

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09705

研究課題名(和文) インスリン点鼻投与による嗅上皮の障害予防

研究課題名(英文) Prevention of olfactory epithelial damage by intranasal insulin administration

研究代表者

菊田 周 (Kikuta, Shu)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00555865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：1. 鼻汁中インスリンは嗅細胞でのアポトーシス誘導を抑制する。鼻汁中へのインスリン投与によって嗅細胞でのアポトーシス誘導が抑制されることを組織学的に証明した。2. 組織学的な被障害性の程度は鼻汁中のインスリン濃度と相関する。組織学的な被障害性の程度は、鼻汁中のインスリン濃度と相関することを証明した。3. 好酸球からの好酸球性カチオン性蛋白による嗅上皮障害はアポトーシスを介して起こり、インスリン点鼻によって障害が抑制される。好酸球性カチオン性蛋白(ECP)を投与すると嗅上皮が傷害されるが、インスリン点鼻投与を先行させると嗅上皮は障害を受けなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、アルツハイマー型認知症やパーキンソン病を始めとする老化関連神経変性疾患に対してインスリン点鼻投与を行うと、インスリンが嗅神経を介して脳内へ移行し、病気の進行を遅らせるとの報告もあり、インスリンと老化関連神経変性疾患との関連性が注目されている。しかし、嗅神経の障害予防を意図して、インスリン点鼻投与を行う研究はこれまで行われていない。経鼻投与は、鼻汁を介して直接嗅神経に作用できる利点を有する。インスリン点鼻投与による嗅上皮障害抑制効果を詳細に検討することで、嗅上皮の恒常性維持に関わる神経機構の解明が期待され、本研究は将来的に、嗅覚障害に対する新規治療薬開発へとつながる基盤研究となる

研究成果の概要(英文)：1. Nasal insulin inhibits apoptosis induction in olfactory sensory neurons. I have histologically demonstrated that nasal insulin administration suppresses apoptosis induction in olfactory sensory neurons. 2. The degree of histological insult correlates with the concentration of insulin in nasal secretions. The degree of histological insult correlates with the concentration of insulin in nasal secretions. 3. The olfactory epithelial damage caused by eosinophilic cationic protein from eosinophils occurs via apoptosis, and the damage is suppressed by nasal insulin. Eosinophilic cationic protein (ECP) administration caused damage to the olfactory epithelium, whereas the olfactory epithelium was not damaged when preceded by intranasal insulin administration.

研究分野：嗅覚生理

キーワード：嗅覚障害 嗅上皮 インスリン点鼻

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

嗅細胞が密集する嗅上皮は、感染や有害物質によって容易に障害を受ける。嗅上皮では新しい嗅細胞が絶えず生まれるため、嗅覚はいずれ元に戻ることを期待される。しかし、嗅上皮が持続的に強い障害を受けると、嗅覚の改善が不十分あるいは改善しない症例が多数存在する。インスリンは脳内では生存シグナルとして細胞死を抑制する効果を有している。しかし、インスリンが嗅細胞に対してどのような生理作用を有するのかについては十分に解明されていなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、インスリンが嗅上皮障害に対して防護的に働くことを明らかにすることである。この目的の達成のために、嗅上皮障害の程度と鼻汁中インスリン濃度との関連性を主に組織学的に観察する。これらを通じて嗅上皮の恒常性維持における鼻汁中インスリンの役割を明らかにし、最終的には嗅覚障害患者に対するインスリン点鼻補充療法を臨床応用へと展開するための基盤研究とする。

3. 研究の方法

1. 鼻汁中インスリンは嗅細胞でのアポトーシス誘導を抑制する。

鼻汁中へのインスリン投与によって嗅細胞でのアポトーシス誘導が抑制されることを組織学的に証明する。本研究では、C57BL/6マウス(10週齢、)を使用し、2群(A群;生食点鼻+メチマゾール投与群、B群;インスリン点鼻+メチマゾール投与群)を作成する。インスリンは即効型インスリン製剤を使用し、20 μ l/回、3回/日、片鼻に点鼻投与する。嗅細胞数や成熟嗅細胞の指標となるOlfactory marker protein(OMP)陽性細胞数、アポトーシスの細胞マーカーであるカスパーゼ3陽性細胞数を計測する。

2. 組織学的な被障害性の程度は鼻汁中のインスリン濃度と相関する。

組織学的な被障害性の程度は、鼻汁中のインスリン濃度と相関することを証明する。正常マウスと糖尿病マウスに対してメチマゾール(35mg/kg, 腹腔内)を投与する。投与後3日目にピロカルピンを腹腔内に投与し、マウス鼻汁を採取する。1型糖尿病マウスでの鼻汁中のインスリン量をELISA法で測定し、糖尿病マウスでは、正常マウスでの障害程度と比較して嗅上皮障害の程度は強くなるか確かめる。

3. 好酸球からの好酸球性カチオン性蛋白による嗅上皮障害はアポトーシスを介して起こり、インスリン点鼻によって障害が抑制される。

嗅覚障害の主因の1つである好酸球性副鼻腔炎に着目し、嗅上皮障害機序の解明ならびにインスリンによる障害抑制効果を観察する。ECP投与+生食点鼻群(A群, 20 μ l/回、3回/日、7日間)とECP投与+インスリン点鼻群(B群)を作成し、成熟嗅細胞数ならびにカスパーゼ3陽性細胞数を計測し、ECPによる嗅上皮障害がインスリン点鼻投与によって抑制されることを証明する。さらに、OMP-SpHノックインマウスを用いて機能イメージング解析を行う。

4. 研究成果

1. 鼻汁中インスリンは嗅細胞でのアポトーシス誘導を抑制する。

鼻汁中へのインスリン投与によって嗅細胞でのアポトーシス誘導が抑制されることを組織学的に証明した。本研究では、C57BL/6マウス(10週齢、)を使用した。メチマゾール(35mg/kg, 腹腔内)を投与すると、投与数時間でアポトーシスが誘導され、その効果は数日間持続し、最終的に嗅上皮が脱落した。2群(A群;生食点鼻+メチマゾール投与群、B群;インスリン点鼻+メチマゾール投与群)を作成し、インスリンは即効型インスリン製剤を使用し、20 μ l/回、3回/日、片鼻に点鼻投与した。メチマゾール投与に加えて片鼻にインスリンを点鼻投与すると、嗅

上皮障害が抑制されるのが観察された。これはインスリンが抗アポトーシス作用を持ち、アポトーシス誘導による嗅上皮障害を抑制した可能性が示唆された。

2. 組織学的な被障害性の程度は鼻汁中のインスリン濃度と相関する。

組織学的な被障害性の程度は、鼻汁中のインスリン濃度と相関することを証明した。1型糖尿病マウス（空腹時血糖250mg/dl以上）を作成し、正常マウスと糖尿病マウスに対してメチマゾール（35mg/kg, 腹腔内）を投与した。また、投与後3日目にピロカルピンを腹腔内に投与し、マウス鼻汁を採取した。1型糖尿病マウスでの鼻汁中のインスリン量をELISA法で測定すると、正常マウスと比較して少なかった。さらに、糖尿病マウスに対してメチマゾールを投与すると、正常マウスでの障害程度と比較して嗅上皮障害の程度は強く、嗅上皮はより薄くなっていた。これらの結果は、鼻汁中のインスリンは嗅細胞のアポトーシス誘導を抑制するが、十分なインスリン量がないと嗅細胞のアポトーシス誘導を制御できず、嗅上皮の障害の受けやすさは鼻汁中のインスリン濃度に依存する可能性が示唆された。

3. 好酸球からの好酸球性カチオン性蛋白による嗅上皮障害はアポトーシスを介して起こり、インスリン点鼻によって障害が抑制される。

嗅覚障害の主因の1つである好酸球性副鼻腔炎に着目し、嗅上皮障害機序の解明ならびにインスリンによる障害抑制効果を観察した。好酸球性カチオン性蛋白(eosinophilic cationic protein, ECP)をマウスに点鼻投与すると、嗅細胞にアポトーシスが誘導され、嗅上皮が障害されていた。ECP投与+生食点鼻群（A群, 20 μ l/回、3回/日、7日間）とECP投与+インスリン点鼻群（B群）を作成すると、ECP投与前にインスリン点鼻投与を先行させたB群では、ECP投与側の嗅上皮は障害を受けずに保たれていた。OMP-SpHマウスにECP投与あるいはECP+インスリン投与を行い、嗅神経活動をイメージング手法によって観察した。ECP+インスリン投与を行った群では、ECP+生食点鼻投与を行った群と比較して匂い刺激に対して神経応答は保たれていた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 9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 Kikuta Shu, Kuboki Akihito, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 15
2. 論文標題 Protective Effect of Insulin in Mouse Nasal Mucus Against Olfactory Epithelium Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 803769
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2021.803769	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 Kondo Kenji, Kikuta Shu, Ueha Rumi, Suzukawa Keigo, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 12
2. 論文標題 Age-Related Olfactory Dysfunction: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2020.00208	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 Omura Kazuhiro, Han Bing, Nishijima Hironobu, Aoki Satoshi, Ebihara Teru, Kondo Kenji, Otori Nobuyoshi, Kojima Hiromi, Yamasoba Tatsuya, Kikuta Shu	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterogeneous distribution of mature olfactory sensory neurons in human olfactory epithelium	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Forum of Allergy & Rhinology	6. 最初と最後の頁 266 ~ 277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/alr.22885	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 Han Bing, Kikuta Shu, Kamogashira Teru, Kondo Kenji, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 16
2. 論文標題 Sleep deprivation induces delayed regeneration of olfactory sensory neurons following injury	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1029279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.1029279	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 Kikuta Shu, Han Bing, Yoshihara Shintaro, Nishijima Hironobu, Kondo Kenji, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 9
2. 論文標題 High CT Attenuation Values Relative to the Brainstem Predict Fungal Hyphae Within the Sinus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Surgery	6. 最初と最後の頁 876340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fsurg.2022.876340	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 Kagoya Ryoji, Kondo Kenji, Kishimoto Urata Megumi, Shimizu Yuya, Kikuta Shu, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 76
2. 論文標題 A murine model of eosinophilic chronic rhinosinusitis using the topical application of a vitamin D3 analog	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergy	6. 最初と最後の頁 1432 ~ 1442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14627	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 Hasegawa Hiroataka, Shinya Yuki, Ono Minoru, Kikuta Shu, Kondo Kenji, Saito Nobuhito	4. 巻 24
2. 論文標題 Kashim?: A Novel Knotless Surgical Suture to Simplify Dural Stitches in Endoscopic Transnasal Surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Operative Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 417 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1227/ons.0000000000000545	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 Sano Nao, Kikuta Shu, Kondo Kenji, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 48
2. 論文標題 High CT values relative to the brainstem differentiate inverted papillomas from nasal polyps	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 905 ~ 913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2021.02.011	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 Tuerdi Ayinuer, Kikuta Shu, Kinoshita Makoto, Kamogashira Teru, Kondo Kenji, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 10
2. 論文標題 Zone-specific damage of the olfactory epithelium under protein restriction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79249-3	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 安原秀彰、菊田周	4. 巻 36
2. 論文標題 嗅覚障害のある患者の中で神経変性疾患の有無を調べるためにはどのような例を神経内科に相談すればよいでしょうか。	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J O H N S	6. 最初と最後の頁 1216 ~ 1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 竹内成夫、菊田周	4. 巻 36
2. 論文標題 鼻内で使用できる外用薬	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J O H N S	6. 最初と最後の頁 669 ~ 671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 菊田周	4. 巻 8
2. 論文標題 アレルギー性鼻炎 (通年性/季節性)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hospitalist	6. 最初と最後の頁 73 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 菊田周	4. 巻 8
2. 論文標題 慢性副鼻腔炎 好酸球性副鼻腔炎を中心に	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hospitalist	6. 最初と最後の頁 82～86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 東 咲波, 菊田 周	4. 巻 38
2. 論文標題 外来診療に役立つ機器・材料・薬剤 嗅覚障害の診断に役立つキット オープンエッセンス	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 228～230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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8件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 韓冰(Han Bing)、菊田周、吉原晋太郎、西嶋大宣、近藤健二、山岨達也
2. 発表標題 睡眠障害が嗅上皮障害後の再生過程に与える影響について
3. 学会等名 第60回日本鼻科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田周、Han Bing、松本有、吉原晋太郎、西嶋大宣、近藤健二、山岨達也
2. 発表標題 ウイルス感染後の嗅覚障害症例における嗅上皮障害様式の検討
3. 学会等名 第60回日本鼻科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田周
2. 発表標題 嗅覚障害に対する新規の治療法開発を目指した基礎研究
3. 学会等名 第122回日本耳鼻咽喉科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田周
2. 発表標題 「経鼻内視鏡手術のピットホール」鼻機能を考慮した手術
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田周、木下淳、鴨頭輝、近藤健二、山岨達也
2. 発表標題 長期間の蛋白質制限によって引き起こされる領域依存的な嗅上皮障害
3. 学会等名 第59回日本鼻科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊田 周，韓冰、吉原晋太郎，西嵐 大宣，近藤 健二，山岨 達也
2. 発表標題 嗅毒性物質による嗅上皮傷害程度と呼吸上皮化生との関連性について
3. 学会等名 第61回日本鼻科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊田 周
2. 発表標題 嗅覚障害の診断と治療
3. 学会等名 台東区医師会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊田 周
2. 発表標題 脳虚血が嗅上皮細胞動態に与える影響について
3. 学会等名 第61回日本鼻科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 菊田 周	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本文芸社	5. 総ページ数 124
3. 書名 『眠れなくなるほど面白い 図解 老化の話』 老化すると味覚障害が起きるってホントなの？	

1. 著者名 菊田 周	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本文芸社	5. 総ページ数 124
3. 書名 『眠れなくなるほど面白い 図解 老化の話』 老化すると匂いの感じ方が変わるってホントなの？	

〔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	近藤 健二 (Kondo Kenji) (40334370)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	

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