

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461773

研究課題名(和文) うつ病における嗅覚機能異常に関する研究 - fMRIによる病態解明

研究課題名(英文) Mechanism underlying olfactory dysfunction in patients with depressive disorder-fMRI study

研究代表者

奥谷 文乃 (Okutani, Fumino)

高知大学・教育研究部医療学系看護学部門・教授

研究者番号：10194490

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病の患者では食欲が低下し、体重が減少することが知られている。味覚・嗅覚機能の異常を来している可能性を検証するために本研究を実施した。同意の得られたうつ病患者さんに、嗅覚検査を実施したところ、ほぼ全例で嗅覚機能は正常であり、functional MRIにより中枢性の嗅覚情報処理機能を検索すべき症例が得られなかった。しかしながら、同様に抗うつ剤で治療を受けている「パニック障害」の患者さんでは嗅覚閾値が検知・認知いずれもきわめて低いことがわかった。

以上より、「うつ病」に限らず、各種精神神経疾患における嗅覚機能の検索が診断・治療の重要な情報を提供する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It is well known that patients with major depressive disorder claim appetite loss and body weight loss. In this study we tried to examine whether their gustatory or olfactory function is abnormal. Since it was revealed that all patients with informed consent have normal olfactory function, we failed to test their function by functional MRI study. Patients with panic disorder under treatment by antidepressants, however, showed very low threshold for detection and recognition of odors. None of them has experiences of panic attacks evoked by odor stimulation. We suppose that their hyperactivity in the amygdala underlies hypersensitive olfactory function.

These results suggest the possibility that olfactory function in various psychiatric or neurological disorders may give us useful information in diagnosis or treatment.

研究分野：神経科学

キーワード：嗅覚異常 うつ病 パニック障害

1. 研究開始当初の背景

現在年間自殺者が3万人を超えるわが国において、その4分の1で「うつ病」が原因となっている。すなわちメンタルヘルス、ひいては「うつ病」への対策および「うつ病」の病態の解明や新たな治療法の開発は今や喫緊の課題である。

「うつ病」は気分障害の一種で、診断においては患者本人が訴える「抑うつ気分」「興味・喜びの喪失」が基本となる。また身体症状として「睡眠障害」「頭痛」「肩こり」「胃腸症状」などもよく知られているが客観的に数値などで評価することが難しい場合が多い。治療法として、抗うつ薬の開発にはめざましいものがあるが、再発率は決して低いとは言えず、一旦発症した患者に対して長期の経過観察が必要とされている。

Naudinら(2012)の報告によれば、「大うつ病」とコントロール群を比較した予備実験により、「大うつ病」の患者では嗅覚の弁別能が低下しており、イソ吉草酸のような悪臭に対する評価が低くあまり不快と感じないことが明らかになった。また研究代表者の奥谷は耳鼻咽喉科専門医としての経験を生かし、これまでに各種神経精神疾患患者を対象に詳細な嗅覚検査を行った。その結果「うつ病」の患者の嗅覚検査では、やはり軽度の嗅覚低下をきたしており、その程度に比して、自己の「嗅覚」を著しく低下していると評価する傾向があることが明らかになった(奥谷 他, 2012)。

奥谷がこれまでにラットをモデルとして進めてきた嗅覚学習の研究結果からは、セロトニン・ノルアドレナリンが嗅覚情報処理過程に重要な役割を果たすことが明らかになった(Zhang et al., 2000, 2010)。この結果はモノアミン仮説が成因の一つと考えられる「うつ病」においても中枢性の嗅覚(匂いの弁別・同定)低下をきたす可能性を示唆する。

また、奥谷はfMRIにより、代表的な悪臭の一つであるイソ吉草酸の匂いに対する脳内の活性化部位は、事前告知により「悪臭である」という同定ができた場合に変化することを既に証明している(Murata et al., 2007)。

すなわち匂いの同定に特異的に関わる領域があることを意味する。したがって、この嗅覚刺激によるfMRIは、匂いの同定に異常をきたした「うつ病」患者における脳内の嗅覚情報処理過程の解明に活用できる。

2. 研究の目的

「うつ病」の患者を対象に嗅覚の検知域値・同定能力の評価を行い、その病態を解明する。さらに治療中の「うつ病」の患者の嗅覚機能の追跡によって得られた結果をもとに、疾患の重症度と嗅覚機能の関係を明らかにすることにより、嗅覚機能を治療効果判定や再発の早期発見の指標とするといった活用法を確立する。

3. 研究の方法

(1) 「うつ病」の患者の嗅覚評価

「うつ病」と診断された患者群に対し、比較コントロール群として性別が同じで、年齢差が5歳以内の「非うつ病」者群を設定する。嗅覚機能に関して以下の調査を行う。またともに食に関わる化学感覚として嗅覚低下を味覚低下と混同している例も少なくないことから、味覚検査により味覚低下の有無を確認する。

- a. 質問票調査
- b. 基準嗅力検査 T&T olfactometry
- c. 匂い同定検査 Open Essence
- d. 鼻内視診
- e. 味覚検査 テーストディスク法

さらに「抗うつ薬」「認知行動療法」などの治療開始後2ヵ月、4ヵ月、12ヵ月をめやすに同様の検査を行い、嗅覚機能の推移を観察する。

(2) 「うつ病」の患者の嗅覚情報処理過程の解明

fMRIにより嗅覚刺激時の活性部位を明らかにする。悪臭を呈する代表例としてイソ吉草酸、および芳香を呈するリモネンの匂い、または情報処理領域が異なる、食品で芳香を呈するバニリンの匂いを刺激物質に用いながら、fMRIの撮像を行い、脳内の活性化領域および程度を明らかにする。

fMRIに関しては強いうつ症状を呈する時期および寛解期の2回の実施を予定する。

4. 研究成果

「うつ病」の患者に研究内容を説明し、書面上の同意を得た上で嗅覚検査を実施した。実際には全例で嗅覚低下および嗅覚に関する強い訴えは認められず、fMRIを実施することができなかった。

一方で同じく抗うつ剤の治療を受けている「パニック障害」患者に対し嗅覚検査を実施したところ、本人の自覚なく、きわめて過敏な嗅覚機能を有することが明らかになった。

以下は8名の「パニック障害」患者の基準嗅力検査結果である。年齢に比し、きわめて検知域値・認知域値ともに低くなっている。

	性	年齢	自己評価	香水の使用	検知域値	認知域値
1	F	38	普通	なし	-1.6	-0.6
2	F	47	普通	あり	-2	-1.2
3	F	52	普通	なし	-1.6	-0.6
4	F	61	やや鈍い	なし	0.2	0.2
5	M	42	普通	なし	-0.2	0
6	M	46	敏感	あり	-1.6	-1.4
7	M	71	普通	なし	-0.6	0.6
8	M	87	普通	なし	-0.8	0.4

またもう一つの検査法カード式嗅覚同定検査の結果は以下の通りである。

	性	年齢	OE スコア	誤答	不明	無臭	認知域値
1	F	38	10	2	0	0	-0.6
2	F	47	9	2	1	0	-1.2
3	F	52	11	1	0	0	-0.6
4	F	61	11	1	0	0	0.2
5	M	42	9	1	2	0	0
6	M	46	9	3	0	0	-1.4
7	M	71	7	4	1	0	0.6
8	M	87	6	5	1	0	0.4

本結果を性別年齢をマッチさせた正常群と比較すると有意にスコアが高かった。

	性	年齢	OE スコア	健常群中央値
1	F	38	10	9
2	F	47	9	9.5
3	F	52	11	10.5
4	F	61	11	9.5
5	M	42	9	8
6	M	46	9	8.5
7	M	71	7	5
8	M	87	6	3

$P < 0.05$, Wilcoxon signed rank test

「パニック障害」に関しては既に fMRI を用いた研究報告がなされており、特に扁桃体と前帯状回の活性が高いことが知られている。扁桃体は嗅覚伝導路の一部であることから、この嗅覚過敏は中枢性に扁桃体の活性が高いことによると考えられた。

以上の結果は中枢神経系の異常による精神神経疾患において嗅覚検査を実施することにより、診断・治療に役立つ情報が得られることを示唆する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

奥谷文乃、加齢と嗅覚障害、Progress in Medicine、査読無、Vol.35、2015、pp.683-686

Taniguchi M, Yokoi M, Shinohara Y, Okutani F, Murata Y, Nakanishi S, Kaba H: Regulation of synaptic currents by mGluR2 at reciprocal synapses in the mouse accessory olfactory bulb. *Eur J Neurosci*, 査読有.37(3): 351-358, 2013
DOI:10.1111/ejn.12059

Wang Y-J, Okutani F, Murata Y, Taniguchi M, Namba T & Kaba H: Histone acetylation in the olfactory bulb of young rats

facilitates aversive olfactory learning and synaptic plasticity. *Neuroscience* 査読有.232: 21-31, 2013
DOI:10.1016/j-neuroscience.2012.12.015

Okutani F, Hirose K, Kobayashi T, Kaba H, Hyodo M: Evaluation of "Open Essence" odor-identification test card by application to healthy volunteers. *Auris Nasus Larynx* 査読有.40(1):76-80,2013
DOI:10.1016/j-anl.2012.02.007

Roth TL, Raineki C, Salstein L, Perry R, Sullivan-Wilson TA, Sloan A, Lalji B, Hammock E, Wilson DA, Levitt P, Okutani E, Kaba H, Sullivan RM: Neurobiology of secure infant attachment and attachment despite adversity: a mouse model. *Genes Brain and Behavior* 査読有.12(7): 673-680, 2013.DOI:10.1111/gbb.12067

[学会発表](計 14 件)

Jia Tong, Fumino Okutani, Hideto Kaba, Synaptic plasticity in the olfactory bulb underlying aversive olfactory learning is inhibited by ER stress, Society for Neuroscience, Annual Meeting(Chicago, 2015 年 10 月 17~20 日)

奥谷文乃、伊藤広明、小林泰輔、兵頭政光、嗅覚障害治療における嗅覚トレーニング法の有用性、第 54 回日本鼻科学会総会・学術講演会(広島国際会議場、広島市、2015 年 10 月 1~3 日)

奥谷文乃・伊藤広明・兵頭政光・椋秀人、日本人の嗅覚障害治療におけるドイツ風嗅覚トレーニング法の有用性、2015 年度日本味と匂学会第 49 回大会(じゅうろくプラザ、岐阜市、2015 年 9 月 24~26 日)

奥谷文乃、伊藤広明、山川泰幸、小林泰輔、兵頭政光、嗅覚外来におけるオープンエッセンス検査所要時間の検討、第 77 回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会(オークラアクトシティ浜松・アクトシティ浜松、浜松市、2015 年 6 月 25~26 日)

奥谷文乃・伊藤広明・小林泰輔・兵頭政光：オープンエッセンスで明らかとなったパニック障害患者の嗅覚過敏。日本耳鼻咽喉科学会第 40 回四国四県地方部会連合学会(香川大学医学部、香川県木田郡三木町、2014 年 12 月 7 日)

全加、村田芳博、奥谷文乃、椋秀人：ER stress inhibits synaptic plasticity in the olfactory bulb underlying aversive olfactory learning. 第 66 回日本生理学会中国四国地方回(情報通信交流

館 e-とぴあ・かがわ、高松市，2014 年 11 月 1～2 日)

奥谷文乃・椀秀人・伊藤広明・兵頭政光：嗅覚に認めるパニック障害患者の高感受性．日本味と匂学会第 48 回大会（静岡市清水文化会館マリナート、静岡市，2014 年 10 月 2～4 日）

奥谷文乃・藤田博一・伊藤広明・横島悦子・小林泰輔・兵頭政光：パニック障害患者における嗅覚機能の特性．第 53 回日本鼻科学会総会ならびに学術講演会（グランフロント大阪、大阪市，2014 年 9 月 25～27 日）

奥谷文乃・伊藤広明・小林泰輔・兵頭政光・椀秀人：高齢者の嗅覚機能の特性-オープンエッセンス結果の詳細な検討から．第 115 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会：（ヒルトン福岡シーホーク、福岡市，2014 年 5 月 14～17 日）

Fumino Okutani, Hiroaki Ito, Hideto Kaba, Masamitsu Hyodo : Evaluation of olfactory function in the elderly using a card-kit of odor identification test for Japanese. 第 91 回日本生理学会大会：第 91 回日本生理学会大会：（鹿児島大学群元キャンパス、鹿児島市，2014 年 3 月 16～18 日）

奥谷文乃・伊藤広明・小林泰輔・兵頭政光・椀秀人：オープンエッセンスからわかる高齢者の嗅覚機能の特性．第 52 回日本鼻科学会総会学術講演会（福井フェニックスプラザ、福井市 2013 年 9 月 26～28 日）

奥谷文乃・伊藤広明・兵頭政光・椀秀人：高齢者の嗅覚機能の特性-日本人向けの嗅覚同定能力研究用カードキットの測定結果から．日本味と匂学会第 47 回大会（仙台市民会館、仙台市，2013 年 9 月 5～7 日）

奥谷文乃・弘瀬かほり・伊藤広明・青井二郎・小林泰輔・兵頭政光：健常成人の「オープンエッセンス」を用いた嗅覚評価-嗅覚障害治療のゴール設定を目的として．第 75 回耳鼻咽喉科臨床学会学術講演会（神戸国際会議場、神戸市，2013 年 7 月 11～12 日）

伊藤広明・奥谷文乃・弘瀬かほり・兵頭政光：当科における嗅覚外来開設後 1 年のあゆみ．第 33 回日本耳鼻咽喉科学会高知県地方部会総会並びに学術講演会（高知パレスホテル、高知市 2013 年 4 月 21 日）

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

奥谷 文乃 (OKUTANI, Fumino)
高知大学・教育研究部医療学系看護学部
門・教授
研究者番号：10194490

(2) 研究分担者

藤田 博一 (FUJITA, Hirokazu)
高知大学・教育研究部医療学系医学教育部
門・准教授
研究者番号：70380326

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

村田 和子 (MURATA, Yoriko)
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部
門・講師
研究者番号：50325429