

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462670

研究課題名(和文) 食べ方の指導による嗅神経再生効果の画像解析研究

研究課題名(英文) Olfactory training in daily diet and imaging analysis for the olfactory nerve regeneration.

研究代表者

志賀 英明 (SHIGA, Hideaki)

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80436823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：金沢医科大学病院嗅覚外来で文書による参加同意を得られた嗅覚障害患者を対象として、鼻腔刺激法と口腔刺激法とに無作為に振り分け3ヶ月間の嗅覚リハビリテーションの臨床試験を行なった。両群間の自己訓練施行率に有意差は認めなかった。また両群ともに3ヶ月後の嗅覚域値の有意な改善は認めなかった。オルファクトシンチグラフィによる臨床試験で、嗅覚障害患者におけるタリウム-201嗅神経移行の低下を認めた。さらにマウスでインスリン成長因子-1経鼻的脳内輸送が嗅球除去により阻害されることを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：The subjects with olfactory disorders were randomly selected from among patients who received follow-up visits at the smell clinic at the Kanazawa Medical University Hospital and who gave written informed consent. The subjects were randomized to the nasal stimulation group or the oral stimulation group in the clinical trials with three months olfactory rehabilitation. The achievement ratio of self-training was not significantly different between the two groups. Olfactory thresholds were not improved after three months olfactory rehabilitation in both groups. The olfactory transport of nasally administered thallium-201 was reduced in the patients with olfactory disorders in clinical trials with olfacto-scintigraphy. Furthermore, the nasal transport of insulin-like growth factor-1 to the brain was inhibited in mice with the resected olfactory bulbs.

研究分野：嗅覚障害

キーワード：嗅覚 リハビリテーション 再生医学

1. 研究開始当初の背景

(1)嗅覚機能の回復を促すリハビリテーションの方法はこれまで国内外においても十分には検討されてこなかった。有効なリハビリテーションの開発が困難であった背景にはこれまで嗅覚障害の原因として頻度の高い、鼻副鼻腔炎、感冒および頭部外傷に伴う嗅覚障害の原因部位の詳細が明らかでなかったことによる。我々はタリウム-201 (^{201}Tl) 経鼻投与と SPECT-MRI 画像によるオルファクトシンチグラフィにより嗅神経の画像化に成功してきた。

(2)多くの嗅覚障害例では回復までに半年以上の経過を要する場合が多く、ステロイド点鼻療法では副腎皮質機能低下などの副作用の観点から3ヶ月以上の長期投与は困難である。鼻腔の嗅上皮において嗅神経細胞は成人後も常にターンオーバーを繰り返しており、内在性の嗅神経再生能力を高めるリハビリテーション方法を確立することで更なる治療成績の向上につながることを期待できる。

(3)これまで粉末飼料を与えたマウスでは海馬における新生細胞の減少が組織学的に明らかとなっている。海馬新生細胞は嗅球形成や嗅神経の発達に関わっており、咀嚼回数を増やすことで嗅神経再生を促す効果が期待できるのではないかとこの着想にいたった。

2. 研究の目的

嗅覚障害患者を対象に食べ方の指導(食育)によるリハビリテーション効果を画像検査により可視化して他覚的に評価するため以下の点について検討した。

- (1) 嗅覚障害の改善を促す食育リハビリテーション(良くかんで味わう)の具体的方法の確立
- (2) 嗅覚障害患者における食育リハ効果の嗅覚機能評価と画像評価の比較検討
- (3) 食育リハ効果を補完する嗅神経再生促進因子の点鼻療法の可能性

3. 研究の方法

(1)臨床研究

食べ方の指導方法と食事記録帳を作成、金沢医科大学病院嗅覚外来受診者を対象として食べ方の指導のリハビリテーションを行った。一定回数以上の咀嚼を指導する群(口腔法)と良く食物のにおいをかいでから摂食する群(鼻腔法)の2群に無作為に振り分け嗅覚機能を比較した。食べ方の指導のリハビリテーションの臨床試験は金沢医科大学臨床研究倫理委員会の承認のもと施行した(UMIN000023521)。またリハビリ開始前に ^{210}Tl 嗅神経移行度を評価した。嗅覚障害患者を対象としたオルファクトシンチグラフィによる臨床試験を金沢医科大学臨床研究倫理委員会と金沢大学医学倫理委員会の承認

のもと施行した(UMIN000023519)。

(2)基礎研究

マウスの嗅球を除去することで、点鼻したインスリン様成長因子-1の脳内移行が低下するか検討した。

4. 研究成果

(1)口腔法と鼻腔法の3ヶ月経過後の比較では、自己訓練施行率に有意差は認めなかった。また両群ともに3ヶ月後の嗅覚機能の有意な改善は認めなかった。

(2)健常者と比較し嗅覚障害患者(原因疾患:頭部外傷、感冒または慢性副鼻腔炎)ではいずれの原因疾患群でもタリウム-201 嗅神経移行度の低下を認めた。

(3)動物実験でインスリン様成長因子-1(IGF-1)経鼻的脳内輸送が嗅球除去により阻害されることを明らかとしアイソトープ付加 IGF-1 の経鼻投与による嗅神経の画像化の可能性を示した。

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 21 件)

- (1) 志賀英明, 三輪高喜. [嗅覚とその障害] 嗅覚障害の治療 嗅覚障害に対する漢方治療、JOHNS、査読無、33 巻、2017、231-233.
<http://www.tokyo-igakusha.co.jp/f/b/show/b01/984/zc01/7.html>
- (2) 志賀英明, 三輪高喜. 病態に及ぼす GERD の影響 味覚・嗅覚障害、JOHNS、査読無、32 巻、2016、221-222.
<http://www.tokyo-igakusha.co.jp/f/b/show/b01/868/zc01/7.html>
- (3) 志賀英明, 三輪高喜. [嗅覚-New horizon] 検査と診断 嗅神経イメージング、Clinical Neuroscience、査読無、34 巻、2016、1335-1337.
<http://www.chugaiigaku.jp/item/detail.php?id=1954>
- (4) 志賀英明, 三輪高喜. 脳への経鼻的薬物輸送における嗅神経のイメージング研究、金沢医科大学雑誌、査読有、40 巻、2016、92-94.
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=dr6knzmd/2015/004002/010&name=0092-0094j&UserID=202.209.18.102>
- (5) 志賀英明, 三輪高喜. 耳鼻咽喉科の疾患症候別薬物療法 嗅覚障害、JOHNS、査読無、31 巻、2015、1258-1259.
<http://www.tokyo-igakusha.co.jp/f/b/show/b01/819/zc01/7.html>
- (6) 志賀英明, 三輪高喜. 第 2 回嗅覚冬のセ

- ミナー記録集 嗅覚障害に漢方治療は有用か、日本鼻科学会誌、査読無、54巻、2015、170-171。
URL:https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrhi/54/2/54_133/_pdf
- (7) 志賀英明, 三輪高喜. 経鼻的薬物輸送を用いた嗅覚障害の分子イメージング、日本鼻科学会誌、査読無、54巻、2015、47-51。
URL:https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrhi/54/1/54_47/_pdf
- (8) 志賀英明, 三輪高喜. 嗅覚障害臨床の最近の進歩 嗅神経を介した認知機能の改善-インスリン経鼻投与-, Progress in Medicine、査読無、35巻、2015、701-704。
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ai5prmda/2015/003504/016&name=0701-0704j&UserID=202.209.18.102>
- (9) 志賀英明, 三輪高喜. 嗅覚障害臨床の最近の進歩 1. 嗅覚障害の疫学、Progress in Medicine、査読無、35巻、2015、619-622。
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ai5prmda/2015/003504/002&name=0619-0622j&UserID=202.209.18.102>
- (10) Shiga, H. (1番目), Miwa, T. (9番目), 他7名. Reduced nasal transport of insulin-like growth factor-1 to the mouse cerebrum with olfactory bulb resection、Chemical Senses、査読有、39巻、2014、595-599。
DOI: 10.1093/chemse/bju032.
- (11) Shiga, H. (1番目), Miwa, T. (7番目), 他5名. Combinations of two odorants of small identification test for the screening of olfactory impairment、Auris Nasus Larynx、査読有、41巻、2014、523-527。
DOI: 10.1016/j.anl.2014.08.011.
- (12) 志賀英明(7番目), 他7名. がん化学療法施行患者における客観的な指標を用いた嗅覚異常の評価、日本病院薬剤師会雑誌、査読有、50巻、2014、745-748。
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=dg4hppha/2014/005006/003&name=0745-0748j&UserID=202.209.18.102>
- (13) 志賀英明, 三輪高喜. 嗅覚冬のセミナー-嗅覚障害をより深くより広く理解するために-外傷性嗅覚障害、日本鼻科学会誌、査読無、53巻、2014、634-636。
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrhi/53/4/53_601/_pdf
- (14) 志賀英明, 三輪高喜. 外傷性嗅覚障害の漢方治療成績と分子イメージング解析、日本鼻科学会誌、査読無、53巻、2014、71-72。
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjrhi/53/1/53_71/_pdf
- (15) 志賀英明. 外傷性嗅覚障害、におい・かおり環境学会誌、査読無、45巻、2014、278-281。
<http://iss.ndl.go.jp/books/R000000004-1025749576-00>
- (16) 志賀英明, 三輪高喜. みみ・はな・のどの局所薬物療法: 嗅覚障害に対する局所薬物療法、MB ENT、査読無、168巻、2014、27-30。
<http://www.zenniti.com/f/b/show/b01/640/zc01/4.html>
- (17) 寺口奏子, 志賀英明, 三輪高喜. スルピリドが原因と思われた嗅覚障害の2症例、耳鼻咽喉科ニューロサイエンス、査読無、28巻、2014、24-26。
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ce7tokei/2014/002800/008&name=0024-0026j&UserID=202.209.18.102>
- (18) Shiga, H. (1番目), Miwa, T. (13番目), 他11名. Assessment of olfactory nerve by SPECT-MRI image with nasal thallium-201 administration in patients with olfactory impairments in comparison to healthy volunteers、PLOS ONE、査読有、8巻、2013、e57671。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057671>
- (19) 志賀英明, 三輪高喜. 嗅覚障害をきたす脳疾患: 見落とししやすい耳鼻咽喉科疾、MB ENT、査読無、157巻、2013、59-63。
<http://www.zenniti.com/f/b/show/b01/562/zc01/4.html>
- (20) 志賀英明(1番目), 三輪高喜(6番目), 他4名. 嗅球除去によるインスリン様成長因子-I 脳内輸送の低下、耳鼻咽喉科ニューロサイエンス、査読無、27巻、2013、62-64。
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ce7tokei/2013/002700/019&name=0062-0064j&UserID=202.209.18.102>
- (21) 山本純平, 志賀英明, 三輪高喜. [漢方はどこまで有効か] 耳鼻咽喉科診療で用いる漢方薬 加味帰脾湯、JOHNS、査読無、29巻、2013、2034-2036。
<http://www.tokyo-igakusha.co.jp/f/b/show/b01/618/zc01/7.html>
- [学会発表](計 12 件)
- (1) 志賀英明(1番目), 三輪高喜(9番目), 他7名. 嗅覚障害と漢方治療、第32回日本耳鼻咽喉科漢方研究会 ワークショップ、The Grand Hall (東京都港区)、10月22日、2016。
- (2) 志賀英明, 三輪高喜. 分子イメージングで明らかとなった嗅覚障害の病態と新たな治療への展望、第55回日本鼻科学会パネルディスカッション、栃木県総合文化

- センター(栃木県宇都宮市)、10 月 15 日、2016.
- (3) Shiga, H, Furukawa M, Miwa, T. Clinical value of olfactory molecular imaging, 17th International Symposium on Olfaction and Taste JASTS 50th Annual Meeting Parallel Symposium IX、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)、6 月 7 日、2016.
- (4) 志賀英明, 三輪高喜. 嗅覚障害への神経画像学的アプローチ、日本味と匂学会第 49 回大会嗅覚シンポジウム、じゅうろくプラザ(岐阜県岐阜市)、9 月 25 日、2015.
- (5) Shiga, H (1 番目), Miwa, T (8 番目)、他 6 名. Prognostic value of olfactory nerve assessment with olfacto-scintigraphy in patients with olfactory disorders, The 37th annual meeting of the Association for Chemoreception Sciences、Bonita Springs, USA, April 25, 2015.
- (6) 志賀英明. 分子イメージングによる嗅覚障害の病態解明、第 53 回日本鼻科学会日本鼻科学会賞講演、コングレコンベンションセンター (大阪府大阪市)、9 月 26 日、2014.
- (7) Shiga, H (1 番目), Miwa, T (8 番目)、他 6 名. Assessment of peripheral olfactory nerve image in patients with idiopathic olfactory impairments in comparison to healthy volunteers、European Chemoreception Research Organization 2014、Dijon, France, September 11, 2014.
- (8) Shiga, H(1 番目), Miwa, T (9 番目)、他 7 名. Olfactory transport is necessary for nasally administered insulin-like growth factor-I to increase phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 in the cerebrum of mice. The 36th annual meeting of the Association for Chemoreception Sciences、Bonita Springs, USA, April 10, 2014.
- (9) 志賀英明(1 番目), 三輪高喜(6 番目)、他 4 名. 中高年女性に多い感冒罹患後嗅覚障害と漢方治療、第 29 回日本耳鼻咽喉科漢方研究会 ワークショップ、The Grand Hall (東京都港区)、10 月 5 日、2013.
- (10) Shiga, H, Miwa, T. Nasal administered peptide and olfactory nerve transport to brain *in vivo*. The 16th Asian Research Symposium in Rhinology Symposium "Olfactory Research"、京王プラザホテル(東京都新宿区)August 30, 2013.
- (11) 志賀英明, 三輪高喜. 外傷性嗅覚障害の漢方治療成績と分子イメージング解析、第 52 回日本鼻科学会シンポジウム、福井

フェニックスプラザ (福井県福井市)、9 月 27 日、2013.

- (12) Shiga, H(1 番目), Miwa, T (6 番目)、他 4 名. Assessment of nasally administered insulin-like growth factor-I accumulation in the cerebrum of mice with resected olfactory bulb. The 35th annual meeting of the Association for Chemoreception Sciences, Huntington Beach, USA, April 18, 2013.

[図書] (計 1 件)

- (1) 志賀英明、嗅覚障害：山口 徹、北原光夫 (監修) 今日の治療指針 2015、医学書院、1432-1433.

[その他]

ホームページ等

<http://http://www.kanazawa-med.ac.jp/~ent/006kenkyu.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

志賀 英明 (SHIGA, Hideaki)
金沢医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80436823

(2) 研究分担者

三輪 高喜 (MIWA, Takaki)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：20229909

(3) 連携研究者

滝 淳一 (TAKI, Junichi)
金沢大学・附属病院・講師
研究者番号：10251927

絹谷 清剛 (KINUYA, Seigo)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号：20281024

鷺山 幸信 (WASHIYAMA, Kohshin)
金沢大学・保健学系・助教
研究者番号：80313675

天野 良平 (AMANO, Ryohei)
金沢大学・保健学系・教授
研究者番号：30111769

山本 純平 (YAMAMOTO, Junpei)
金沢医科大学・医学部・助教
研究者番号：20460371