

令和 5 年 5 月 25 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：20K09749

研究課題名(和文) 嗅神経上皮の傷害・再生過程における起炎性・抗炎症性メディエーターの関与の解析

研究課題名(英文) Analysis of the involvement of inflammatory and anti-inflammatory mediators in the injury and regeneration of olfactory neuroepithelium

研究代表者

近藤 健二 (Kondo, Kenji)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40334370

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)：好酸球性副鼻腔炎モデルマウス、ウイルス性嗅覚障害モデルマウスを作成して嗅覚組織を解析し、炎症細胞浸潤および炎症性サイトカイン増加が嗅粘膜および嗅球にて疾患特異的な時間的空間の様式で生じていることが示された。また新型コロナウイルス感染モデルをハムスターを用いて作成し、嗅粘膜のみならず嗅球から海馬に至る嗅覚中枢伝導路にも炎症が惹起されていることが示された。さらに体内のオメガ3脂肪酸濃度が高く維持されているFAT1マウスの嗅粘膜の遺伝子発現の網羅的解析を行い、FAT1マウスでは傷害後の再生期に嗅覚受容体の発現が高いことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物モデルを用いた本研究の結果は、嗅覚障害に病態特異的な時間的空間の様式で炎症細胞浸潤や炎症性メディエーター増加が関わっていることを示している。従って、ヒトで生じる嗅覚障害の様々な疾患にも同様のプロセスが関与していることが示唆される。嗅覚障害の病態解析に関する研究は国際的にも取り組みが少ないため、本研究で示された解析結果は今後のヒトにおける嗅覚障害の病態研究や治療法の開発の基盤データとなることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the olfactory tissues of mouse models of eosinophilic rhinosinusitis and viral olfactory neuropathy, and demonstrated that inflammatory cell infiltration and increased inflammatory cytokines occur in the olfactory mucosa and olfactory bulb in a disease-specific temporal and spatial pattern. In a hamster model of SARS-Cov2 infection, inflammation was induced not only in the olfactory mucosa but also in the central olfactory pathway from the olfactory bulb to the hippocampus. Furthermore, a comprehensive analysis of gene expression in the olfactory mucosa of FAT1 mice, in which high levels of omega-3 fatty acids are maintained in the body, showed that olfactory receptors are highly expressed in FAT1 mice during the post-injury regeneration period.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：嗅神経上皮 再生 炎症性メディエーター 脂質

1. 研究開始当初の背景

難治性の嗅覚障害のほとんどは上気道ウイルス感染、外傷、薬剤、加齢変化による神経性嗅覚障害であるが、これらの病態の背景にある分子メカニズムに不明な点が多いため医学的介入法は非常に限られており、明確な基礎的エビデンスに基づいた嗅神経障害の治療薬は存在していない。嗅覚を司る末梢感覚器である嗅神経上皮は終生にわたって神経細胞自体が新生と脱落を繰り返すという特異な細胞動態を持っている。さらに動物実験において新生神経細胞はその発現するにおい受容体の種類によってほぼ正確に特定の糸球体に再投射し、嗅覚生理機能を回復することが示されている。これらの知見は、嗅神経組織には他の神経組織にない神経再生のための特異な分子機構があることを示すと同時に、上記の難治性嗅覚障害の患者ではこれらの神経回路の再構築能のいずれかの過程が破綻し機能障害を呈していることが示唆される。

申請者らのグループはこれまで各種の嗅覚疾患動物モデルを解析し、その解析を通じて嗅神経組織では組織炎症が再生の重要な制御因子であるという着想に至った。炎症は組織を病原体や毒性因子から守るための重要な防御機構であると同時に、炎症の遷延化は各種の慢性的な組織機能不全を引き起こすことが知られている。したがって、傷害後に神経組織の正確な再生を繰り返す嗅粘膜には炎症の誘発と収束を精密にコントロールする分子機構が備わっていることが容易に想像されるが、このような観点での研究は現時点では存在しない。

2. 研究の目的

本研究では嗅神経傷害・再生における起炎性、抗炎症メディエーターの役割を各種疾患動物モデル、遺伝子改変動物の解析を用いて検討し、嗅粘膜における炎症の誘発と収束の制御機構を明らかにするとともに、メディエーターの人為的制御による嗅神経傷害の抑止、再生の賦活化の検討を行って、基礎的エビデンスに基づいたヒト嗅神経障害の分子標的治療の確立を目指すことを目的とした。

さらに、当初の計画には想定されていなかったが、研究年度1年目の2020年に新型コロナウイルス感染症が全世界に拡大し、本疾患では嗅覚障害が高率に発生することが明らかとなった。本嗅覚障害の病態の本質はウイルス感染による嗅神経の炎症性障害であり、本研究課題に沿ったものでなおかつ社会的な研究意義も高いことから、追加で本疾患の病態生理の解析にも着手した。

3. 研究の方法

【1】好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおける嗅粘膜の病態の解析

【緒言】好酸球性副鼻腔炎は鼻副鼻腔の代表的な炎症性疾患であり、嗅覚障害を高率に合併することを特徴とするが、その病態生理には不明な点が多い。本研究では当科で確立した好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを用いて嗅粘膜の変化を解析した。

【対象と方法】雄の8週令 C57B6 マウスの耳介皮膚に活性化型ビタミン D3アナログである MC903 と OVA を14日間塗布して TSLP を誘導し、その後 OVA を5日間点鼻して好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを作成した。同マウスを固定、鼻腔組織切片を作成して、olfactory marker protein (嗅神経細胞)、Ki67 (増殖細胞)、Caspase-3 (アポトーシス)、Siglec-F (好酸球)、Mcpt8 (好塩基球)、CD3 (リンパ球)、F4/80 (マクロファージ) の各細胞マーカーによる免疫染色を行い組織構築と炎症細胞浸潤の度合いを

評価した。さらに嗅粘膜から RNA、蛋白を採取し、IL-4、IL-5、IL-13、TSLP、IL-33、IL-25、等の 2 型サイトカイン、上皮性サイトカインの発現を評価した。

【2】新型コロナウイルス感染による嗅粘膜および嗅覚神経伝導路の病態生理の解析

【緒言】2020 年初頭から全世界に拡大した新型コロナウイルス感染症では、発症早期に嗅覚障害を高率に呈することが明らかとなった。感冒やインフルエンザなど従来の上気道ウイルス感染症でも嗅覚障害を発症することがあることは知られていたが、新型コロナウイルス感染症では罹患者の約 50%が嗅覚障害を発症することが明らかとなり、その発症率が極めて高値であることが特徴である。多くの患者では早期に回復を示すが、数%の患者では長期的に高度の嗅覚障害や異嗅症が持続することが分かり、全世界的なヘルスケアの問題となりつつある。本研究ではその背景にある分子メカニズムを検討するために、動物モデルを用いて嗅覚機能および嗅粘膜、嗅覚伝導路の組織解析を行い病態生理の把握を試みた。

【対象と方法】新型コロナウイルス (SARS-Cov-2) に感染しうるハムスターを実験動物として用い、ウイルスを経鼻感染させた。感染後経時的に(感染後 3 日 ~ 42 日)嗅覚評価のための food finding test を行い、また鼻腔組織と中枢神経組織を採取し、組織学的に解析を行った。

【3】嗅粘膜の病態生理に対する脂質メディエーターの解析

【緒言】脂質は生体内で栄養として働くだけでなく、脂質メディエーターとして細胞間情報伝達に関与している。特に EPA、DHA などの n-3 脂肪酸の 12/15-lipoxygenase (12/15-LOX) による代謝産物は強い抗炎症作用を示し、炎症の収束過程を促進して疾患の病態に関与することが示唆されている。n-3 脂肪酸合成酵素のトランスジェニックマウスで体内の n-3/n-6 脂肪酸バランスが高く維持されている FAT-1 マウスは体内で炎症が起こりにくく、炎症に起因する疾患に抵抗性であることが知られている。さらに神経の傷害モデルで FAT-1 マウスは神経障害が抑止されることが報告されている。我々は先行研究で、嗅粘膜傷害物質メチマゾール投与後の嗅神経の組織再生能が FAT-1 マウスでは有意に高いことを見出している。

引き続き本研究ではまず FAT-1 マウスの嗅神経障害後の回復過程における嗅粘膜の遺伝子発現を野生型と網羅的に比較した。さらに野生型マウスを高 n-3 脂肪酸食と対照食に割り付けて飼育後にメチマゾールによる嗅粘膜傷害を惹起させ、嗅神経上皮の組織再生を両群で比較した。

【対象と方法】

1. FAT-1 マウスにおける傷害後再生期の嗅粘膜遺伝子発現の網羅的解析

2 か月齢の雄 FAT-1 マウスと対照群の雄野生型マウス(いずれも EPA、DHA の制限食で維持)にメチマゾール(75mg/kgBW)腹腔内投与による嗅神経傷害を惹起した。傷害後 14 日に嗅粘膜および嗅球を摘出し、同組織から total RNA を抽出し、次世代シーケンサーにて遺伝子の網羅的解析を行った。

2. 食餌中の脂肪酸組成が嗅神経障害後の再生に及ぼす影響の解析

野生型 C57BL6 マウスを 2 群に分け、1 群は主として n-3 脂肪酸を多く含むアマニ油添加飼料、もう 1 群は n-6 脂肪酸を多く含むサフラワー油添加飼料で飼育した。飼育開始 3 か月後にメチマゾール投与により嗅粘膜傷害を惹起し、投与後 14 日で組織を固定し嗅粘膜組織切片を作成し嗅神経細胞数を群間比較した。

【4】poly(i:c)点鼻を用いた上気道ウイルス感染モデルマウスの嗅覚組織の病態解析

【緒言】(2)とも一部関連するが、上気道ウイルス感染によって生じる感冒後嗅覚障害はその病態生理に不明な点が多い。特に嗅球より中枢の嗅覚伝導路の病態について詳細に解析された研究はない。本研究では当科で確立した2本鎖RNAであるpoly(i:c)の経鼻投与を用いた鼻腔のウイルス感染モデルマウスを用いて、嗅粘膜および嗅球の病態生理を解析した

【対象と方法】Balb/cマウスの鼻腔にpoly(i:c)400 μ gを3日間連続投与し、投与後経時的に動物を固定、鼻腔の冠状断組織切片を作成した。切片に抗OMP染色(嗅神経細胞)、Iba-1染色(マクロファージおよびミクログリア)、による染色を行って細胞数のカウントを行った。また採取した鼻粘膜組織からRNAおよび蛋白を抽出して、2型サイトカインであるIL4、IL13、IL5の発現を定量PCRおよびELISAで測定した。

4. 研究成果

(1)好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおける嗅粘膜の病態の解析

【結果】対照群と比較して好酸球性副鼻腔炎モデルマウスでは嗅神経上皮の菲薄化、成熟嗅神経細胞の数の減少などの組織変化が見られ、またTSLPや2型サイトカインの増加が遺伝子レベル、蛋白レベルで認められた。

【考察】また当科で確立した好酸球性副鼻腔炎モデルマウスでは嗅粘膜にも組織変化や炎症が生じていることが明らかとなったが、嗅粘膜は神経組織のためにヒトからサンプルを採取することが難しい領域であるため今後本モデルを用いた解析が好酸球性副鼻腔炎の嗅神経系に与える影響を解明する上で有用と考えられた。

(2)新型コロナウイルス感染による嗅粘膜および嗅覚神経伝導路の病態生理の解析

【結果】まずfood finding testによる嗅覚の行動実験評価では、感染惹起後に餌を見つけるまでの時間が有意に延長し、嗅覚障害が示唆された。その後探索に要する時間は短縮し、感染後8日で対照群と比較し有意差がない状態となった。一方組織による嗅神経上皮の解析では、感染後42日経過後も嗅粘膜のZone1における嗅神経細胞数は対照群と比較して有意に減少していた。また同部位の粘膜固有層のマクロファージ浸潤は感染直後から42日まで持続して増加していた。

次に中枢神経系の評価を行った。まず、鼻腔でSARS-CoV-2に感染した後の脳内にウイルスが存在するかを明らかにするために免疫染色を行ったが、SARS-Cov-2陽性細胞は認めなかった。一方嗅球において、グリア細胞であるアストロサイト、及び炎症細胞であるミクログリアの数が増加していた。さらに嗅覚の3次中枢である海馬のCA1の先端領域では基底領域と比べて、ミクログリア、アストロサイトの活性化が持続していた。さらに、同部位での樹状突起スパイン密度が減少していた。

【考察】本研究の結果は、新型コロナウイルス感染により末梢の嗅神経上皮だけでなく、中枢の嗅覚伝導路にも炎症が惹起、持続すること、またそのような中枢神経系の変化はおそらく嗅神経の変性やサイトカインの上昇を介して、必ずしもSARS-Cov-2の進入がなくても生じるということが示唆された。このような結果はSARS-CoV-2感染による嗅覚障害や中枢神経症状の病態解明だけでなく、従来のウイルス性嗅覚障害の病態解明や治療法の開発にも貢献できる可能性がある。

【3】嗅粘膜の病態生理に対する脂質メディエーターの解析 (FAT-1 マウスの嗅粘膜における遺伝子発現網羅的解析)

1. FAT-1 マウスにおける傷害後再生期の嗅粘膜遺伝子発現の網羅的解析

【結果】野生型に比べ FAT1 マウスが有意に高かった遺伝子は 141、低かった遺伝子は 311 であった。有意に発現が高い遺伝子には嗅覚受容体が多数含まれていた。

【考察】FAT1 マウスでは野生型に比べ嗅粘膜傷害後の神経再生プロセスが促進されている可能性が示唆された。

2. 飼料の脂肪酸組成が嗅粘膜の細胞動態に与える影響の解析

【結果】嗅球の前端を通る断面で鼻中隔の背側、腹側、鼻腔側壁の甲介の背側、腹側の 4 か所を評価部位としてアマニ油飼育群とサフラワー油飼育群で傷害後 14 日の嗅神経細胞の再生数を比較したところ、群間で明らかな有意差は見られなかった。

【考察】

急性障害後の再生において飼料の脂肪酸組成の差は神経再生の程度に有意な変化を与えなかった。今後、加齢変化など幹細胞機能の維持に脂肪酸が関与するか否かを検討する予定である。

【4】poly(i:c)点鼻を用いた上気道ウイルス感染モデルマウスの嗅覚組織の病態解析

【結果】poly(i:c)投与モデルでは嗅神経細胞が著明に減少し、投与後 1 日に嗅粘膜における T 細胞および好中球浸潤が見られた。また、嗅球ではミクログリアが増加し、活性化型のアストロサイトがわずかながら増加した。定量 PCR および ELISA で嗅球、嗅粘膜の双方で IL1、IL6、TNF、IFN が上昇した。特に他のサイトカインのレベルが 9 日目にほぼ対照群レベルに戻ったあとも IFN が嗅球で持続的に上昇していた。

【考察】嗅粘膜で増加したサイトカインが嗅球に接続する嗅神経を伝わって嗅球に伝達され、ミクログリアの活性化と増殖を誘導する可能性が示唆された。または嗅神経細胞の変性に伴って、嗅球における軸索変性が生じ、これがミクログリアの活性化につながった可能性もある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 10件）

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 ~ 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ueha Rumi, Ueha Satoshi, Kondo Kenji, Nishijima Hironobu, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 14
2. 論文標題 Effects of Cigarette Smoke on the Nasal Respiratory and Olfactory Mucosa in Allergic Rhinitis Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 126 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.00126	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 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 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 ~ 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Kei, Asano Kenichi, Yotsumoto Satoshi, Yamane Tsuyoshi, Arita Makoto, Hayashi Yoshihiro, Harada Hironori, Makino-Okamura Chieko, Fukuyama Hidehiro, Kondo Kenji, Yamasoba Tatsuya, Tanaka Masato	4. 巻 109
2. 論文標題 Frontline Science: Conversion of neutrophils into atypical Ly6G+SiglecF+ immune cells with neurosupportive potential in olfactory neuroepithelium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Leukocyte Biology	6. 最初と最後の頁 481 ~ 496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/JLB.1HI0620-190RR	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 近藤健二	4. 巻 123
2. 論文標題 嗅覚障害の診断と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報	6. 最初と最後の頁 163 ~ 167
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 近藤健二	4. 巻 251
2. 論文標題 【味覚・嗅覚の診療update】感冒後嗅覚障害の病態と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 41 ~ 48
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 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 Ijichi Chiori, Wakabayashi Hidehiko, Sugiyama Shingo, Hayashi Kazuhiro, Ihara Yusuke, Nishijima Hironobu, Touhara Kazushige, Kondo Kenji	4. 巻 12
2. 論文標題 Odorant metabolism of the olfactory cleft mucus in idiopathic olfactory impairment patients and healthy volunteers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Forum of Allergy & Rhinology	6. 最初と最後の頁 293 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/alr.22897	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 籠谷 領二, 近藤 健二, 山岨 達也	4. 巻 76
2. 論文標題 【アレルギー疾患モデルマウスを用いた新研究】ビタミンD3アナログの局所投与による好酸球性副鼻腔炎モデルマウス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 260 ~ 264
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 籠谷 領二, 近藤 健二, 山岨 達也	4. 巻 41
2. 論文標題 好酸球性副鼻腔炎に伴う嗅覚障害の病態生理	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 331 ~ 334
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 久壽米木駿, 上羽瑠美, 近藤健二, 山岨達也	4. 巻 58
2. 論文標題 【感覚障害のリハビリテーション医学・医療】COVID-19による嗅覚・味覚障害のメカニズム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 1350 ~ 1355
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 上羽瑠美, 近藤健二, 山岨 達也	4. 巻 39
2. 論文標題 【Neuro-COVID-19】COVID-19の神経障害 嗅覚・味覚障害	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 323 ~ 326
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 近藤健二, 小山幸子	4. 巻 88
2. 論文標題 新型コロナウイルス感染症による嗅覚障害	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 AROMA RESEARCH	6. 最初と最後の頁 382 ~ 388
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 該当する

1. 著者名 Nishijima Hironobu, Zunitch Matthew J., Yoshida Masafumi, Kondo Kenji, Yamasoba Tatsuya, Schwob James E., Holbrook Eric H.	4. 巻 25
2. 論文標題 Rapid fluorescent vital imaging of olfactory epithelium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104222 ~ 104222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104222	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 該当する

1. 著者名 Ijichi Chiori, Kondo Kenji, Kobayashi Masayoshi, Shirasawa Ayaka, Shimbo Kazutaka, Nakata Kunio, Maruyama Yutaka, Ihara Yusuke, Kawato Yayoi, Mannen Teruhisa, Takeshita Rie, Kikuchi Yoshimi, Saito Yuki, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 12
2. 論文標題 Lipocalin 15 in the olfactory mucus is a biomarker for Bowman's gland activity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9984 ~ 9984
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-13464-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 -

1. 著者名 Ueha Rumi, Ito Toshihiro, Furukawa Ryutarō, Kitabatake Masahiro, O uji-Sageshima Noriko, Ueha Satoshi, Koyama Misaki, Uranaka Tsukasa, Kondo Kenji, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 12
2. 論文標題 Oral SARS-CoV-2 Inoculation Causes Nasal Viral Infection Leading to Olfactory Bulb Infection: An Experimental Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 924725 ~ 924725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.924725	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 Kagoya Ryoji, Toma-Hirano Makiko, Yamagishi Junya, Matsumoto Naoyuki, Kondo Kenji, Ito Ken	4. 巻 19
2. 論文標題 Immunological status of the olfactory bulb in a murine model of Toll-like receptor 3-mediated upper respiratory tract inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-022-02378-1	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 Ueha Rumi, Ito Toshihiro, Ueha Satoshi, Furukawa Ryutarō, Kitabatake Masahiro, O uji-Sageshima Noriko, Uranaka Tsukasa, Tanaka Hirota ka, Nishijima Hironobu, Kondo Kenji, Yamasoba Tatsuya	4. 巻 12
2. 論文標題 Evidence for the spread of SARS-CoV-2 and olfactory cell lineage impairment in close-contact infection Syrian hamster models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	6. 最初と最後の頁 1019723 ~ 1019723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.1019723	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 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 ~ 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kishimoto-Urata Megumi, Urata Shinji, Kagoya Ryoji, Imamura Fumiaki, Nagayama Shin, Reyna Rachel A., Maruyama Junki, Yamasoba Tatsuya, Kondo Kenji, Hasegawa-Ishii Sanae, Paessler Slobodan	4. 巻 12
2. 論文標題 Prolonged and extended impacts of SARS-CoV-2 on the olfactory neurocircuit	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5728 ~ 5728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09731-7	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 該当する

1. 著者名 近藤健二	4. 巻 53
2. 論文標題 新型コロナウイルス感染症と嗅覚障害	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 におい・かおり環境学会誌	6. 最初と最後の頁 133-140
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 岸本めぐみ、浦田真次、近藤健二、山岨達也	4. 巻 53
2. 論文標題 Covidによる嗅覚低下のメカニズムと生理	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 におい・かおり環境学会誌	6. 最初と最後の頁 141-146
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 近藤健二	4. 巻 37
2. 論文標題 感覚器の基礎と臨床 嗅覚障害の基礎と臨床 最近の話題	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 132-136
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 岸本めぐみ、近藤健二	4. 巻 92
2. 論文標題 COVID-19と腎臓病 嗅覚異常とその再生機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 275-279
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 近藤健二	4. 巻 276
2. 論文標題 【耳鼻咽喉科頭頸部外科 見逃してはいけないこの疾患】鼻領域 ウイルス性嗅覚障害	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ENTON1	6. 最初と最後の頁 97-105
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 岸本めぐみ、浦田 真次、近藤健二、山岨 達也	4. 巻 23
2. 論文標題 新型コロナウイルスにおける脳の変化	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Aroma Research	6. 最初と最後の頁 258-261
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25件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 西島 大宣、吉田 昌史、近藤 健二、山岨 達也
2. 発表標題 蛍光プローブによる嗅粘膜の迅速イメージング
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上羽 瑠美、近藤健二、西嶋大宣、山岨達也
2. 発表標題 タバコ煙によるアレルギー性鼻炎マウスの鼻粘膜への影響
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上羽瑠美、近藤健二、西嶋大宣、山岨達也
2. 発表標題 アレルギー性炎症とタバコ煙によるマウスの嗅粘膜への影響
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 籠谷領二、近藤健二、岸本めぐみ、清水裕也、菊田周、山岨達也
2. 発表標題 活性型ビタミンD3誘導体塗布による好酸球性副鼻腔炎モデルにおける嗅上皮変化の検討
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川慶、浅野謙一、四元聡志、近藤健二、田中正人、山岨達也
2. 発表標題 マウス嗅上皮に偏在するSiglecF陽性好中球由来細胞
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西島大宣、吉田昌史、近藤健二、山岨達也
2. 発表標題 蛍光プローブによる嗅粘膜の迅速イメージング
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2020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 日本鼻科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上羽瑠美、近藤健二、小山幸子
2. 発表標題 新型コロナウイルスとにおいの関係を知っていますか？
3. 学会等名 International symposium of Olfaction and Taste 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenji K
2. 発表標題 Caloric Restriction Reduces Basal Cell Proliferation and Results in the Deterioration of Neuroepithelial Regeneration following Olfactotoxic Mucosal Damage in Mouse Olfactory Mucosa
3. 学会等名 International symposium of Olfaction and Taste 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤 健二, 上羽 瑠美, 山嵜 達也
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症における嗅覚障害
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Han Bing, 大村 和弘, 菊田 周, 西嶋 大宣, 青木 聡, 近藤 健二, 鴻 信義, 小島 博己, 山嵜 達也
2. 発表標題 ヒト鼻粘膜での嗅細胞の分布ならびに細胞動態の検討 嗅覚を温存する理想的なESSを目指して
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 籠谷 領二, 平野 真希子, 山岸 純也, 松本 尚之, 近藤 健二
2. 発表標題 TLR3刺激による上気道炎症モデルにおける嗅上皮・嗅球の免疫応答
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊田 周, Han Bing, 吉原 晋太郎, 西嶋 大宣, 近藤 健二, 山嵜 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 日本鼻科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Han Bing, 菊田 周, 近藤 健二, 山嵜 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 日本鼻科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西嶋 大宣, 近藤 健二, 韓 冰, 上羽 瑠美, 菊田 周, 吉原 晋太郎, 山嵜 達也
2. 発表標題 嗅粘膜における α -glutamyl transpeptidaseの役割
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 健二, 伊地知 千織, 清水 裕也, 山嵜 達也, 東原 和成
2. 発表標題 ヒトの鼻腔・口腔内における嗅素の代謝が匂いの知覚に影響を与える
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 籠谷領二, 平野真希子, 山岸純也, 近藤健二
2. 発表標題 TLR3誘導性上気道炎症モデルにおける嗅球ミクログリア及び炎症性サイトカインの解析
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤健二
2. 発表標題 慢性副鼻腔炎における嗅覚障害メカニズム
3. 学会等名 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近藤健二
2. 発表標題 嗅覚障害 研究最前線 分子機構に基づいた嗅覚医学の新規診断・検査法の開発の試み
3. 学会等名 日本鼻科学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上羽瑠美, 近藤健二, 西嶋大宣, 山岨達也
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染及び短期濃厚接触による嗅神経上皮への影響
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 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 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 日本鼻科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菊田周, Han Bing, 吉原晋太郎, 西嶋大宣, 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 日本鼻科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西嶋大宣, 近藤健二, 菊田周, 吉原晋太郎, 韓冰, 上羽瑠美, 山岨達也
2. 発表標題 亜鉛欠乏が嗅覚機能に及ぼす影響について
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 籠谷領二, 岩波朋子, 清水裕也, 平野真希子, 近藤健二
2. 発表標題 鼻副鼻腔の好酸球性炎症に対するリポタイコ酸の影響
3. 学会等名 日本鼻科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kondo K
2. 発表標題 Rapid fluorescent vital imaging of olfactory epithelium
3. 学会等名 CORLAS2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医学部耳鼻咽喉科
<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/orl/>

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	菊田 周 (Kikuta Shu) (00555865)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	
研究分担者	有田 誠 (Arita Makoto) (80292952)	国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー (82401)	

	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
研究協力者	山嵜 達也 (Yamasoba Tatsuya) (60251302)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	
研究協力者	上羽 瑠美 (Ueha Rumi) (10597131)	東京大学・医学部附属病院・准教授 (12601)	

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
研究協力者	西嶋 大宣 (Nishijima Hironobu) (50704938)	東京大学・医学部附属病院・特任講師 (12601)	
研究協力者	籠谷 領二 (Kagoya Ryoji) (90707762)	東京大学・医学部附属病院・助教 (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