

令和元年6月13日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11215

研究課題名(和文) PETを用いた外傷性嗅覚障害の治癒過程の解析

研究課題名(英文) Analysis of recovering process after traumatic olfactory loss by PET

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) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)： 頭部外傷によって引き起こされた重篤な嗅覚障害は予後不良である。外傷による脳の損傷部位に組織修復過程としてマイクログリアが集まる。マイクログリアはベンゾジアゼピン受容体を持つため、そのアゴニストをラジオアイソトープで標識し、これを用いてPETを撮影することにより、脳の損傷部位の治癒過程を明らかにすることができる。

5名の外傷性嗅覚障害の患者にPET検査を実施した。においの同定をする認知能力の改善が見られない1名ではPET検査において視床へのマイクログリアの集積が強くなっていた。以上より、外傷性嗅覚障害の治癒過程において、においの認知能力の回復には視床での組織修復が関わることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭部外傷は嗅覚障害の三大原因の一つである。頭部外傷によって引き起こされた重篤な嗅覚障害は、通常の感冒後あるいは呼吸性嗅覚障害に対する治療法に反応しにくいことが知られており、外傷性嗅覚障害の3割強しか改善がみられないと報告されている。

嗅覚機能の回復に関わる脳の部位解明を試みた。3年間で研究に適した症例が少なかったことで、多くの結果を得ることができなかったが、本来嗅覚伝導路の中で重要視されていなかった視床領域の機能が改善することが、嗅覚回復につながることを示唆された。

研究成果の概要(英文)： Patients with traumatic olfactory loss suffer long time. In recovering process in the brain microglia is considered to play an important role. We subscribed PET study using agonists for benzodiazepine receptors expressed in microglia to reveal area involving recovery.

Five patients participated in this study. Olfactory detection was recovered in all of them. Only one patient still complained loss of olfactory identification. PET study in her brain showed high accumulation of signals in the thalamus. Taken together, the thalamus has a crucial role to recover olfactory identification in the brain of patients after traumatic olfactory loss.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：外傷性嗅覚障害 PET 基準嗅力検査 視床

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

1. 研究開始当初の背景

嗅覚機能低下(「においがしない」「弱いにおいが分からない」「何のにおいが分からない」)の原因にはさまざまなものがあるが、特に三大原因として、【鼻副鼻腔疾患による】【感冒罹患後】【頭部外傷性】の占める割合が最も高い。この3つの中で、【頭部外傷性】の嗅覚障害は治療法も確立されておらず、他の二つに比べると15~30%と低い改善率となっている。たとえ嗅覚検知能が回復しても認知能は回復せずに日常生活に不便を感じる症例も多く、さまざまな病態が考えられる。

一方で、近年脳内におけるマイクログリアの役割が注目されるようになってきた。梗塞や挫傷などにより神経細胞が傷害を受けると、形状を変えた活性化マイクログリアが集積し、さらに活性化アストロサイトを誘導して組織再生を促すことが、動物実験によって示された。一方でマイクログリアはサイトカインを放出することにより、細胞へさらに傷害を与えることも知られている。マイクログリアは活性化によって末梢性ベンゾジアゼピン受容体を多数発現することから、この受容体に結合するトレーサー^[11C](R)-PK11195を用いてPET検査をすることにより脳内のマイクログリア活性領域を知ることができる。

2. 研究の目的

【頭部外傷性】嗅覚障害をきたした脳においても、挫傷部位にマイクログリアの反応がおこると推測されることから、上記の比較的予後がよいと推測される患者の協力の下に、嗅覚検査ならびに^[11C](R)-PK11195を用いたPET検査を行うことによって、嗅覚機能の治癒を支える神経機構を明らかにする。

3. 研究の方法

高知大学医学部附属病院および研究協力施設の耳鼻咽喉科外来を受診し、【頭部外傷性】嗅覚障害と診断された患者の嗅覚評価ならびにPET検査を行う。

(1) 頭部外傷後嗅覚障害をきたした患者群に対し、a. 質問票調査 b. 基準嗅力検査(T&T オルファクトメトリー) c. カード式匂い同定検査(オープンエッセンス) d. 日常のにおいアンケート e. 鼻内視診を実施する。また、受傷時に撮影されたMRI画像に認められる損傷領域との相関をみる。

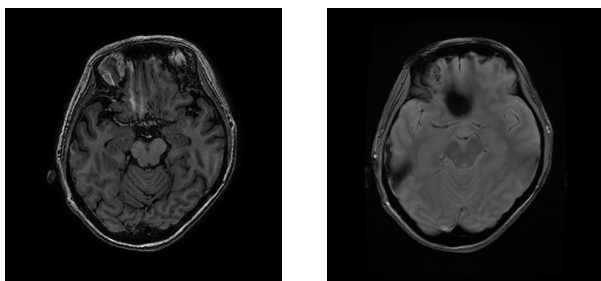
(2) 1ヵ月ごとにa. T&T オルファクトメトリー b. オープンエッセンス c. 日常のにおいアンケートを実施し嗅覚機能に改善がみられた場合に1回目のPET検査を行い、損傷領域の修復過程を観察する。さらに2回目は受傷後6ヵ月を目安にMRI検査とともに実施し、嗅覚機能ならびに、損傷領域の回復との相関を探る。

4. 研究成果

以下5例の協力が得られた。【対象者内訳】

No.	Age/sex	Cause of olfactory loss	Period after accident at fist PET study (months)
1	54F	Fall injury	3
2	36M	Traffic accident	14
3	37M	Fall injury	18
4	29M	Fall injury	12
5	21M	Traffic accident	18

【脳挫傷 MR 画像(症例1)】



前頭葉および側頭葉、嗅溝に挫傷後変化あり

【嗅覚機能の変化】

No.	Age/sex	T & T olfactometry data at PET studies	Uptake change in thalamus by PET
1	54F	5.8/5.8→1.0/4.4	increased
2	36M	-2.0/2.2→-2.0/2.8	decreased
3	37M	0.0/2.8→0.0/2.2	decreased
4	29M	3.8/5.0→3.0/3.4	decreased
5	21M	0.6/2.2→0.2/0.8	no change

以上より、嗅覚認知機能が改善しない例では、視床にマイクログリアが集積していることが明らかになった。視床は嗅覚伝導路の一部であるが、梨状皮質から視床を通過せずに眼窩前頭皮質に至る経路が重要と考えられている。嗅覚の認知機能が低下した場合にはあらたな経路として視床の重要性が増し、組織修復が進んだと考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

村田和子、岩佐瞳、西森美貴、宮武加苗、仰木健太、田所導子、耕崎志乃、山本新九郎、山崎一郎、蘆田真吾、井上啓史、山上卓士：未治療前立腺癌の前立腺 FDG 集積についての検討. 臨床放射線 2019; 64: 167-171. 査読あり

Yoshimatsu R, Yamagami T, Nishimori M, Ogi K, Murata Y, Iwasa H, Kajiwara K, Yamanishi T, Minamiguchi H, Karashima T, Inoue K. Time-Dependent Effects of Cryoablation for Renal Tumor on Overall and Split Renal Function. J Vasc Interv Radiol. 2019; 30: 460-465. doi: 10.1016/j.jvir.2018.10.017. 査読あり

田所導子, 村田和子, 南口博紀, 山上卓士：大動脈・大静脈の先天異常 画像診断, 2月号, 2018 査読あり

Iwasa H, Murata Y, Nishimori M, Miyatake K, Tadokoro M, Kohsaki S, Nogami M, Ueba Y, Ueba T, Yamagami T. Remote effects in the ipsilateral thalamus and/or contralateral cerebellar hemisphere using FDG PET in patients with brain tumors. Jpn J Radiol. 2018; 25: 303-311. doi: 10.1007/s11604-018-0721-8. 査読あり

田所導子、村田和子、南口博紀、山上卓士．大血管 CT の必須知識-治療に直結する最新の情報も含めて- 大動脈・大静脈の先天異常．画像診断 2018; 38: 180-191, 査読あり

Huang GZ, Taniguchi M, Zhou YB, Zhang JJ, Okutani F, et al., α_2 -Adrenergic receptor activation promotes long-term potentiation at excitatory synapses in the mouse accessory olfactory bulb. Learn Mem. 2018; 25: 147-157. doi:10.1101/lm.046391.117 査読あり

Nishimori M, Murata Y, Iwasa H, Miyatake K, Tadokoro M, Kohsaki S, Nogami M, Hamada N, Ninomiya H, Osaki Y, Furuya H, Yamagami T. Comparison of MRI and 123I-FP-CIT SPECT for the evaluation of MSA-P clinical severity. Biomedical Reports. 2018; 8: 523-528. Doi10.3892/br.2018.1086 査読あり

Tong J, Okutani F, et al., Tunicamycin impairs olfactory learning and synaptic plasticity in the olfactory bulb. Neuroscience. 2017; 344:371-379. 査読あり doi:10.1013/j.neuroscience.2017.01.001

奥谷文乃, 「嗅覚リハビリテーションへの期待」日本鼻科学会会誌 2017; 56: 68-70. 査読なし

奥谷文乃, 【嗅覚とその障害】 嗅覚障害の治療 嗅覚リハビリテーション JOHNS 2017; 33: 243-246. 査読なし

Aoyama N, Ogawa Y, Yasuoka M, Ohgi K, Iwasa H, Miyatake K, Yoshimatsu R, Yamanishi T, Hamada N, Tamura T, Kobayashi K, Murata Y, Miyamura M, Yamagami T. Therapeutic results of a novel enzyme-targeting radiosensitization treatment, Kochi oxydol-radiation therapy for unresectable carcinomas II, in patients with stage I primary breast cancer. Oncol Lett. 2017; 13:4741-4747. doi: 10.3892/ol.2017.6074. Epub 2017 Apr 21. 査読あり

Murata Y, Hata Y, Noda Y, Matusaka S, Fukui N, Kadota T, Iwada J, Machida T, Yamagami T: Secondary central nervous system lymphoma surrounding a region injured by subarachnoid hemorrhage and subsequent aneurysmal clipping. Biomedical Reports 2017; 7: 474-476. doi:10.3892/br.2017.981 査読あり

Aoyama N, Ogawa Y, Yasuoka M, Iwasa H, Miyatake K, Yoshimatsu R, Yamanishi T, Hamada N, Tamura T, Kobayashi K, Murata Y, Yamagami T, Miyamura M. Therapeutic response to a novel enzyme-targeting radiosensitization treatment (KORTUC II) for residual lesions in patients with stage IV primary breast cancer, following induction chemotherapy with epirubicin and cyclophosphamide or taxane. Oncol Lett. 2017; 13: 69-76. doi: 10.3892/ol.2016.5456. Epub 2016 Dec 1. 査読あり

奥谷文乃 . 生存戦略としての母の匂いの学習 . Aroma Research.2016;17 : 56-61 査読なし

岩佐瞳、村田和子、仰木健太、西森美貴、川崎元敬、井口みつこ、弘井誠、山上卓士 . 18F-FDG PET/CT が診断に有用であった多発腫瘤型筋サルコイドーシスの一例 . 臨床放射線 . 2016 ; 61 : 1277-1281 査読有り

Namba T, Taniguchi, Murata Y, Tong J, Wang Y, Okutani F, Yamaguchi M, Kaba H. Activation in the accessory olfactory bulb of male mice. Neurosci Lett. 2016; 634:107-113. 査読あり

〔学会発表〕(計 15 件)

Okutani F, Omori K. Impaired olfactory identification in patients with cerebrovascular disease. 9th FAOPS Congress, 2019.3.30

Murata Y, Iwasa H, Miyatake K, et al : FDG-PET/CT findings in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma from chronic hepatic diseases . 第 58 回日本核医学会学術総会 , 沖縄 , 2018/11/15-11/17

Okutani F, Sugimoto K, Ando Y, et al. Repeated Olfactory Stimulation with Food Odors Improves Olfactory Function of the Elderly assessed by Identification of 16 kinds of Food Odors. 27th Congress of the European Rhinologic Society in conjunction with 37nd International Symposium of Infection & Allergy of the Nose and 19th Congress of the International Rhinologic Society. London, United Kingdom, 2018.4.26

岩佐瞳、村田和子、田所導子、他: Unexpected primary pancreatic cancer detected by follow-up imaging examinations: correlation of progressive stages and imaging modalities. 第 77 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2018/4/12-15

村田和子、岩佐瞳、西森美貴、他 . 未治療前立腺癌における前立腺 FDG 集積についての検討 . 第 57 回日本核医学会総会 横浜 2017/10/5~7

隅田佐和、宮武加苗、村田和子、他 : 担癌患者のフォローアップ中に認められた腺への FDG 集積 . 第 57 回日本核医学会総会, 横浜, 2017/10/5-7

奥谷文乃・杉本加代・安東裕未 他 . 食品香を用いた継続的な嗅覚訓練が自立高齢者の嗅覚機能に及ぼす影響 - Open Essence を用いた嗅覚同定機能評価-日本味と匂学会第 51 回大会 神戸 2017/9/25~27

安東裕未・奥谷文乃・杉本加代 他 : 食品香を用いた継続的な嗅覚訓練が自立高齢者の嗅覚機能に及ぼす影響 - 食品香を用いた嗅覚同定機能評価 - .日本味と匂学会第 51 回大会 . 神戸市 . 2017/9/25~27

奥谷文乃、村田和子、小林泰輔、他 . PETを用いた外傷性嗅覚障害の治癒過程の検索 . 第56回日本鼻科学会総会・学術講演会 山梨 2017/9/28~30

岩佐瞳、村田和子、田所導子、他 : 興味深い画像所見を呈した隣神経内分泌腫瘍の多発肝転移の一例 . 第53回日本医学放射線学会秋季臨床大会 , 愛媛 , 2017/9/8-10

Okutani F, Murata Y, Hyodo M . PK11195 Positron Emission study on traumatic olfactory loss patients . World Rhinology Congress, Hong Kong 2017/9/1-3

Murata Y, Okutani F, Yamagami T: Brain activation in response to visual stimulation by pictures of Umeboshi using fMRI. Summer school on Human Olfaction VIII 2017, Dresden, Deutsh. 2017/7/24-28

奥谷文乃 : 嗅覚リハビリテーションへの期待 (パネルディスカッション3) . 第55回日本鼻科学会総会・学術講演会 . 宇都宮市 , 2016/10/13~16

Okutani F, Ito H, Kobayashi T, et al : Olfactory stimulation is effective in treatment of anosmic patients . 17th International Symposium on Olfaction and Taste、横浜市 2016/6/5~9

Tong J, Okutani F, Murata Y et al : ER stress impaired olfactory learning by inhibiting synaptic plasticity via presynaptic mechanism in the olfactory bulb. 17th International Symposium on Olfaction and Taste、横浜市 2016/6/5~9

〔図書〕(計1件)

奥谷文乃 , 嗅覚刺激療法 わかりやすい感覚器疾患 日本医師会雑誌 2018; 147: S279-280

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名 : 村田 和子

ローマ字氏名 : MURATA, Yoriko

所属研究機関名 : 高知大学

部局名 : 教育研究部医療学系

職名 : 講師

研究者番号 (8桁) : 5 0 3 2 5 4 2 9