨達也. 第 54 回日本鼻科学会 2015.10.1-3, 広島.
 32. 感冒後嗅覚障害症例の予後推定におけるアリナミンテストの有用性について. 堀切教平, 菊田 周, 和田 翠, 籠谷領二, 西島大宣, 平野真希子, 近藤健二, 山岨達也. 第 54 回日本鼻科学会 2015.10.1-3, 広島.
 33. 術後性上顎嚢胞症例における眼窩下神経の走行偏位. 近藤健二, 馬場信太郎, 平野真希子, 菊田 周, 西島大宣, 籠谷領二, 和田 翠, 山岨達也. 第 54 回日本鼻科学会 2015.10.1-3, 広島.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

東京大学耳鼻咽喉科ホームページ

<http://utokyo-ent.org/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。