

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09890

研究課題名(和文)セマフォリン4Aに着目した好酸球性副鼻腔炎に伴う嗅覚障害の病態解明

研究課題名(英文) Pathophysiology of olfactory dysfunction associated with eosinophilic sinusitis with focus on semaphorin 4A

研究代表者

端山 昌樹 (HAYAMA, MASAKI)

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号：70756048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：好酸球性副鼻腔炎(ECRS)の嗅覚障害は鼻茸による嗅裂の閉塞が原因と考えられてきたが近年、好酸球性炎症により、嗅覚障害を生じる可能性が示唆されてきた。そこで ECRS の手術症例から採取した嗅上皮を含む粘膜、鼻茸、下鼻甲介、非 ECRS の粘膜を用いて、セマフォリン4Aの発現の差について検討を行ったが、嗅上皮と鼻茸において差は認めなかった。そのため網羅的に解析を行い、嗅上皮を含む粘膜で BMP8 の発現が増強していた。今後、機能解析を進めている。また臨床的な研究として中鼻甲介の切除が再発性 ECRS のコントロールに寄与すること、副次的に行った研究で基準嗅力検査でのにおい語表の有用性も明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

好酸球性副鼻腔炎の病態はまだ十分に解明されておらず、特に嗅覚障害と好酸球性炎症の関連についてはまだほとんど研究がなされていない。今回の研究で嗅上皮を含むとされている中鼻甲介でも好酸球性炎症が強く、鼻茸と異なる遺伝子発現が増強していることが示され、今後の病態解明につながることを期待される。また副次的に行った嗅覚の臨床研究においても、基準嗅力検査の施行方法について一定の見解を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：Although olfactory dysfunction in eosinophilic rhinosinusitis (ECRS) has long been thought to be caused by obstruction of the olfactory cleft by nasal polyps, it has recently been suggested that inflammation in the olfactory epithelium causes olfactory epithelial damage and inhibits regeneration of olfactory nerve cells. However, the mechanism is not fully understood. We investigated the differential expression of semaphorin 4A using mucosa including olfactory epithelium from ECRS surgery cases, nasal polyps, inferior turbinate, and mucosa from non-ECRS cases, but found no difference in olfactory epithelium and nasal polyps. Therefore, we performed a comprehensive analysis. So, BMP8 was found to be upregulated. Functional analysis is ongoing. In addition, a clinical study showed that excision of the middle turbinate improved control of recurrent ECRS, and a secondary study demonstrated the usefulness of using the smell word chart during standard olfactory performance testing.

研究分野：鼻科学

キーワード：好酸球性副鼻腔炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

好酸球性副鼻腔炎(以下 ECRS)は難治性副鼻腔炎として知られており、嗅覚障害を高率に伴い、QOL を低下させる。ステロイド投与や手術により短期的には改善するが長期的には悪化し、時間経過とともに非可逆的になる。嗅覚障害は鼻茸による嗅裂の閉塞が原因と考えられてきたが、近年、嗅上皮局所における炎症が嗅上皮障害と嗅神経細胞の再生障害を起こすと考えられるようになってきた。しかし好酸球性炎症により、嗅覚障害を生じるメカニズムについては十分には解明されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、好酸球性炎症と嗅覚障害についての分子メカニズムおよび臨床的評価を行うことを目的とした。具体的にはセマフォリンファミリーが神経軸索延長に障害的に働くことに着目し、好酸球に高発現するセマフォリンを介した ECRS の嗅覚障害について解析することである。また臨床的なデータを示す際に嗅覚障害の程度をより正確に把握することは重要であるため、よりよい検査方法についても副次的に研究した。

3. 研究の方法

ECRS 患者の嗅粘膜における SEMA4A の発現と臨床所見との関連の検討

ECRS の手術症例から採取した嗅上皮を含む中鼻甲介粘膜から抽出した mRNA を用いて、嗅上皮におけるセマフォリン 4A の発現上昇がみられるかを検討した。また網羅的に炎症増悪因子を探索した。コントロールとして ECRS の鼻茸、下鼻甲介、non-ECRS の検体を用いた。

ECRS 術後再発症例における中鼻甲介切除の検討

上記の実験において中鼻甲介は好酸球性炎症が生じていることが判明した。通常、ECRS の初回手術で中鼻甲介を切除することはない。一方で初回手術で十分に篩骨洞の隔壁が切除され、残存していないのにも関わらず、再発している症例では中鼻甲介自体がポリープ状に変性していることがある。このような症例では中鼻甲介自体が嗅覚障害の原因として考えられるため、切除せざるを得ない。そのような ECRS 再発症例で中鼻甲介が切除された症例で、その臨床的效果を検討した。

嗅覚障害患者における嗅覚検査と問診表の関連およびにおい語表を用いたより正確な検査方法の検討

上記の研究の過程で術前後に嗅覚検査を行っていたが、基準嗅力検査(T&T オルファクトメトリー)に検査間で安定性が乏しい印象を受けた。そのため、よりグローバルに用いられている検査法である B-SIT (Brief smell indentigty test) を用いることの妥当性、また基準嗅力検査の際ににおい語表を用いる事での検査精度の改善が見込めるか、検討を行った。

4. 研究成果

ECRS の増悪因子としての中鼻甲介への着目

また術中所見では中鼻甲介自体がポリープ変性しており、中鼻甲介自体が ECRS 再発あるいは重症化に関連すると考えられた。ECRS 患者 5 例、NECRS 患者 5 例を対象として、手術の際に切除した中鼻甲介、下鼻甲介、鼻茸より mRNA を抽出後、セマフォリン 4A について発現の差があるか検討を行った。ECRS においては各部位で NECRS と比較して SEMA4A の発現は亢進していたが、ECRS の各部位間では差を認めなかった。

そのため網羅的な解析が必要と考え、RNA-sequencing を行い各部位の遺伝子発現について評価を行った。その結果、ECRS 患者中鼻甲介では下鼻甲介と比較してリモデリングマーカーの遺伝子発現亢進を認めた。また同時に骨代謝に関連する遺伝子である BMP8B の発現も上昇していた。さらに ECRS においても下鼻甲介・鼻茸と比較して中鼻甲介において、BMP8B の発現が上昇していた(図 1)。また中鼻甲介で多く、好酸球遊走因子である CCL-24 や CCL-26 の発現亢進を認めた。NECRS 患者ではこのような結果は認められなかった。

このことから中鼻甲介では遺伝子発現リモデリングの促進を認めており、かつ中鼻甲介自身が好酸球性炎症を惹起しうる可能性があり、嗅覚障害の難治性因子の一つとなっている可能性が示唆された。

ECRS 術後再発症例における中鼻甲介切除の検討

ECRS に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術の際に中鼻甲介を切除すると、嗅裂や副鼻腔への含気化が期待され、局所投与薬の drug delivery も改善するという報告例が多い。しかし中鼻甲介の完全な切除により、術後出血、萎縮性鼻炎、嗅覚障害、再手術時のランドマークの消失などのデメリットが考えられ、中鼻甲介を完全に切除することは議論の分かれるところである。そのため ECRS の再発症例に対して、中鼻甲介切除の効果と後遺症について、後向きに検討を行った。

ECRS の術後再発に対して内視鏡下鼻副鼻腔手術を行い、術中に中鼻甲介切除を行った 7 例で、その内訳は男性 2 名、女性 5 名であった。治療効果の指標として内視鏡スコア、嗅覚の自覚症状(日常のにおいアンケート、VAS)を行い、術前後で比較した。術後に有意に内視鏡スコア、嗅

覚の自覚症状は改善していた(図2)。の研究から、中鼻甲介における好酸球炎症が ECRS 増悪因子であることが示唆された。

嗅覚検査における「におい語表」の有用性の検討

馴染みのあるにおいは文化圏の違いによって異なっており、嗅覚検査も国によって様々である。University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) は米国で開発され、世界で広く用いられている。UPSIT は 40 種類の嗅素を用いているが、UPSIT から多文化的な 12 種類の嗅素を選択したものに Brief smell identification test (B-SIT) がある。本邦では基準嗅力検査が国内唯一の保険適応の嗅覚同定検査として用いられているが、海外で使用されている検査と同様の嗅覚同定能を評価できているかを調査した報告は乏しい。そのため B-SIT 及び基準嗅力検査、日常のにおいアンケート、Visual Analogue Scale (VAS) にも回答した 41 例を対象に各検査間に相関関係があるか検討した。その結果、認知域値は B-SIT スコアとの間に有意な負の相関を認めた。一方で検知域値と B-SIT スコアの間には有意な相関を認めなかった。

B-SIT は基準嗅力検査の認知閾値に相関していることを確認のうえ、におい語表の使用群・非使用群の基準嗅力検査の認知域値と B-SIT スコアとの相関係数の比較を行った。その結果、基準嗅力検査の認知域値において有意差は認めなかったものの、におい語表あり群の方がにおい語表なし群と比較して B-SIT スコアと強く相関している傾向であった(図3)。以上よりにおい語表を用いることでは嗅覚同定能の程度をより明確に反映できる可能性があることが示唆された。

図 1

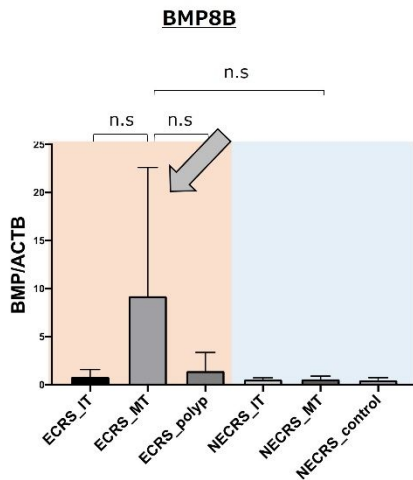


図 2

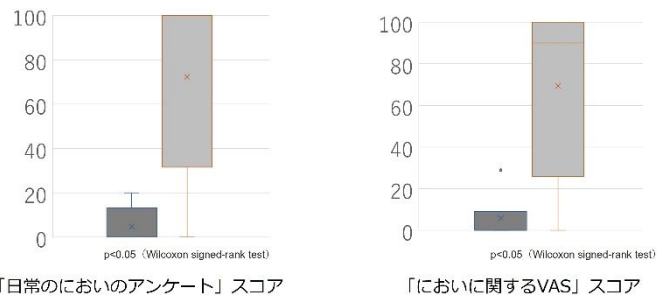
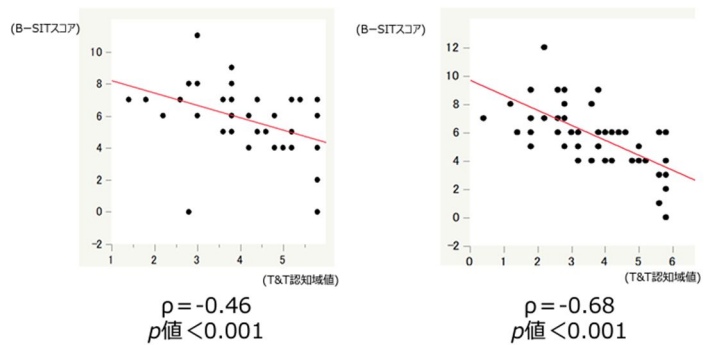


図 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 赤澤 仁司, 端山 昌樹, 津田 武, 武田 和也, 前田 陽平, 猪原 秀典	4. 巻 59
2. 論文標題 Brief smell identification testとの比較による嗅覚同定検査としての基準嗅力検査の検証	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本鼻科学会誌	6. 最初と最後の頁 309 ~ 317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7248/jjrhi.59.309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 赤澤 仁司, 前田 陽平, 津田 武, 端山 昌樹, 識名 崇, 猪原 秀典	4. 巻 58
2. 論文標題 基準嗅力検査の認知域値に及ぼすにおい語表の影響	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本鼻科学会誌	6. 最初と最後の頁 159 ~ 166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7248/jjrhi.58.159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 寺田 理沙, 赤澤 仁司, 端山 昌樹, 津田 武, 前田 陽平, 武田 和也, 小幡 翔, 中谷 彩香, 猪原 秀典	4. 巻 60
2. 論文標題 基準嗅力検査におけるにおい語表の有用性の検討 Brief Smell Identification Testとの相関から	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本鼻科学会誌	6. 最初と最後の頁 468 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7248/jjrhi.60.468	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanida M, Hayama M, Maeda Y, Obata S, Nakatani A, Amano Y, Inohara H.	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Organized Hematoma after Intra-Arterial Chemoradiotherapy for Maxillary Sinus Cancer: A Case Report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ear Nose Throat J .	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/01455613221091099	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 -

1. 著者名 Maeda Y, Yoshioka T, Hayama M, Inohara H.	4. 巻 10
2. 論文標題 A limitation regarding the association between intranasal corticosteroid use and better COVID-19 outcomes: Nasal symptoms matter	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol Pract.	6. 最初と最後の頁 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaip.2021.10.063	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 -

1. 著者名 Hayama M, Maeda Y, Shikina T, Tatehara S, Inokuchi G, Hoag JB, Sato T, Obata S, Nakatani A, Amano Y, Hida E, Nibu KI, Inohara H.	4. 巻 Epub ahead of print.
2. 論文標題 Validation of epistaxis severity score for hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ashida N, Maeda Y, Kitamura T, Hayama M, Tsuda T, Nakatani A, Obata S, Takeda K, Akazawa H, Inaba F, Hosomi N, Uno A, Inohara H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Isolated sphenoid sinus opacification is often asymptomatic and is not referred for otolaryngology consultation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep .	6. 最初と最後の頁 11902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89995-7	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 -

1. 著者名 Obata S, Hayama M, Maeda Y, Nakatani A, Inohara H.	4. 巻 123
2. 論文標題 A slowly progressive lesion of frontal sinus with bone destruction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Stomatol Oral Maxillofac Surg .	6. 最初と最後の頁 266-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jormas.2021.04.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda Takeshi、Nishide Masayuki、Maeda Yohei、et al.	4. 巻 145
2. 論文標題 Pathological and therapeutic implications of eosinophil-derived semaphorin 4D in eosinophilic chronic rhinosinusitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 843 ~ 854.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.12.893	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 -

1. 著者名 Umeda Naoki、Hayama Masaki、Nakamura Akiko、Maeda Yohei、Inohara Hidenori	4. 巻 46
2. 論文標題 An Unusual Case of Maxillary Sinus Cholesterol Granuloma Showing FDG Uptake on PET/CT	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 e131 ~ e132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.00000000000003327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Yohei、Takeda Kazuya、Hayama Masaki、Tsuda Takeshi、Shikina Takashi、Nishiike Suetaka、Kawashima Kayoko、Inohara Hidenori	4. 巻 47
2. 論文標題 Experience with online lectures about endoscopic sinus surgery using a video conferencing app	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 1083 ~ 1085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2020.07.023	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 -

1. 著者名 Umehara Toru、Kinoshita Manabu、Hayama Masaki、Shikina Takashi、Fujimoto Yasunori、Yohei Maeda、Inohara Hidenori、Kishima Haruhiko	4. 巻 142
2. 論文標題 Efficacy of the Endoscopic Triportal Transmaxillary Approach for Treating Lateral Middle Skull Base Tumors: A Technical Note and Retrospective Case Series	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 303 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2020.06.157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akita K., Hayama M., Tsuda T., Maeda Y., Akazawa H., Nakatani A., Obata S., Takeda K., Inohara H.	4. 巻 3
2. 論文標題 Factors impacting postoperative haemorrhage after transnasal endoscopic surgery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rhinology Online	6. 最初と最後の頁 141 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4193/rhinol/20.059	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 -

1. 著者名 Tsuda Takeshi, Maeda Yohei, Hayama Masaki, ほか	4. 巻 145
2. 論文標題 Pathological and therapeutic implications of eosinophil-derived semaphorin 4D in eosinophilic chronic rhinosinusitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 843 ~ 854
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2019.12.893	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 端山昌樹、前田陽平、ほか
2. 発表標題 好酸球性副鼻腔炎の術後再発に対する 中鼻甲介切除の治療効果および合併症の検討
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小幡翔、端山昌樹、ほか
2. 発表標題 好酸球性副鼻腔炎における中鼻甲介での好酸球性炎症の検討
3. 学会等名 日本鼻科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺田理沙、端山昌樹、ほか
2. 発表標題 T&Tオルファクトメトリーにおけるにおい語表の有用性の検討
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2019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	前田 陽平 (Maeda Yohei) (00636483)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	津田 武 (Tsuda Takeshi) (00778631)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	

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
---------	---------