

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32651

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K19735

研究課題名（和文）次世代拡散テンソルイメージングを用いた匂いの地図の可視化：他覚的嗅覚検査法の開発

研究課題名（英文）Visualizing the olfactory map with diffusion tensor imaging: Development of an objective olfactory test method

研究代表者

鄭 雅誠（Tei, Masayoshi）

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：50792272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：トラクトグラフィーを使用して、ヒト、マーモセット、マウスの嗅神経地図を作成することに成功した。3種の動物で嗅上皮と嗅球の間の空間的相関性が保存されていることが明らかになった。また、マウスと比較して、マーモセットとヒトでは鼻中隔側と鼻甲介側で同等程度の嗅神経分布があり、鼻中隔側の嗅神経が嗅球内側に、鼻甲介側の嗅神経が嗅球外側に投射していた。さらに、鼻副鼻腔疾患術後のヒト検体では、描出された神経長が健常ヒト検体よりも短く、嗅神経障害の評価手法として有用であることが示唆された。この手法を発展させることで、嗅覚障害の診断を容易にすることや、術前診断と組み合わせて嗅神経損傷を回避することが可能となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトでの嗅覚基礎研究は様々な制約がある中で、本研究では死後献体を使うことにより嗅神経の可視化に成功した。嗅神経の分布を示すことができたほかに、嗅神経地図を初めて提唱した。嗅神経の分布や走行が網羅的に観察できるという点で大きな学術的意義のある手法といえる。本研究での手法を臨床応用して、嗅覚障害の部位や客観的診断につなげられる可能性があり、また術前検査として嗅神経を評価することにより、手術での損傷を回避することが可能となる。

研究成果の概要（英文）：This study utilized tractography to generate olfactory nerve maps for humans, marmosets, and mice, revealing a consistent topographical correlation between the olfactory epithelium and olfactory bulb across all three species. Notably, marmosets and humans had comparable olfactory nerve distributions to the nasal septum and nasal turbinate. Specifically, olfactory nerves originating from the nasal septum projected to the medial half of the olfactory bulb, while those originating from the nasal turbinate projected to the lateral half of the olfactory bulb. Furthermore, the length of olfactory nerves in postoperative human specimen with sinusitis was shorter than that of healthy human specimens. This finding suggests the potential utility of this method in evaluating olfactory nerve dysfunctions. Moreover, the development of this technique could aid in diagnosing olfactory dysfunctions and be combined with preoperative assessments to help prevent olfactory nerve damage.

研究分野：嗅覚

キーワード：嗅神経 トラクトグラフィー 嗅球 嗅上皮 マーモセット 嗅神経地図

## 1. 研究開始当初の背景

嗅覚研究は分子遺伝学的手法、電気生理学的手法により行われることが多く、多くの知見が齧歯類を用いた研究により得られているが、ヒトに応用することは困難である。研究者らは MRI の次世代拡散テンソルトラクトグラフィー(DTT)によりヒト篤志献体を用いた嗅覚器の描出に成功しており、同手法をマウス嗅神経に応用することで、嗅神経の可視化に成功した。本研究では、本手法をヒトと、ヒトに類似した鼻腔構造を持つ小型霊長類のマーモセットの嗅神経に適応することで、霊長類での嗅神経走行描出を想起した。

## 2. 研究の目的

9.4 テスラ高磁場 MRI を用いた DTT により、ヒトの嗅神経線維を三次元的に描出する。この手法により、嗅神経線維の走行や分布を明瞭に解析できる。マウスやマーモセットでも同様に嗅神経線維を描出し、ヒトとの種差を検証する。

さらに、この技術を臨床応用するために、他覚的嗅覚検査法の開発に取り組む。これにより、嗅覚障害患者の早期診断や介入が可能になると期待され、また、嗅神経変性を引き起こす疾患の病態解明にも貢献できる。

## 3. 研究の方法

### 動物検体

マウス 3 匹、マーモセット 5 匹の頭部を使用

### ヒト献体

79 歳男性、81 歳男性、87 歳女性の篤志献体を使用

鼻腔を嗅球が付着した状態で切り出した

87 歳女性は副鼻腔炎術後であった

### MRI

Bruker 社製の 9.4 テスラ BioSpin MRI 機を使用

低温直交高周波表面プローブと 86mm 内径のボリュームコイルを使用

拡散強調画像データを取得し Massachusetts General Hospital の Diffusion Toolkit ソフトウェアを用いて解析し、TrackVis ソフトウェアを用いて神経線維の可視化を行った

## 4. 研究成果

### ①マウスの DTT 結果 (図 1)

DTT によるマウス嗅神経の描出は既報と同等であった。DTT では部位別に色分けすることで投射元や投射先を可視化することが可能であり、嗅上皮と嗅球の対応関係が得られた。シェーマで対応図を作成したものを、嗅神経地図と称した。マウスでは鼻中隔よりも鼻甲介に多くの嗅神経が分布していた。

### ②マーモセットの DTT 結果 (図 2)

鼻中隔と、ヒトでの上甲介・中甲介に相当する領域から嗅球へ神経線維が描出された。嗅上皮と嗅球の対応関係が得られ、嗅神経地図を作製した。マーモセットでは鼻中隔と鼻甲介で同程度の嗅神経分布が見られ、それぞれ嗅球の内側半分と外側半分に投射していた。

### ③ヒトの DTT 結果 (図 3)

ヒトでは鼻中隔と上甲介・中甲介に神経線維が描出され、嗅神経地図から鼻中隔は嗅球の内側半分に、鼻甲介は嗅球の外側半分に投射することが示された。描出された線維の割合から、鼻中隔は全体の 5 割、上甲介は全体の 3 割、中甲介は全体の 2 割の線維が含まれていた。また、副鼻腔炎術後の献体では描出された線維長が約半分であり、嗅神経障害を合併する場合には DTT による描出が短くなることが示唆された。

### ④マウス・マーモセット・ヒトの比較

マウスでは複雑な篩骨甲介を中心に嗅神経が描出されたのに対し、霊長類のマーモセット・ヒトでは鼻中隔と鼻甲介で同程度の嗅神経が描出され、嗅球での割合も同様の傾向が見られた。マーモセットはヒトと類似した鼻腔構造を持つほか、嗅覚受容体遺伝子の数も 393 個とヒトの 396 個に近く、嗅覚研究の動物モデルとしてマウスよりも有用であることが示唆された。

### ⑤臨床応用

疾患鼻腔での DTT が健常鼻腔での DTT よりも描出が弱かった結果より、嗅神経 DTT が嗅覚障害の診断・評価や、手術計画の際に有用である可能性を本研究では示した。

**参考文献 1** Kurihara, Tei, Hata, et al. (2022). MRI tractography reveals the human olfactory nerve map connecting the olfactory epithelium and olfactory bulb. *Commun Biol*, 584.

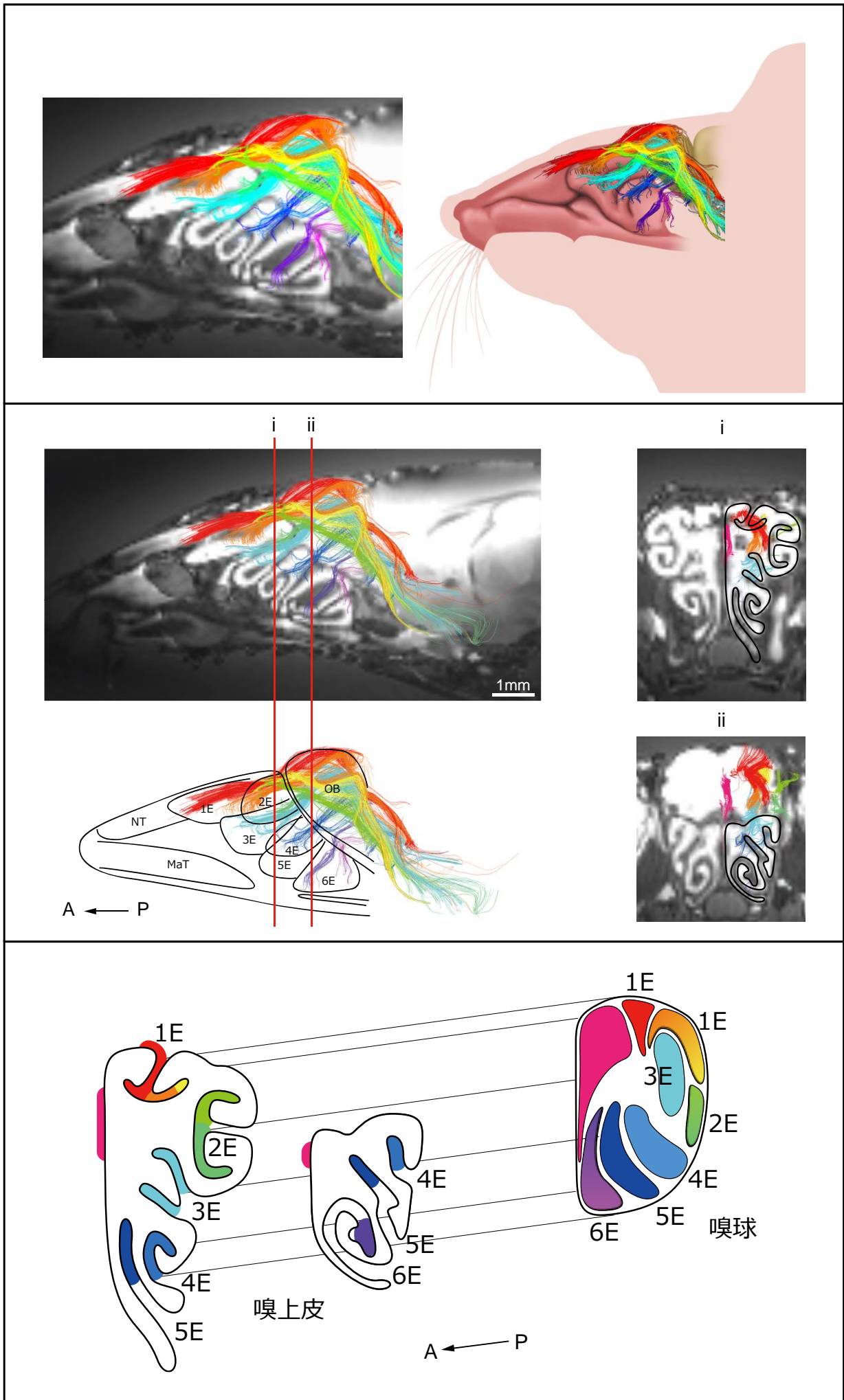
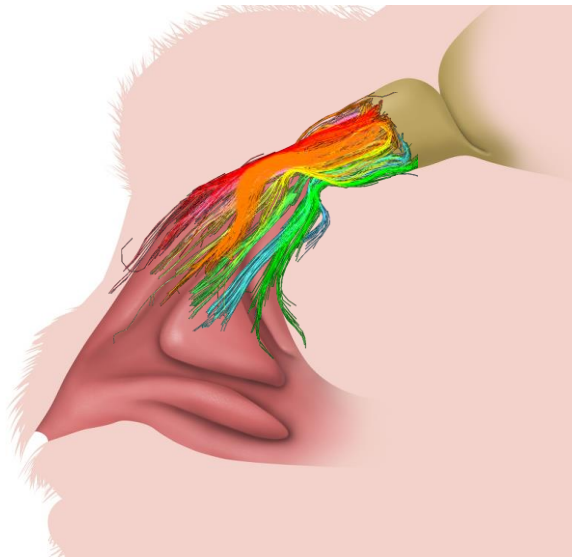
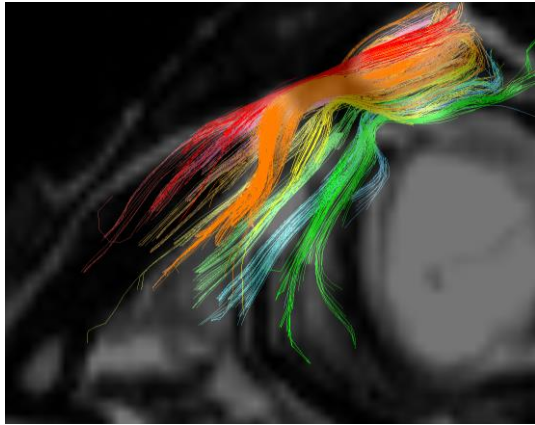


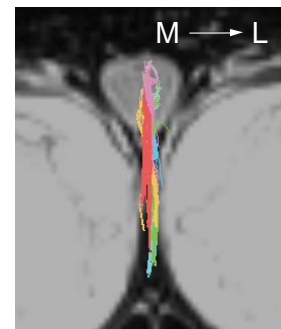
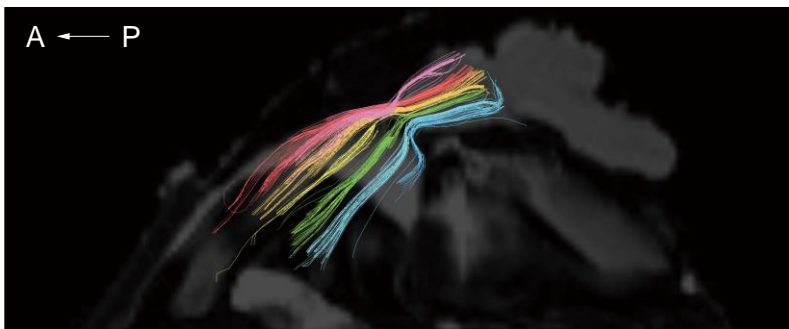
図1 マウスのDTTと嗅神経地図 (参考文献1より改変)



矢状断

冠状断

鼻中隔



鼻甲介

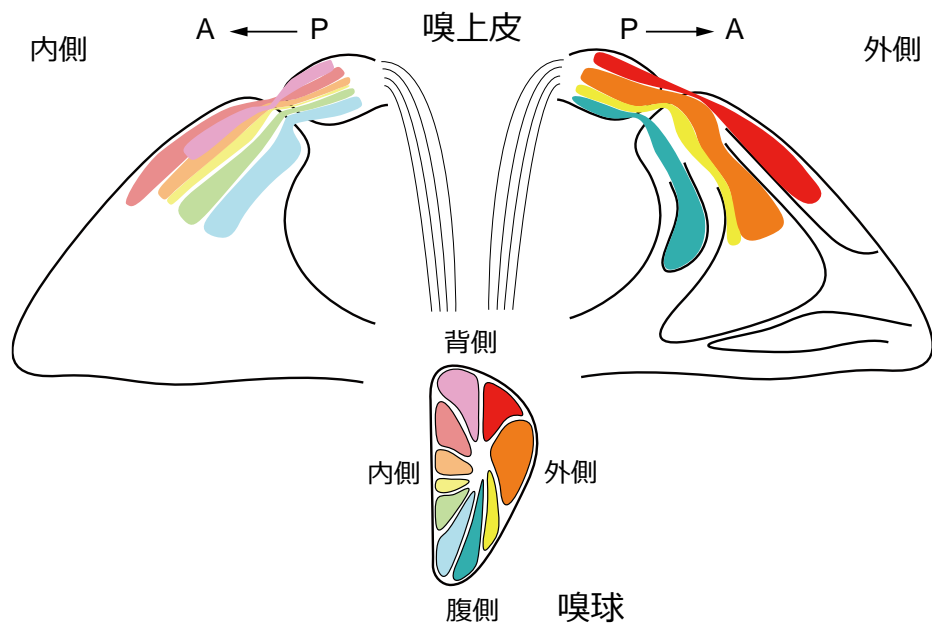
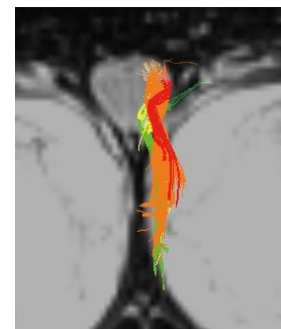
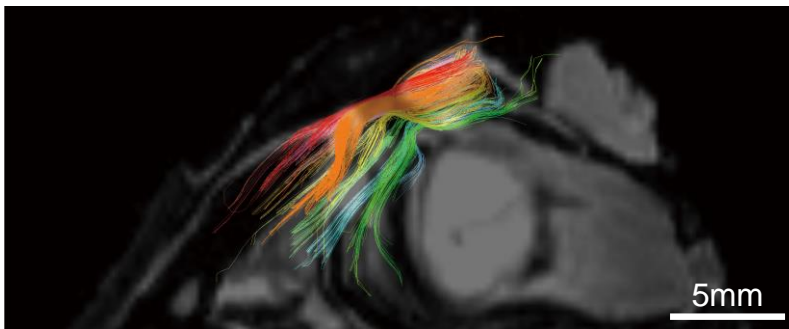
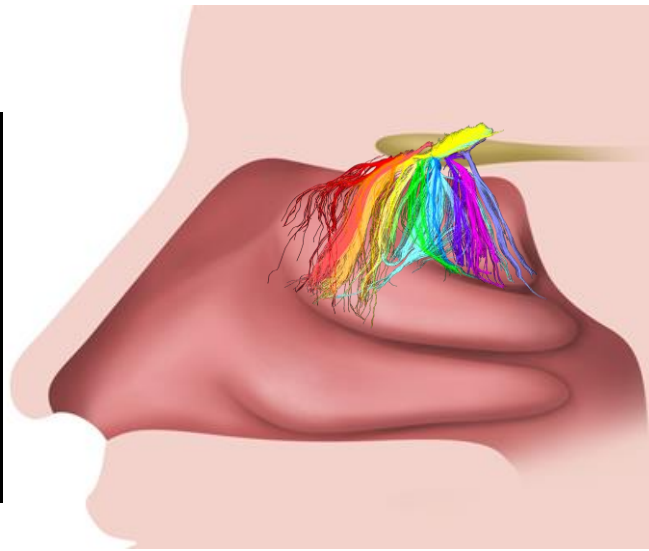
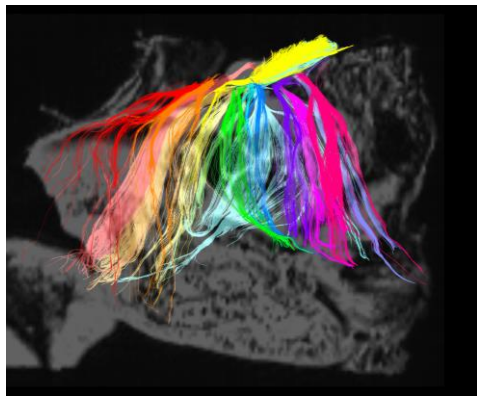


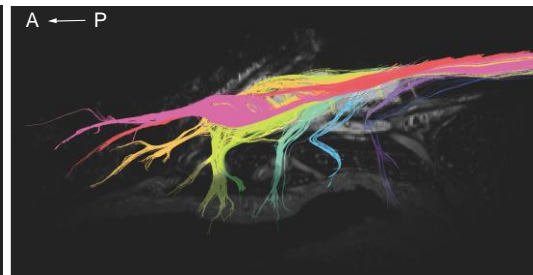
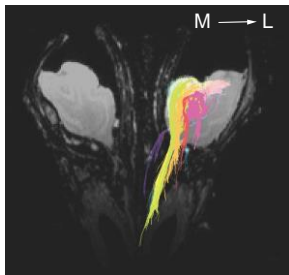
図2 マーモセットの DTT と嗅神経地図 (参考文献 1 より改変)



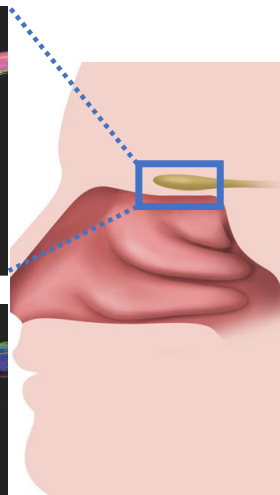
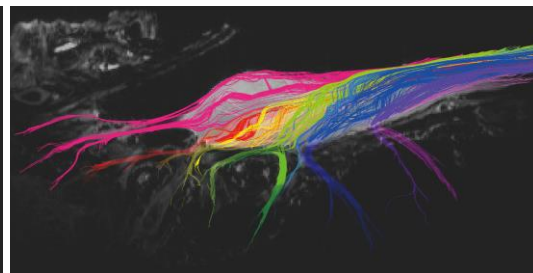
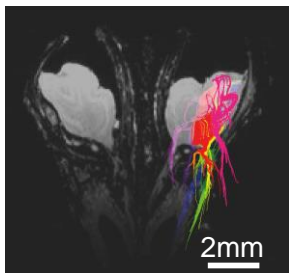
冠状断

矢状断

鼻中隔



鼻甲介



内側

A ← P

嗅上皮

P → A

外側

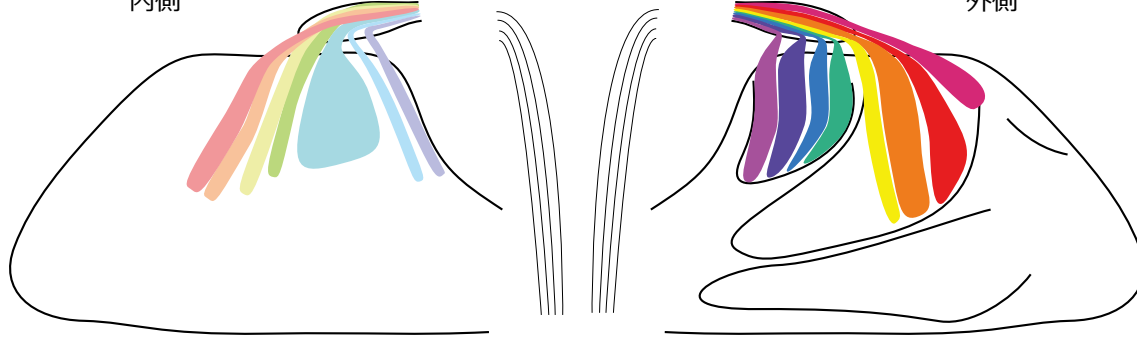


図3 ヒトの DTT と嗅神経地図 (参考文献 1 より改変)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kurihara Sho, Tei Masayoshi, Hata Junichi, Mori Eri, Fujioka Masato, Matsuwaki Yoshinori, Otori Nobuyoshi, Kojima Hiromi, Okano Hirotaka James	4. 巻 5
2. 論文標題 MRI tractography reveals the human olfactory nerve map connecting the olfactory epithelium and olfactory bulb	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 843
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-022-03794-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Masayoshi Tei, Sho Kurihara, Eri Mori, Junichi Hata, Hirotaka James Okano, Nobuyoshi Otori, Hiromi Kojima
2. 発表標題 Visualizing the Olfactory Nerve with Ultra high Field MRI Tractography
3. 学会等名 RhinoWorld Chicago 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masayoshi Tei, Sho Kurihara, Eri Mori, Junichi Hata, Hirotaka James Okano, Nobuyoshi Otori, Hiromi Kojima
2. 発表標題 Visualizing the Olfactory Nerve with Ultra-high Field MRI Tractography
3. 学会等名 27th Congress of the European Rhinologic Society（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	岡野 ジェイムス洋尚  (Okano Hirotaka James)  (90338020)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授    (32651)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	栗原 涉  (Kurihara Sho)  (90826926)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教    (32651)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関