

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：33303

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18821

研究課題名（和文）閉経老年マウスにおける嗅上皮障害後の再生過程の解明

研究課題名（英文）Study of regeneration process after olfactory epithelial injury in aged mice

研究代表者

山田 健太郎（YAMADA, Kentaro）

金沢医科大学・医学部・助教

研究者番号：60722642

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：感冒後嗅覚障害は嗅覚障害の原因の中で、2番目に多く、特に閉経期前後の中老年の女性に多い疾患とされているが、その理由はわかっていない。以前我々は卵巣摘出術を施行した若年雌マウスにメチマゾールによって嗅上皮傷害を生じさせたところ、擬手術群に比して傷害初期で嗅上皮再生が遅延した事を報告した。本研究の目的は、老年マウスにおいて卵巣摘出群と擬手術群と嗅上皮の再生速度を比較し、閉経および加齢によって嗅上皮の再生速度が遅延するメカニズムを解明することである。実験の結果、老年卵巣摘出マウスにおいては、嗅上皮再生に有意差はなかった。卵巣摘出による影響よりも加齢による要因が大きかったのではないかと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感冒後嗅覚障害が中老年の女性に多い理由は先の研究からエストロゲン低下の影響が示唆されているが、加えて加齢の要素も検討する必要がある。本研究ではエストロゲン低下に加え、加齢要素を加えた検討になるが、嗅上皮傷害後の再生には有意差はなく、加齢の要因が大きかったものと推察される。臨床においては嗅覚障害が生じ時間経過したのち受診することも多いが、今回の結果より加齢の嗅上皮再生に与える影響が大きいことから社会に対する早期受診の啓発になると考える。

研究成果の概要（英文）：Post-infection olfactory dysfunction is the second most common cause of olfactory dysfunction, especially in middle-aged and older women, but the reason is unknown. Previously, we reported that olfactory epithelial injury was caused by methimazole in young female mice that underwent ovariectomy, and that olfactory epithelial regeneration was delayed in the early stage of injury compared to the control group. The purpose of this study is to compare the regeneration rate of the olfactory epithelium between the ovariectomy group and the control group in aged mice, and to elucidate the mechanism by which the regeneration rate of the olfactory epithelium is delayed by menopause and aging. As a result of the experiment, there was no significant difference in olfactory epithelial regeneration in the aged ovariectomized mice. It is considered that the factor due to aging was larger than the effect from ovariectomy.

研究分野：嗅覚

キーワード：嗅上皮 エストロゲン 加齢

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

感冒後嗅覚障害は嗅覚障害の原因の中で、2番目に多く、特に閉経期前後の中高年の女性に多い疾患とされているが、その理由はわかっていない。

以前我々の研究グループは卵巣摘出術を施行した若年雌マウスにメチマゾールによって嗅上皮傷害を生じさせたところ、擬手術群に比して傷害初期で嗅上皮再生が遅延した事を報告した。また老年マウスでは嗅上皮傷害後の再生は対照群に比して遅延することが報告されている。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、老年マウスにおいて卵巣摘出群と擬手術群と嗅上皮の再生速度を比較し、閉経および加齢によって嗅上皮の再生速度が遅延するメカニズムを解明することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 群の設定

8週齢のBALB/c雌性マウスを計10匹(卵巣摘出群5匹、疑似手術群5匹)を使用した。卵巣摘出モデルについては8週齢で卵巣摘出術を受けた雌性BALB/cマウスを三協ラボサービス株式会社より5匹購入し使用した。疑似手術群は同社で疑似手術を受けた雌性BALB/cマウスを5匹使用した。上記マウスを1年間通常飼育した後、抗甲状腺薬メチマゾールを75mg/Kg腹腔内投与し嗅上皮傷害を生じさせた。嗅上皮傷害から2週後に卵巣摘出群、疑似手術群を解剖し嗅上皮の状態を観察した。

#### (2) 嗅上皮の厚さ

HE染色で嗅上皮の厚さを測定した。

#### (3) 免疫染色

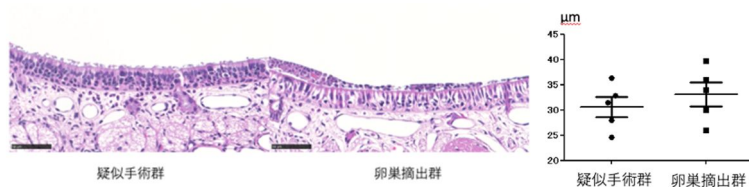
嗅上皮傷害後の再生過程において成熟嗅細胞の発現を見るためにolfactory marker protein (OMP)染色、幼若な細胞の指標となるKi-67染色を行った。評価は嗅上皮の異なる3地点で100 $\mu\text{m}$ あたりの全細胞数中の染色陽性細胞をカウントし陽性細胞率として平均値を算出した。

### 4. 研究成果

#### (1) HE染色 嗅上皮の厚さ

疑似手術群と卵巣摘出群で嗅上皮の厚さに有意差は認めなかった。

T-test P:0.41

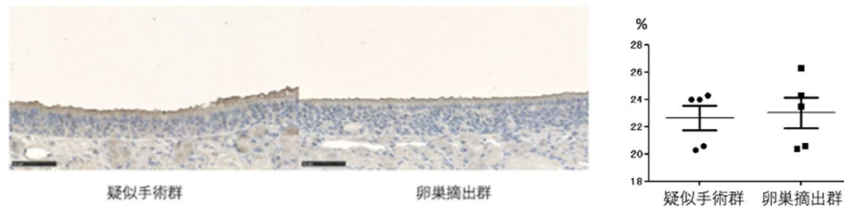


(図1) 嗅上皮傷害後の嗅上皮の厚さ

## (2) OMP 染色

疑似手術群と卵巣摘出群で OMP 細胞陽性率に有意差は認めなかった。

T-test P:0.74

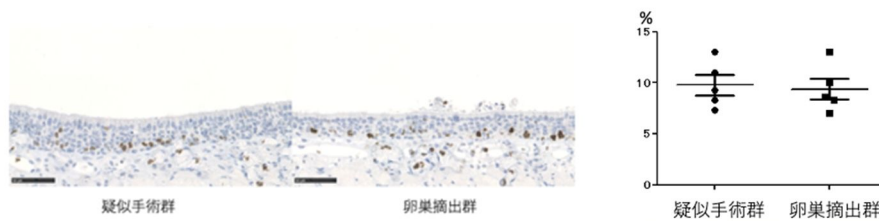


(図2) 嗅上皮傷害後の OMP 発現

## (3) Ki-67 染色

疑似手術群と卵巣摘出群で OMP 細胞陽性率に有意差は認めなかった。

T-test P:0.71



(図3) 嗅上皮傷害後の ki-67 発現

これらの結果から老年マウスにおいては、卵巣摘出後に嗅覚傷害を生じさせても嗅上皮再生に有意差は見られなかった。これは卵巣摘出による影響よりも加齢による要因が大きかったのではないかと考えられる。

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 Yamada Kentaro, Shiga Hideaki, Noda Takuya, Harita Masayuki, Ishikura Tomoko, Nakamura Yukari, Hatta Toshihisa, Sakata-Haga Hiromi, Shimada Hiroki, Miwa Takaki	4. 巻 45
2. 論文標題 The Impact of Ovariectomy on Olfactory Neuron Regeneration in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Senses	6. 最初と最後の頁 203-209
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/chemse/bjaa005	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yamada Kentaro
2. 発表標題 A study on regeneration of the olfactory epithelium in ovariectomized mice
3. 学会等名 38th International Symposium of Inflammation and Allergy of Nose（国際学会）
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
---------------------------	-----------------------	----

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