

新しく生まれた嗅細胞の生死は特定の時期に匂い入力をうけるかどうかで決まる
-匂い刺激で嗅覚障害の改善が期待-

1. 発表者

東京大学大学院医学系研究科 教授、医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科 教授・科長
山嵜 達也（やまそば たつや）

東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科 助教
菊田 周（きくた しゅう）

2. 発表のポイント

◆どのような成果を出したのか

新しく生まれた嗅細胞は匂い入力をうけないと、既存の神経回路に組み込まれずに細胞死に陥る。

◆新規性（何が新しいのか）

匂い入力が新生嗅細胞の生死を決める「臨界期」が嗅細胞に存在する。

◆社会的意義／将来の展望

嗅覚障害患者に対して特定の時期に匂い刺激を与える匂いリハビリテーションの臨床応用が期待される。

3. 発表概要

匂い情報を脳に伝える嗅細胞は、大人になっても新しく生まれ変わります。しかし、新しく生まれた嗅細胞がどのようなメカニズムで、既存の神経回路に組み込まれるのかは明らかになっていませんでした。東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科 教授 山嵜達也、助教 菊田周らは、新しく生まれた嗅細胞は匂い入力をうけないと、既存の神経回路に組み込まれずに細胞死に陥ることを見つけました。さらに新生した嗅細胞の生死が、神経細胞が生まれてから7～14日目に匂い入力をうけるかどうかによって決められていることを発見しました。今回の研究によって、匂い入力が新生嗅細胞の生死を決める「臨界期」が嗅細胞に存在することが判明しました。嗅覚障害に対する確立された治療法はこれまで存在していませんが、今回の発見によって、嗅覚障害患者に対して特定の時期に匂い刺激をいれる匂いリハビリテーションの開発が期待されます。本研究成果は、2015年2月11日（米国東部標準時間）に米国神経科学学会誌「ジャーナルオブニューロサイエンス」のオンライン速報版で公開されます。

4. 研究の背景

風邪をひいたり鼻炎になると、時としてにおいを感じにくくなることを私たちは日常的に経験します。これは鼻の奥にある嗅上皮と呼ばれる場所に密集して存在する嗅細胞が障害を受けることがその一因と考えられています。嗅上皮では毎日古くなった嗅細胞が死んでいき、その代わりに新しい嗅細胞が次々に生まれます。したがって、既存の古い細胞が失われても新しい細胞が失われた細胞の機能を補えば、嗅覚が一時的に失われてもいずれ元に戻ることが期待されます（図 1）。しかし、新生した嗅細胞が既存の神経回路にどのように組み込まれ、嗅覚機能の回復に寄与しているのかは明らかになっていませんでした。私たちは、嗅覚障害の病態生理を理解し、治療法の開発に結び付けるには、この絶えず生まれ続ける新生嗅細胞に注目し、その成熟過程に匂い入力がどのように関わるのかを明らかにすることが必要であると考えました。

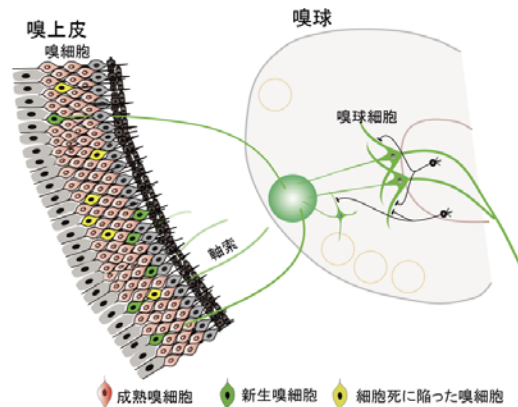


図1 終生にわたり巧妙に維持される嗅上皮の恒常性
匂い情報は最初に嗅細胞で受け取られた後、脳（嗅球細胞）に伝達される。
古い細胞（黄色）が細胞死に陥っても、新生した嗅細胞（緑）が失われた嗅細胞の機能を補えば、匂い情報は安定して脳に伝達される。

5. 研究内容

(1) 新生した嗅細胞は、匂い入力に依存して成熟する。

大人のマウスに嗅毒性物質を投与し、既存の古い嗅細胞をすべて除去しました。この手法によってその後生産される新しく生まれた嗅細胞のみに注目することができるようになりました。この新生嗅細胞が既存の神経回路へ組み込まれる過程において、匂い入力がどのように関わるのかを観察しました。

嗅上皮から古い既存の細胞が除去されると、28 日後には嗅上皮は新しく生まれた嗅細胞で完全に置換されるのが観察されました（図 2）。しかし、片鼻を閉じ、におい入力が入らない状況では成熟嗅細胞数が、もう片方の鼻閉をしていない側の成熟嗅細胞数と比較して減少しているのが観察されました（図 2）。さらに、組織学的に観察された成熟嗅細胞数の減少は、神経活動の減少も伴っていることが分かりました。この結果は新生した未熟な嗅細胞

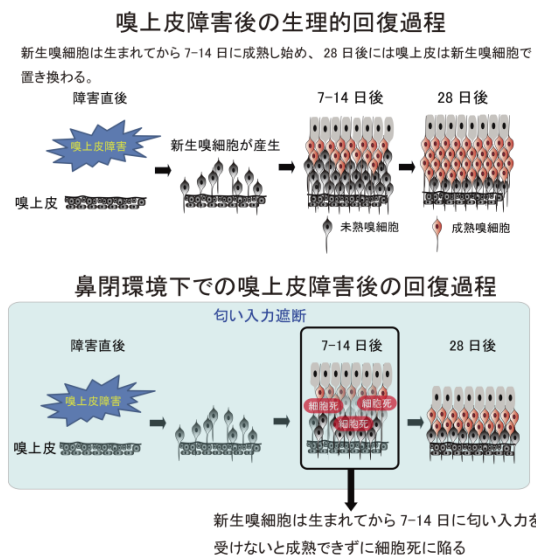


図 2 嗅上皮障害後の生理的回復過程と鼻閉環境下での回復過程

の減少は、神経活動の減少も伴っていることが分かりました。この結果は新生した未熟な嗅細胞

が成熟した嗅細胞に分化し、機能的に神経回路に組み込まれていくには匂い入力が必要であることを示唆しています。

(2) 適切な時期に匂い入力がないと、新生嗅細胞は成熟せずに細胞死に陥る。

新生した嗅細胞は匂い入力に依存して成熟しますが、特に生まれてから7~14日の間に匂い入力を受けることが重要であることが分かりました。7~14日の間に匂い入力を受けないと、未熟な嗅細胞が成熟せずに細胞死に陥っていました(図2)。さらに、未熟な細胞が多く死ぬ7~14日の時期に、細胞死を抑制する薬剤を投与すると嗅上皮の再生が逆に促進されることを見出しました。このことから、匂い入力新生嗅細胞の生死を決める「臨界期」が嗅細胞に存在することが判明しました。さらに、この「臨界期」は、新生した嗅細胞が、ちょうど既存の神経回路とシナプスを形成する時期に一致していました。以上から、嗅上皮の新生嗅細胞は既存の神経回路とシナプスを形成する時期に匂い入力があるかないかによって、その生死が決定されていると考えられます。

今回、嗅上皮障害後の再生過程に匂い入力極めて重要な役割を果たしていることが明らかになりました。今後、嗅覚障害患者に対して、適切な時期に匂い刺激を与えることで嗅上皮再生を促進させる匂いリハビリテーションの臨床応用が期待されます。

6. 発表雑誌

雑誌名 : The Journal of Neuroscience (米国東部標準時間 2月11日オンライン版)

論文タイトル : Sensory Deprivation Disrupts Homeostatic Regeneration of Newly Generated Olfactory Sensory Neurons after Injury in Adult Mice

著者 : Shu Kikuta *, Takashi Sakamoto, Shin Nagayama, Kaori Kanaya, Makoto Kinoshita, Kenji Kondo, Koichi Tsunoda, Kensaku Mori, and Tatsuya Yamasoba

7. 注意事項

日本時間 2月12日(木) 午前7時(米国東部標準時間 2月11日(水) 午後5時) 以前の公表は禁じられています。

8. 問い合わせ先

<本件に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科

助教 菊田 周

電話 : 03-5800-8665 FAX : 03-5800-8665

E-mail : sh-kiku@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科

東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・聴覚音声外科

教授 山嵜 達也

電話：03-5800-8665 FAX：03-5800-8665

E-mail：tyamasoba-tky@umin.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

9. 用語の説明

〔臨界期〕

成体にある刺激が与えられたときに、その効果が最も現れる時期をいう。神経科学の分野では、視覚野の眼優位性の形成における臨界期が有名である。言語、スポーツなどの修得には、幼児期のトレーニングが重要と考えられているが、これも広義の臨界期の例と言える。