

平成 22 年 4 月 5 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19791204

研究課題名（和文）外傷性嗅覚障害に対する嗅覚再生治療のための基礎研究

研究課題名（英文） Basic science research for regenerative treatment of olfactory dysfunction by head injury

研究代表者

小林 正佳 (Masayoshi Kobayashi)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80343218

研究成果の概要（和文）：

嗅神経切断後に篩板を自家筋膜片に置換すると、再生嗅神経が移植筋膜片を貫通して再生しているのを確認した。嗅神経の再生は篩板周囲の局所傷害の程度に依存し、傷害が軽度だと炎症も軽度で神経再生が良好となり、傷害が高度であると局所炎症も高度で神経再生が不良となることがわかった。ステロイド薬による消炎治療を同時に行うと、高度傷害群でも炎症が軽度となり神経再生も良好となった。

研究成果の概要（英文）：

The present study was designed to investigate if replacing the cribriform plate with fascia can facilitate olfactory nerve recovery after olfactory nerve transection. Areas of injury-associated tissue were significantly smaller in the mild injury model, and at 42 days the regenerated nerves had reestablished connections to the glomerular layer of the bulb. With severe injury, there were larger areas of injury-associated tissue, more astrocytes and macrophages, and a decrease in regenerated nerve fibers. When dexamethasone (DXM) was injected after severe injury, there was a significant reduction in injury-associated tissue, better nerve recovery and fewer astrocytes and macrophages. These results demonstrate that recovery in the olfactory system varies with the severity of injury, and that DXM treatment may have therapeutic value by reducing injury-associated tissue and improving recovery outcome.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 2,900,000 | 0 | 2,900,000 |
| 2008年度 | 300,000 | 90,000 | 390,000 |
| 2009年度 | 300,000 | 90,000 | 390,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,500,000 | 180,000 | 3,680,000 |

研究分野：鼻科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉頭科学

キーワード：嗅覚、再生、外傷、マウス、神経

1. 研究開始当初の背景

近年、生活の質の向上に伴い、嗅覚障害の治療を求めて耳鼻咽喉科を受診する患者数が増加している。元来、脳神経系組織は再生、機能回復が困難と考えられてきたが、嗅神経は比較的強い再生力を有していることが知られている。しかし、実際の診療においては、慢性副鼻腔炎などの炎症性疾患を原因とする嗅覚障害の予後は良い一方で、頭部外傷などの末梢神経性嗅覚障害の予後は回復率約30%と不良である。

頭部外傷による嗅覚障害は、篩板レベルでの嗅神経切断・過伸展が原因と考えられている。障害された嗅神経の再生予後を左右するものとして、篩板レベルに形成される癒痕組織があり、これが嗅粘膜から再生してくる嗅神経の軸索が嗅球に再到達するのを物理的に妨げると考えられる。

2. 研究の目的

今回の研究は、嗅神経切断後に篩板を自家筋膜片に置換すると、再生嗅神経の嗅球到達、嗅球ニューロンとのシナプス形成がより効率的に成され、嗅覚回復に寄与することを、哺乳動物を用いて実験的に検証する目的で施行した。

3. 研究の方法

癒痕化した篩板を自家筋膜片で置換することにより、嗅神経-嗅球の神経路が再生するのを組織学的、生化学的に検証し、さらにこの置換による再生促進に寄与する因子を探索する。また電気生理学的、実験行動学的検証により、この癒痕化した篩板の置換がより効果的に嗅覚機能の回復を招来することを明らかにする。遺伝子組み換えマウスであるOMP-tau-lacZマウスをペントバルビタールで麻酔し、マウスの前頭骨と鼻骨を削開して嗅球と鼻内の嗅粘膜を明視下におく。テフロンで作製した柔軟な神経切断カッターを左側の篩板と嗅球の間に挿入して嗅神経を切断する。右側は切断せず、コントロールとする。篩板を切除し、その欠損部に同一個体から採取した側頭筋膜片を挿入し、閉頭した。術後5日目、14日目、42日目でマウスを生理食塩水とホルマリンで環流固定し、頭蓋を摘出し、脱灰処理した後、スライス切片標本作製し、X-gal染色により可視化した嗅神経が再生して嗅球へ到達するかを組織学的に検証した。

4. 研究成果

嗅神経を切断直後に筋膜片を移植した場

合、嗅神経が移植筋膜片を貫通して再生しているのを確認した。嗅神経の再生は篩板周囲の局所傷害の程度に依存し、傷害が軽度だと炎症が軽度でグリア癒痕形成も軽度で、神経再生が良好であった。一方、傷害が高度であると局所炎症も高度でグリア癒痕形成が高度で、神経再生が不良となることがわかった。

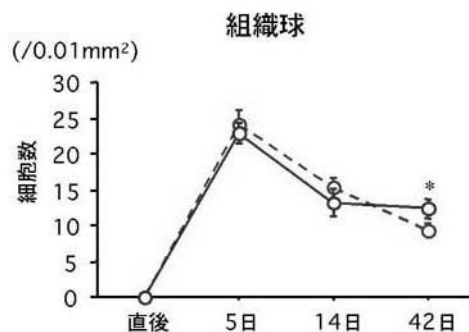
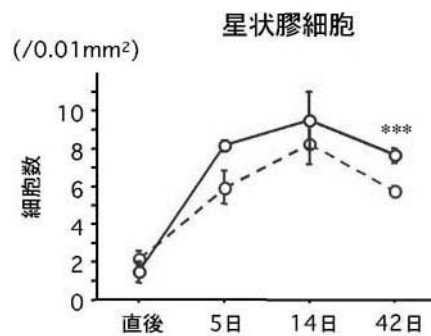
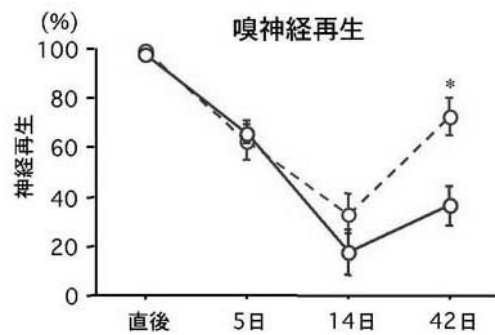
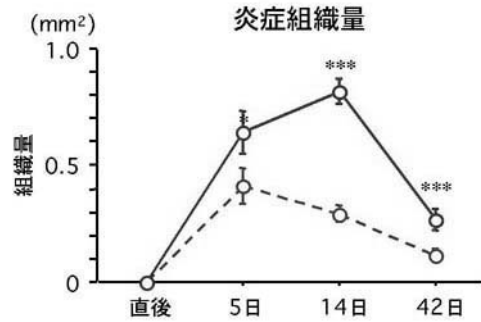


図1 軽傷群（点線）と重症群（実線）の比較。* $p < 0.05$, *** $p < 0.005$.

次に、ステロイド薬による消炎治療を同時に行うと、高度傷害群でも炎症が軽度となり神経再生も良好となった。

以上の結果から、外傷性嗅覚障害の予後は局所傷害度に依存し、この炎症のコントロールが予後を左右する因子であると考えられた。現在のところ、頭部外傷受傷後の急性期にステロイド薬を投与することは頭部外傷治療のガイドラインに含まれていないが、今後、外傷性嗅覚障害の予後の向上を図るためには、実際の臨床現場で外傷急性期のステロイド薬投与により嗅覚障害発生率が低下するかどうかを検討することが望まれる。

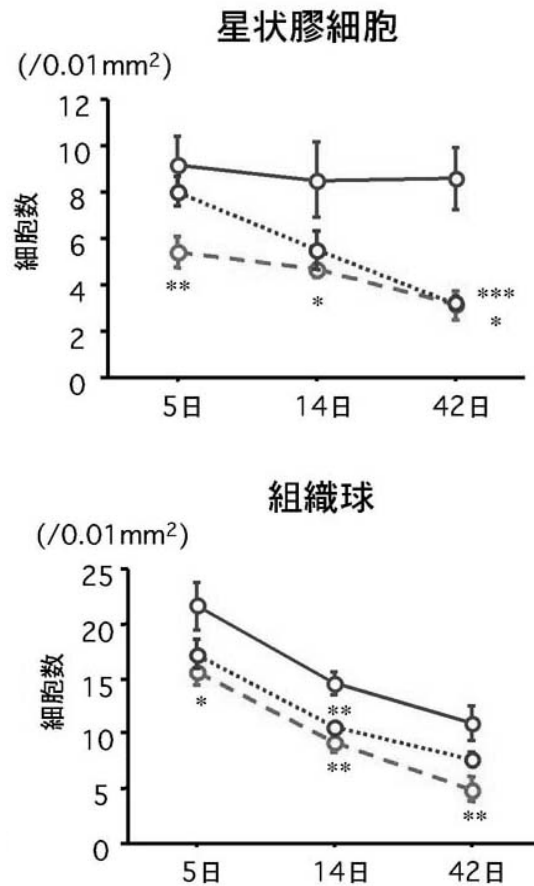
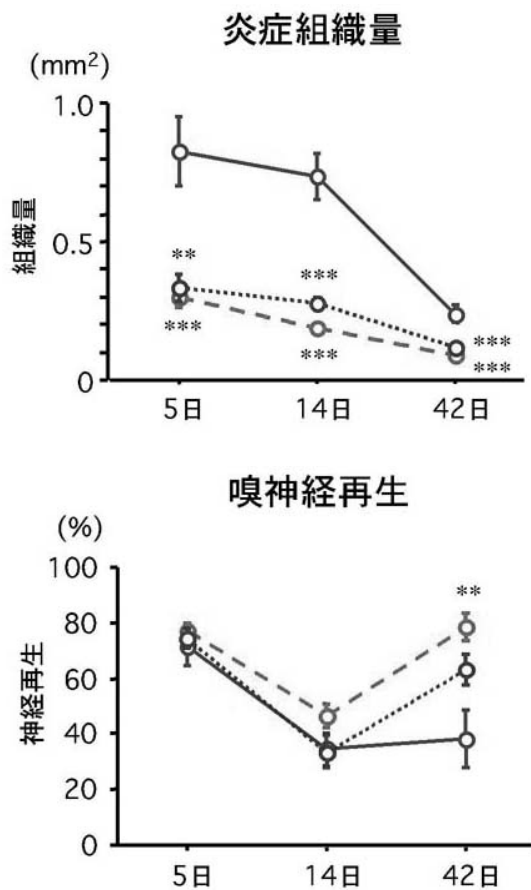


図2 ステロイド薬（デキサメサゾン）の効果。コントロール群（生食、実線）、低用量ステロイド薬（デキサメサゾン 0.2 mg/kg/day × 5 days）投与群（短点線）、高用量ステロイド薬（デキサメサゾン 0.4 mg/kg/day × 5 days）投与群（長点線）。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.005$.

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）

〔雑誌論文〕（計6件）

① 小林正佳：嗅覚障害の治療. MB ENT 117: 51-56, 2010. 査読なし

② 小林正佳：嗅覚研究の臨床医学応用. におい・かおり環境学会誌 41: 100-109, 2010. 査読なし

③ Masayoshi Kobayashi, Richard M. Costanzo. Olfactory nerve recovery following mild and severe injury and the

efficacy of dexamethasone treatment. *Chemical Senses* 34: 573–580, 2009. 査読あり

④小林正佳：総説特集 I：嗅覚臨床研究の進歩-6：外傷性嗅覚障害の予後改善のための研究. *日本味と匂学会誌* 16: 31-37, 2009. 査読なし

⑤小林正佳：外傷性嗅覚障害の予後因子と予後改善のための基礎研究. *日本鼻科学会誌* 48: 85-87, 2009. 査読なし

⑥小林正佳：外傷性嗅覚障害. *JOHNS* 25: 1343-1349, 2009. 査読なし

〔学会発表〕(計2件)

①小林正佳. 外傷性嗅覚障害の予後因子と予後改善のための基礎研究. *日本鼻科学会* 2008年9月29日 名古屋市

②小林正佳. 外傷性嗅覚障害の予後改善のための基礎研究. *日本味と匂学会* 2008年9月19日 富山市

6. 研究組織

(1)研究代表者

小林正佳 (Masayoshi Kobayashi)
三重大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：80343218

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：