

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893055

研究課題名(和文)後鼻神経切断ラットモデルを用いた鼻アレルギーの病態における神経制御の解析

研究課題名(英文)A rat model of posterior nasal neurectomy.

研究代表者

西島 大宣(Nishijima, Hironobu)

東京大学・保健・健康推進本部・助教

研究者番号：50704938

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：後鼻神経切断術のモデル動物を作成し、鼻粘膜の神経制御を検討した。ラットを用いて経眼窩的に翼口蓋窩で後鼻神経を選択的に切断した。この後鼻神経切断により鼻粘膜呼吸上皮における脱神経が確認された。後鼻神経には副交感・知覚・交感神経線維が含まれること、切断側では腺組織は膨満する一方で鼻汁量は減少することが確認された。

オボアルブミンで感作したアレルギー性鼻炎モデルラットに対する後鼻神経切断術の効果の検討では、鼻汁量は減少した一方で、くしゃみなどの鼻炎症状、鼻粘膜の炎症細胞浸潤・mRNA発現に変化がなかった。これらの知見は、ヒトの後鼻神経切断術の病態を解明するのに臨床的な意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：We investigated the neural regulation of posterior nasal nerve on the nasal respiratory mucosa, especially in the pathophysiology of allergic rhinitis. We developed a rat model of posterior nasal neurectomy (PNN). We investigated the influence of impaired innervation on the nasal respiratory mucosa and the effect of PNN for the allergic rhinitis model rat.

PNN induced denervation in the nasal respiratory mucosa and reduced nasal secretion. In the allergic rhinitis model, PNN did not alleviate the nasal symptoms, such as sneezing and scratching, but reduced nasal secretion.

These findings suggest the posterior nasal nerve is not responsible primarily for regulation of allergic reactions.

研究分野：鼻科学

キーワード：アレルギー性鼻炎 後鼻神経切断術 鼻粘膜 アレルギー 鼻汁分泌 神経免疫

1. 研究開始当初の背景

アレルギー性鼻炎は、鼻汁、鼻閉、くしゃみを3大症状とする鼻粘膜の型アレルギーであり、日本人における有病率は非常に高い。このアレルギー性鼻炎の治療において薬物治療では症状のコントロールが不十分な症例に遭遇する。この保存的治療のみでは難治性の鼻アレルギーの症例では、次の治療方法として手術的治療が選択されることがある。その手術療法の一つとして後鼻神経切断術があり、本邦の鼻アレルギーガイドラインでも、難治性アレルギー性鼻炎に対する治療方法として挙げられている。

後鼻神経切断術では前述の鼻アレルギーの3大症状のうち、特に鼻汁、くしゃみが軽快することが知られている。しかしなぜ後鼻神経切断術が鼻アレルギー症状に対して効果があるのか、その作用機序の詳細については十分な基礎研究がおこなわれていない。後鼻神経には副交感神経の他に、交感神経、感覚神経も含まれている。後鼻神経に含まれる副交感線維や感覚線維を切断することで、腺の分泌や反射を抑制し、鼻症状が軽快していると想定されているが、その分子メカニズムの詳細は不明な点が多い。

アレルギー性鼻炎の病態において、先行研究では、肥満細胞などを介した抗原抗体反応とともに、神経ペプチドなどの神経伝達物質の関与など、神経系の関与も考えられているがその詳細は不明な点が多い。後鼻神経切断術がこのようなアレルギー反応の情報伝達系のどの部分にいかなる機序で作用しているかは不明である。また後鼻神経切断後数年で鼻症状が再発することがあるが、このような再発の病態生理についても不明である。

2. 研究の目的

後鼻神経切断術のモデル動物を作成し、後鼻神経切断後の鼻腔における変化を観察した。またこの後鼻神経切断術のアレルギー性

鼻炎モデルに対する効果を検討した。これらの課題に取り組むことで、アレルギー性鼻炎における病態、特に神経制御のはたす役割を解析し治療法の進歩に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

(1). 後鼻神経モデルラットの確立

後鼻神経切断術モデル動物の作成として、ラットを用いて経眼窩的に翼口蓋窩より後鼻神経を選択的に切断した。

(2). 神経切断後の鼻粘膜の変化

後鼻神経切断後2週間における鼻粘膜の変化を観察した。H.E.染色での鼻粘膜の形態の観察、PAS・Alcian Blue染色での腺組織・杯細胞の観察、免疫組織化学による神経線維マーカー (PGP 9.5)、神経ペプチド、アセチルコリントランスフェラーゼ、アセチルコリン受容体 M3 の観察を行った。

(3). 神経切断後の鼻汁量の変化

改変した filter paper method により鼻汁量を直接計測した。コリン作動薬を用いた実験により鼻汁分泌の機序を検討した。

(4). 神経切断後の鼻粘膜の長期変化

後鼻神経切断後、長期 (術後 48 週まで) における鼻粘膜変化、神経再生の観察を行った。

(5). アレルギー性鼻炎に対する後鼻神経切断術の効果

オボアルブミンで感作したアレルギー性鼻炎モデルラットに対する後鼻神経切断術の効果に関して検討をした。

4. 研究成果

(1). 後鼻神経切断により神経切断側の鼻腔呼吸上皮において神経線維と神経ペプチドの消失が確認された。神経線維マーカーの染色の消失範囲から、後鼻神経の神経支配はラットの鼻腔呼吸上皮の大部分にわたることが確認された。また交感神経、副交感神経、

知覚神経それぞれの神経伝達因子の神経ペプチドが後鼻神経切断により消失していた。この結果から、後鼻神経に含まれる神経線維として交感神経線維、副交感神経線維、知覚神経線維が含まれていることが示唆された。これらの所見から今回作成したモデルは後鼻神経切断術のモデル動物になりうると判断された。

(2). 後鼻神経切断側において、鼻前庭の痲痺化と鼻腔の呼吸上皮における外側腺組織の萎縮が確認された。一方で鼻中隔粘膜の腺組織は膨満し顆粒球が充満していた。鼻中隔粘膜の杯細胞は過形成が認められた。神経切断粘膜ではアセチルコリントランスフェラーゼは消失した一方で、アセチルコリン受容体 M3 は神経切断による変化は認めなかった。

(3). 鼻汁量の測定では、神経切断側において鼻汁量の減少が確認された。コリン作動薬の実験からも、後鼻神経切断術は神経支配領域の粘膜のアセチルコリン受容体の変化はもたらず、神経終末におけるアセチルコリンの合成不全をもたらし鼻汁量を減少させることが示唆された。

(4). 後鼻神経切断後の組織の経時的な変化としては切断後半年での神経切断粘膜では扁平上皮化が進んでいた。神経切断側において、神経切断後約3か月程度より神経線維マーカーの陽性線維が上皮下より再発現してきているのが確認された。

(5). アレルギー性鼻炎モデルの作成としてラットをオボアルブミンで腹腔内感作後、点鼻をし、アレルギー感作を成立させた。このアレルギーモデルラットではくしゃみなどのアレルギー症状の増悪をみとめた。このアレルギーモデル動物に対し後鼻神経切断術を行いその効果を検討した。後鼻神経切断術は、アレルギー症状(くしゃみ、鼻掻き)の改善はもたらず、粘膜組織の肥厚や炎症細胞の浸潤の改善にも効果は認めなかった。アレルギー反応における mRNA も変化は認め

なかった。一方でアレルギーモデルにおいても鼻汁分泌は抑制されていた。

これらの知見は、鼻の病態生理、特に鼻粘膜の神経制御の理解を深めるものであり、日常診療で行われているヒトに対する後鼻神経切断術の病態を解明するのに臨床的な意義も大きい。またこのモデル動物を検討することは神経と免疫反応の相互作用を調べる有用な手段になると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] 計(4)件

(1). 西島大宣、近藤健二、山岨達也.

ラット後鼻神経切断モデルにおける鼻粘膜の組織学的変化

日本鼻科学会総会・学術講演会

2013年09月28日

福井フェニックスプラザ(福井)

(2). Hironobu Nishijima, Kenji Kondo, Tatsuya Yamasoba.

Histological changes of nasal mucosa in a rat model of vidian neurectomy

Taiwan-Japan conference on otolaryngology head and neck surgery

2013年12月07日

International convention center (Taipei)

(3). 西島大宣、近藤健二、平野真希子、籠谷領二、菊田周、鈴川佳吾、山岨達也.

後鼻神経切断術ラットモデルにおける鼻汁量の変化とアレルギー性鼻炎の病態に及ぼす影響の解析

第53回日本鼻科学会総会・学術講演会

2014年09月25日~2014年09月27日

コングレコンベンションセンター(大阪)

(4). 西島大宣、近藤健二、平野真希子、菊

田周、上羽瑠美、籠谷領二、岩村均、安原一夫、山岨達也。

後鼻神経切断術がアレルギー性鼻炎モデルラットの症状に及ぼす影響

第 116 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会

2015 年 05 月 20 日～2015 年 05 月 23 日

東京国際フォーラム（東京）

6 . 研究組織

(1)研究代表者

西島 大宣 (Nishijima Hironobu)

東京大学 保健・健康推進本部 助教

研究者番号：50704938