

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293366

研究課題名(和文) 難治性嗅神経障害の病態生理解明とその診断・治療法開発のための分子生物学的研究

研究課題名(英文) Sensorineural olfactory disorder: molecular analyses of pathophysiology and development of therapeutic strategy

研究代表者

近藤 健二 (Kondo, Kenji)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40334370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：嗅覚伝導路における神経回路の傷害と再生の分子メカニズムの検討を行った。(1) カロリー制限により傷害後の基底細胞の分裂の賦活化が低下し、組織の再生が不完全に終わることが示された。遺伝子の網羅的解析により、本現象に炎症性サイトカインの上昇が関与している可能性が示唆された。(2) 嗅粘膜傷害後の再生過程で組織脂肪酸組成が変化し、脂肪酸が脂質メディエーターとして神経再生に関与している可能性が示唆された。(3) 喫煙モデルを用いた検討で、タバコ煙曝露により実験的嗅粘膜傷害後の再生が遅延することが示された。

研究成果の概要(英文)：(1) Caloric restriction exacerbated regeneration of the olfactory neuroepithelium after injury by methimazole. Downregulation of proliferative activity of basal cells in neuroepithelium by caloric restriction appeared to play important role in these findings. (2) During the regeneration of the olfactory neuroepithelium, lipid mediators generated through metabolism by 12/15 lipoxygenase (12/15 LOX) was increased. 12/15 LOX-positive cells were transiently infiltrated into the regenerating olfactory mucosa, suggesting that the composition of tissue fatty acid is associated with the regenerative process of the olfactory neuroepithelium. (3) Intranasal administration of cigarette smoke solution (CSS) suppressed the recovery of neuroepithelium after injury. CSS administration decreased the ORN injury-induced IGF-1 expression. Administration of recombinant human IGF-1 prevented the CSS-induced suppression of neuroepithelial recovery.

研究分野：医歯薬学

キーワード：嗅神経傷害 加齢変化 再生 脂質メディエーター

1. 研究開始当初の背景

難治性の嗅覚障害のほとんどは上気道ウィルス感染、外傷、薬剤、加齢変化による神経性嗅覚障害であるが、これらの病態の背景にある分子メカニズムに不明な点が多いため医学的介入法は非常に限られており、明確な基礎的エビデンスに基づいた嗅神経障害の治療薬は存在していない。

嗅覚を司る末梢感覚器である嗅神経上皮は終生にわたって神経細胞自体が新生と脱落を繰り返すという特異な細胞動態を持っている。さらに動物実験において新生神経細胞はその発現するにおい受容体の種類によってほぼ正確に特定の糸球体に再投射し、嗅覚生理機能を回復することが示されている。上記の難治性嗅覚障害の患者ではこれらの神経回路の再構築能のいずれかの過程が破綻し機能障害を呈していると考えられるため、予防治療法の開発のための研究戦略として

嗅粘膜の神経保護機構の機能維持と賦活化

組織傷害後の嗅神経幹細胞の増殖を賦活化する分子メカニズム、

組織再生時の嗅神経軸索の伸長とシナプス形成の促進

の3点の研究を進めることが重要と考えられる。

2. 研究の目的

本申請研究では上記の点に着目し、嗅覚伝導路における神経回路の傷害と再生の分子メカニズムを明らかにし、これをもとに実験的介入による嗅神経傷害の抑止、再生の賦活化の検討を行って、基礎的エビデンスに基づいた嗅神経障害の予防治療法の確立を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) カロリー制限モデルにおける嗅神経上皮の細胞動態の解析

【緒言】カロリー制限は長寿遺伝子の発現や酸化ストレスの軽減を介して哺乳動物において寿命、代謝疾患、循環器疾患、神経疾患などの様々な老化関連疾患の発症を抑える介入方法とされているが、一方カロリー制限は生体の細胞増殖を抑制し、創傷治癒が遅延するなどの負の効果も知られている。カロリー制限が再生系である嗅神経上皮にいかなる影響を与えるかはこれまで解析されていない。本研究ではメチマゾール嗅粘膜傷害動物モデルを用いて傷害後早期の嗅神経上皮の細胞増殖、及びほぼ再生過程が完了する傷害後3カ月の時点での成熟嗅神経細胞の量に対するカロリー制限の影響を比較解析した。

【対象と方法】対象は生後2カ月 C57BL/6 マウスのオスで、カロリーはコントロール群と36%カロリー制限群に割り付けた。マウスを飼育開始後1

か月、3カ月の時点でホルマリン固定、鼻部組織を採取し、組織の状態を解析した。さらに飼育開始後1カ月の時点でメチマゾール(80mg/kgBW)を腹腔内投与し嗅粘膜傷害を惹起させ、傷害後7日、2ヶ月の時点で同じくホルマリン固定、鼻部組織を採取し、組織解析を行った。検討項目は嗅上皮厚、嗅細胞数、OMP陽性細胞数(成熟嗅細胞マーカー)、BrdU陽性細胞数(細胞増殖マーカー)、Caspase3陽性細胞数(細胞死マーカー)とした。組織解析は鼻中隔の嗅神経上皮を対象とした。

(2) 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

【緒言】上記(1)の背景にある分子メカニズムを検討するために、嗅粘膜のカロリー制限による遺伝子発現の変化をDNAマイクロアレイ法で網羅的に検討した。

【対象と方法】対象は(1)と同じく生後2カ月 C57BL/6 マウスのオスで、カロリーはコントロール群と36%カロリー制限群に割り付けた。飼育開始後3カ月の時点で各群5匹から嗅粘膜を採取し、mRNAを抽出したのち解析を外注で依頼した。RNAの状態のよい各2匹をマイクロアレイ解析した。さらにマイクロアレイで有意な変動のあった遺伝子に着目し、定量PCRを施行した。

(3) 嗅神経上皮の加齢・傷害・再生過程における組織脂肪酸の果たす役割の解析

【緒言】脂質は生体内で栄養として働くだけでなく、脂質メディエーターとして細胞間情報伝達に関与している。特にEPA、DHAなどのn-3脂肪酸の12/15-lipoxygenase(12/15-LOX)による代謝産物は強い抗炎症作用を示し、炎症の収束過程を促進して疾患の病態に関与することが示唆されている。n-3脂肪酸合成酵素のトランスジェニックマウスで体内のn-3/n-6脂肪酸バランスが高く維持されているFAT-1マウスは体内で炎症が起こりにくく、炎症に起因する疾患に抵抗性であることが知られている。さらに神経の傷害モデルでFAT-1マウスは神経障害が抑止されることが報告されている。

今回我々は嗅覚伝導路の傷害後の再生過程における脂肪酸の関与を検討するため、トランスジェニックマウスを用いた傷害後の嗅神経再生の評価および脂肪酸の網羅的解析を行った。

【対象と方法】

【実験1】2か月齢の雄FAT-1マウスと対照群の雄野生型マウス(EPA、DHAの制限食で維持)にメチマゾール(75mg/kgBW)腹腔内投与による嗅神経傷害を惹起した。傷害後4日(傷害直後)、20日(再生期)、2か月(再生完了期)の時点で

組織切片を作成、抗 OMP 抗体による免疫染色を行い嗅神経の再生の度合いを評価した。

【実験2】2 か月齢の C57B6 雄マウスを対照群と傷害群に分け、傷害群ではメチマゾールによる嗅神経傷害を惹起し、傷害後 14 日に嗅粘膜および嗅球を摘出し、脂肪酸代謝物の一斉定量分析システム(メタボローム解析システム)でアラキドン酸、EPA,DHA,及びそれぞれに由来する約 250 種類の代謝物を測定し、対照群と比較した。また同組織から total RNA を抽出し、次世代シーケンサーにて遺伝子の網羅的解析を行い、特に脂肪酸代謝にかかわる酵素の mRNA の発現を比較した。

【実験3】野生型マウスおよび 12/15-LOX 欠損マウスに1と同様にメチマゾールによる嗅神経傷害を惹起し、野生型は傷害後 4 日、20 日、2 か月の時点で、12/15LOX 欠損マウスは傷害後 20 日の時点で組織切片を作成、抗 12/15-LOX 抗体による免疫染色を行い、12/15-LOX 陽性細胞の分布を検討した。

(4) タバコ煙による嗅上皮恒常性と嗅覚への影響に関する研究

【緒言】タバコ煙はヒトが日常生活で曝露される重大な酸化ストレス源であり、鼻領域では慢性的な鼻炎、副鼻腔炎の発症や悪化に關与する。喫煙は嗅覚障害発症のリスクファクターで、タバコ煙が嗅覚に關与する様式として、1.慢性鼻副鼻腔炎の粘膜炎症を増悪させることで気流の通過を悪化させ、呼吸性嗅覚障害が起こる、2.タバコ煙の組織障害作用により嗅神経系が直接影響を受け、神経性嗅覚障害がおこる、3.1と2が相乗して作用する、等の仮説が考えられる。しかし、それら病態の分子機構の詳細は未だ解明されていない。我々は、タバコ煙が傷害された嗅上皮の再生過程にどのように影響するかを検討した。

【対象と方法】

モデル動物作製と組織採取

C57BL/6 マウス(8 週齢)にメチマゾールを腹腔内投与し(Day0)、嗅上皮障害モデルを作製した。メチマゾール嗅上皮障害モデルに Day1 より CSS を点鼻吸入させ(タバコ群)、Day7、14 にタバコ群と生食点鼻による対象群の鼻腔組織と嗅球を摘出した。

各種細胞数の検証

還流固定後に摘出した鼻腔組織を脱灰し、冠状断で嗅上皮の切片を作製した。成熟嗅細胞は抗 OMP 抗体、嗅覚前駆細胞は抗 SOX2 抗体、未熟嗅細胞は抗 GAP43 抗体、分裂細胞は抗 Ki67 抗体、アポトーシス細胞は抗 caspase-3 抗体により免疫組織染色を行い、細胞数を計測した。

嗅覚行動実験

Day7、14 に嗅覚行動実験にて実験1と同様の方法で匂い物質への反応時間を計測した。

定量リアルタイム PCR (qRT-PCR) による *BDNF*, *NT-3*, *GDNF*, *IGF-1* の測定

Day7、14 に生食還流後の鼻粘膜と嗅球を採取し、mRNA を抽出後 qRT-PCR 法で各神経栄養因子および成長因子の遺伝子発現の定量評価を行った。

IGF-1 の蛋白発現と定量評価

IGF-1 の蛋白発現を Western blot 法で確認し、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)にて定量比較を行った。

IGF-1 投与による嗅上皮再生抑制解除効果の検討

メチマゾール+CSS モデルマウスにおいて IGF-1 が嗅上皮再生過程に与える影響を検証するため、recombinant human IGF-1 (Mecasermin、rhIGF-1)を連日皮下投与し(IGF-1 投与群)、成熟嗅細胞数を生食皮下投与群と比較して評価した。

4. 研究成果

(1) カロリー制限モデルにおける嗅神経上皮の細胞動態の解析

【結果】まず 1 ヶ月間、3 か月間のカロリー制限が正常の嗅神経上皮の細胞動態に与える影響を検討した。コントロール群とカロリー制限群で 1 か月の時点では成熟嗅神経細胞数に有意差はなかったが、基底層の細胞増殖はカロリー制限群で有意に減少していた。一方 3 ヶ月の時点ではカロリー制限群はコントロール群に比べて成熟嗅神経細胞数、基底層の細胞増殖いずれも有意に減少していた。細胞死に有意差はなかった。

次にカロリー制限が傷害後の嗅上皮再生過程に与える影響を検討するためにメチマゾールを用いた嗅粘膜傷害モデルを用いて解析を行った。メチマゾール障害後 1 週間において嗅上皮の厚みはコントロール群とカロリー制限群で有意差はないが、分裂能を示す BrdU 陽性細胞数はカロリー制限群で有意に減少していた。メチマゾール投与後 2 ヶ月間カロリー制限を行うと、嗅上皮の厚みはカロリー制限を行っていない群と比較して有意に薄くなった。また OMP 陽性成熟嗅神経細胞数を計測すると、障害後 2 ヶ月のカロリー制限群ではカロリー制限なし群と比較して有意に減少した。

【考察】カロリーが制限された状況では、傷害後の基底細胞の分裂の賦活化が低下し、組織の再生が不完全に終わることが示された。嗅神経上皮の恒常性が阻害されることで、長期的には嗅覚機能が低下すると予想される。カロリー制限は全身の様々な臓器で老化病態を抑止する効果が知られているが、嗅神経上皮の恒常性維持の

観点からは負の効果の方が大きいのではないかと推察された。

(2) 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

【結果】総解析遺伝子数は 59305 であった。このうちコントロールと比較して 2 倍以上の発現増加があったものが 181、コントロールと比較して半分以下に発現低下がみられたものが 72、合計 253 の mRNA の発現変化が見られた。上記の内、機能が判明している遺伝子は 2 倍以上発現増加が 19、半分以下の発現低下が 15 であった。

発現の増加がみられたものの中から IL6(炎症性サイトカイン)、CXCL1/CCL2(TNF signaling pathway)に着目し、定量PCRにて mRNA 発現量を比較した。IL-6/CXCL1 ではカロリー制限群で有意に上昇していた。一方CCL2は有意差を認めなかった。

【考察】カロリー制限群では嗅粘膜における IL6、CXCL1 の有意な発現上昇を認めた 通常カロリー制限では全身の諸臓器で炎症性サイトカインの低下がみられるので、嗅粘膜における所見は特異なものである。これら炎症性サイトカインの上昇の原因は不明だが、カロリー制限が嗅粘膜の細菌叢の変化や感染防御機構の変化、または薬物代謝酵素の発現変化を起している可能性があり、これらに起因するものかもしれない 炎症性サイトカインの上昇は傷害後の細胞増殖低下に関与している可能性がある。

(3) 嗅神経上皮の加齢・傷害・再生過程における組織脂肪酸の果たす役割の解析

【結果】まずメチマゾールによる組織傷害が FAT-1 マウスと野生型で差があるか否かを調べるため、メチマゾール投与後 4 日目組織を抗 OMP 抗体にて免疫染色し、成熟嗅神経細胞の残存の度合いを比較した。FAT-1 マウス、野生型マウスいずれもほぼ嗅粘膜全体が変性しており、傷害の程度に差は認められなかった。

次に傷害後の嗅神経の再生過程を比較するため、メチマゾール投与後 20 日目組織を抗 OMP 抗体で免疫染色し比較したところ、OMP 陽性の成熟嗅神経細胞の数は FAT-1 マウスのほうが多く認められた。また同じくメチマゾール投与後 20 日目の組織で、OMP 陽性の嗅神経の投射がみられる嗅球の糸球体数は FAT-1 マウスで有意に多かった。

脂質メディエーターの網羅的解析結果では、傷害後 14 日の神経再生期の嗅粘膜において AA、EPA、DHA の代謝物のうち、12/15-LOX で代謝、生成される脂質の量が増加し、シクロオキシゲナーゼ P450 で代謝、生成される脂質が減少していた。また脂質代謝酵素遺伝子発現の解析では、嗅

粘膜においては神経再生期に 12/15-LOX の発現が増加していた。

抗 12/15-LOX 抗体による免疫染色を野生型マウスの組織に行い、陽性細胞の分布を調べたところ、メチマゾール傷害後 20 日目組織で嗅粘膜の側壁を中心に粘膜固有層の血管周囲に陽性細胞が認められた。陽性細胞は傷害後 4 日目、2 か月目の組織にはほとんど認められなかった。免疫染色の陰性コントロールである 12/15-LOX 欠損マウスの組織には陽性細胞は認められなかった。

12/15-LOX 陽性細胞の細胞腫は一時的に組織に遊走浸潤する細胞ということから炎症細胞の可能性が高いと考えられた。もともと 12/15-LOX はマクロファージに発現が認められているので、まず抗 F4/80 抗体にてマクロファージの染色を行い 12/15-LOX 陽性細胞の分布と比較したところ、後者とオーバーラップするがより広範囲に浸潤が認められ、また傷害後 2 か月でも組織浸潤が持続していた。次にシリウスレッドで好酸球を染色し 12/15-LOX 陽性細胞の分布と比較したところ、空間的に高い一致が認められた。シリウスレッド陽性好酸球も 12/15-LOX 陽性細胞と同じく、メチマゾール投与 4 日、2 か月の時点では浸潤がほとんど認められなかった。

【考察】本研究では嗅神経傷害後 20 日の神経再生期において、FAT-1 マウスでは野生型に比べ成熟嗅神経細胞の再生、嗅神経の嗅球への軸索投射が促進されることが示された。また野生型マウスでは神経再生期の嗅粘膜において 12/15-LOX の mRNA の発現が増加し、かつ 12/15-LOX により生成される脂肪酸代謝物の濃度が上昇することが示された。嗅神経上皮は生後も神経細胞のターンオーバーが繰り返される特異な神経組織であるが、本研究の結果はこのような神経の再生過程に脂肪酸が脂質メディエーターとして関与している可能性を示している。

嗅粘膜における 12/15-LOX 陽性細胞については現時点でマクロファージ、好酸球の可能性はあるが、高い時間的空間的な分布の一致から好酸球の可能性が高いと考えている。今後免疫二重染色による細胞腫の確定が必要である。また、同定された細胞腫の除去モデルを用いて、12/15-LOX の嗅神経傷害・再生過程における役割を検証する予定である。

(4) タバコ煙による嗅上皮恒常性と嗅覚への影響に関する研究

【結果】 嗅上皮障害後の再生過程に CSS が及ぼす効果

メチマゾール嗅上皮障害後 Day7、14 の OMP+成熟嗅細胞数を、CSS 群と対照群を比較すると、Day7 では差を認めなかったが、Day14

で CSS 群の方が有意に少なかった。嗅覚行動実験でも、対照群では Day14 で匂い物質への反応を示したが、CSS 群では反応を示さなかった。

CSS による基底細胞の分裂抑制

SOX2+嗅覚前駆細胞と Cas3+細胞は各タイムポイントにおいて、CSS 群と対照群との間に有意差を認めなかったが、Ki67+と GAP43+未熟嗅細胞は、7・14 日後にタバコ群のほうが有意に少なく、CSS 投与により再生過程の細胞分裂が抑制された。

傷害後の嗅粘膜・嗅球における IGF-1 発現に CSS が及ぼす影響

鼻粘膜および嗅球中の *BDNF*, *NT-3*, *GDNF* の mRNA 発現は、CSS 群と対照群とで差を認めなかったが、鼻粘膜中の *IGF-1* のみ CSS 群で有意に低下していた。また Day14 のメチマゾール障害モデル鼻粘膜の IGF-1 蛋白発現量は CSS 群で低下していた。

rhIGF-1 投与による嗅上皮再生の促進

メチマゾール障害モデル CSS 投与群へ rhIGF-1 を投与すると、成熟嗅細胞数は MET 障害モデルの通常回復過程と同程度に維持され、CSS による成熟嗅細胞数の減少を抑制した。

【考察】

本研究では、CSS 投与によってメチマゾールによる嗅上皮障害後の嗅上皮再生が遅延することを明らかにした。その機序として、嗅覚前駆細胞の分裂及び分化過程を障害することで、成熟嗅細胞への分化が抑制され、嗅覚障害が持続すると考えられた。神経栄養因子や成長因子により神経新生や神経伸長が誘導されることから、嗅上皮と嗅球より *BDNF*, *NT-3*, *GDNF* と *IGF-1* の mRNA を抽出し定量評価すると、嗅上皮 *IGF-1* のみ CSS 投与により減少していた。さらに *IGF-1* タンパクも同様の結果であったことから、タバコ煙による障害嗅上皮再生遅延には *IGF-1* の低下が関与していることが示唆された。

メチマゾール障害モデル CSS 投与群へ rhIGF-1 を投与することで、成熟嗅細胞数が MET 障害モデルの通常回復過程と同程度に維持され、CSS による成熟嗅細胞数の減少を抑制したことから、rhIGF-1 投与による嗅上皮再生障害への治療応用が期待できると考えられた。

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 7 件)

1. Kanaya K, Kondo K, Suzukawa K, Sakamoto T, Kikuta S, Okada K, Yamasoba T: Innate immune responses and neuroepithelial degeneration and regeneration

in the mouse olfactory mucosa induced by intranasal administration of Poly(I:C). *Cell Tissue Res* 357:279-99, 2014

2. Ueha R, Mukherjee S, Ueha S, de Almeida Nagata DE, Sakamoto T, Kondo K, Yamasoba T, Lukacs NW, Kunkel SL: Viral disruption of olfactory progenitors is exacerbated in allergic mice. *Int Immunopharmacol* 22:242-7, 2014.
3. Nomura T, Ushio M, Kondo K, Yamasoba T: Effects of nasal septum perforation repair surgery on three-dimensional airflow: an evaluation using computational fluid dynamics. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272:3327-33, 2015
4. Baba M, Itaka K, Kondo K, Yamasoba T, Kataoka K: Treatment of neurological disorders by introducing mRNA in vivo using polyplex nanomicelles. *J Control Release* 201:41-8, 2015.
5. Kikuta S, Sakamoto T, Nagayama S, Kanaya K, Kinoshita M, Kondo K, Tsunoda K, Mori K, Yamasoba T: Sensory deprivation disrupts homeostatic regeneration of newly generated olfactory sensory neurons after injury in adult mice. *J Neurosci* 35:2657-73, 2015
6. 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* 186:579-86, 2016
7. 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* 30 : 213-224, 2016

(学会発表)(計 11 件)

1. 岩村均, 近藤健二, 坂本幸士, 菊田周, 鈴川佳吾, 金谷佳織, 山嵜達也: カロリー制限が嗅上皮傷害後の嗅細胞再生に与える影響について. 第115回日本耳鼻咽喉科学会, 2014. 5. 16, ヒルトン福岡シーホーク(福岡県・福岡市).

2. 岩村均, 近藤健二, 坂本幸士, 菊田周, 平野真希子, 鈴川佳吾, 金谷佳織, 山岨達也: カロリー制限を受ける時期が嗅上皮傷害後の再生過程に与える影響について. 第53回日本鼻科学会, 2014. 9. 26, コングレコンベンションセンター(大阪府・大阪市)
3. 上羽瑠美, 近藤健二, 坂本幸士, 菊田周, 藤巻葉子, 金谷佳織, 西島大宣, 山岨達也: 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. 第116回日本耳鼻咽喉科学会, 2015. 5. 22, 東京国際フォーラム(東京都・千代田区)
4. 岩村均, 近藤健二, 菊田周, 鈴川佳吾, 坂本幸士, 金谷佳織, 山岨達也: カロリー制限が可逆的嗅上皮障害後の嗅神経細胞再生に与える影響について. 第15回日本抗加齢医学会総会, 2015. 05. 30, 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)
5. 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: 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. 第54回日本鼻科学会, 2015. 10. 2, 広島国際会議場(広島県・広島市)
6. 上羽瑠美, 近藤健二, 菊田周, 坂本幸士, 金谷佳織, 西島大宣, 山岨達也: 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. 第54回日本鼻科学会, 2015. 10. 2, 広島国際会議場(広島県・広島市)
7. 上羽瑠美, 近藤健二, 坂本幸士, 菊田周, 藤巻葉子, 金谷佳織, 西島大宣, 山岨達也: タバコ煙が嗅上皮障害後再生に及ぼす影響に関する検証. 第117回日本耳鼻咽喉科学会, 2016. 5. 19, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
8. 上羽瑠美, 近藤健二, 藤巻葉子, 後藤多嘉緒, 二藤隆春, 山岨達也: 加齢がマウス嗅上皮環境に及ぼす影響の解析 - 嗅覚前駆細胞, 成長因子とサイトカイン -. 第16回日本抗加齢医学会総会, 2016. 6. 11, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
9. 岩村均, 近藤健二, 山岨達也: カロリー制限が可逆的嗅上皮障害後の嗅神経細胞再生に与える影響. 第16回日本抗加齢医学会総会, 2016. 6. 11, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
10. 上羽瑠美, 近藤健二, 坂本幸士, 鈴川佳吾, 菊田周, 金谷佳織, 西島大宣, 山岨達也: マウス嗅上皮再生過程にタバコ煙が及ぼす影響とIGF-1の関与. 第55回日本鼻科学会, 2016. 10. 14, 栃木県総合文化センター(栃木県・宇都宮市)
11. 近藤健二, 金谷佳織, 菊田周, 西島大宣, 岩村均, 山岨達也, 有田誠, 磯部洋輔: 嗅神経上皮傷害・再生過程における脂肪酸の関与. 第55回日本鼻科学会, 2016. 10. 16, 栃木県総合文化センター(栃木県・宇都宮市)
- {その他}
ホームページ等
<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/orl/>
6. 研究組織
- (1)研究代表者
近藤健二(KONDO KENJI)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号:40334370
- (2)研究分担者
菊田周(KIKUTA SYU)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 00555086
- 野村務(NOMURA TSUTOMU)
埼玉医科大学・総合医療センター・講師
研究者番号:20228365
- 有田誠(ARITA MAKOTO)
理化学研究所・統合生命医科学研究センター・メタボローム研究チーム・チームリーダー
研究者番号:80292952
- (4)研究協力者
山岨達也(YAMASOBA TATSUYA)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号:60251302
- 馬場美雪(BABA MIYUKI)
東京逓信病院・耳鼻咽喉科・医長
- 上羽瑠美(UEHA RUMI)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号:10597131