

匂いを感じる細胞の生死を決めるのは特定時期の匂い刺激

「嗅細胞（きゅうさいぼう）」は、匂いを感じるときにはたらく鼻の奥にある細胞です。嗅細胞は古くなると死にますが、代わりに日々新しい細胞も生まれます。生まれたばかりの未熟な嗅細胞は機能しませんが、成熟すると神経回路とつながり、匂いの情報を脳へ伝達するためにはたります。この度、新しく生まれた嗅細胞が成熟できるかどうかは特定の時期に匂い刺激を受けるかどうかで決まることを、耳鼻咽喉科・聴覚音声外科の研究チームが明らかにしました。嗅覚障害者のための匂いリハビリテーションの臨床応用につながる可能性が期待されます。

！1！ 日々生まれ変わる嗅細胞の成熟過程に着目

人の体は様々な種類の細胞からできています。細胞は種類によって異なるはたらきを持っています。匂

いを感じるときは鼻の奥にある嗅上皮（きゅうじょうひ）と呼ばれる場所に密集した嗅細胞がはたらきます。嗅細胞は神経細胞とつながっており、嗅細胞が受け取った匂いの情報は神経回路を伝わって脳に伝えられ、これによって人は匂いを感じます。私たちは風邪をひいたり鼻炎になったりすると、時として匂いを感じにくくなることを日常的に経験します。これは嗅細胞が障害を受けることが一つの原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。そのため、もともとあった古い細胞が失われても新しい細胞がその機能を補えば、嗅覚が一時的に失われてもいずれ元に戻ることを期待されます。しかし、新しく生まれた嗅細胞が成熟していく過程でどのように既存の神経回路に組み込まれ、嗅覚の回復に関わっていくのかは、これまで分かっていませんでした。これを明らかにすれば、嗅覚障害の治療法の開発に結びつけることができるかもしれません。そこで、耳鼻咽喉科・聴覚音声外科教授の山嵜達也医師、同科助教の菊田周医師は、この絶えず生まれ続ける新生嗅細胞が成熟する過程を調べることにしました。

！2！ 未熟な新生嗅細胞が成熟するには匂い刺激が必要

研究はマウスを用いて行いました。まず、嗅細胞にとって毒性である物質を大人のマウスに投与し、既存の嗅細胞を全て死滅させ除去しました。この手法により、その後新たに生まれる嗅細胞のみに注目することができるようになりました。そして、片方の鼻は匂いが入る状態にし、もう一方の鼻は閉じて匂いが入らないようにして、新たに生まれる嗅細胞が成熟して既存の神経回路へ組み込まれていく過程

で、匂い入力（匂いの刺激を受けること）がどのように関わるのかを観察しました。このマウスの古い嗅細胞が除去されてから28日後には新しく生まれた嗅細胞に完全に入れ替わりました。しかし、匂いが入らないように閉じた鼻のほうは、もう一方の閉じていない側の鼻に比べて成熟した嗅細胞の数が減っていました。さらに、鼻を閉じていた場合は、そうでない場合に比べて神経の活動も少なくなっていることが確認されました。この結果は、新しく生まれた未熟な嗅細胞が、成熟して嗅細胞としての機能を持つようになり既存の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しています。

！3！ 新生嗅細胞の生死は特定時期の匂い刺激の有無で決まる

新しく生まれた嗅細胞は匂い入力を受けた場合に成熟することが分かりましたが、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。このマウスの古い嗅細胞が全て除去され新しい細胞が生まれはじめると、新しく生まれた未熟な嗅細胞は7～14日後に成熟しはじめ、28日後には全て成熟した嗅細胞に入れ替わりました。しかし、成熟しはじめる7～14日の間に匂い入力を受けないと未熟な嗅細胞は成熟できずに死んでしまっていたのです。さらに、匂い入力を受けない場合でも7～14日の間に細胞が死ぬのを抑える薬剤を投与すると、嗅細胞が減らないことが分かりました。このことから、

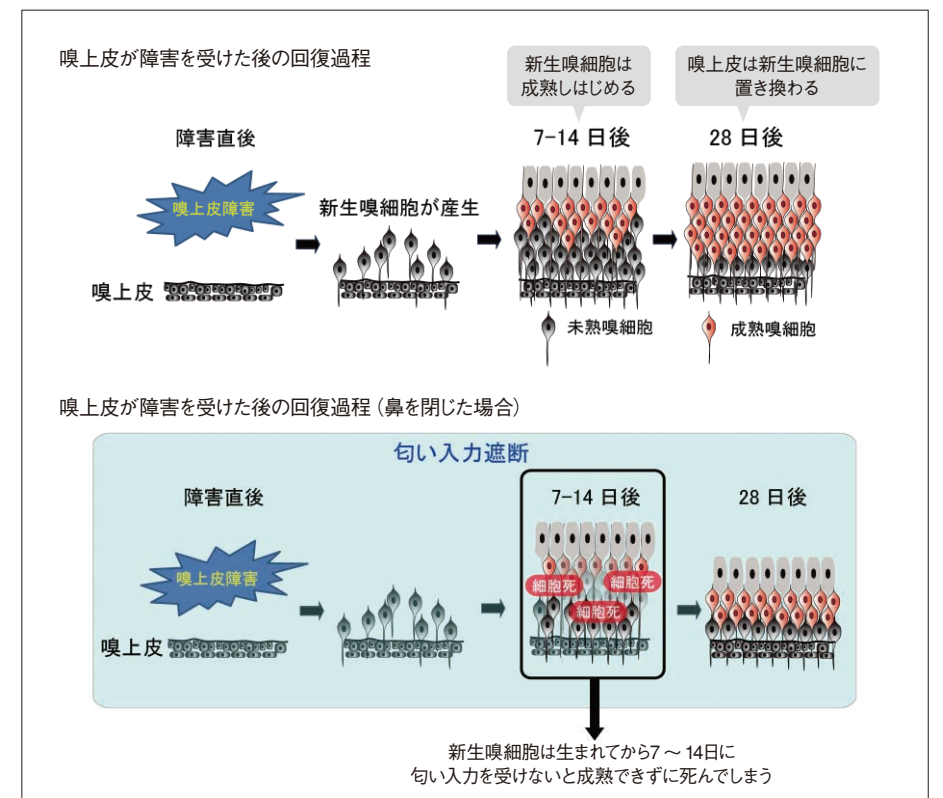


図2：嗅上皮が障害を受けた後の生理的回復過程と鼻を閉じた場合の回復過程

嗅細胞には、匂い入力の有無によって新しく生まれた細胞の生死が決まる「臨界期」が存在することが判明しました。この「臨界期」は新しく生まれた嗅細胞が、ちょうど既存の神経回路とシナプス（嗅細胞と神経回路をつなぐ部位）を形成する時期に一致していました。つまり、新しく生まれた嗅細胞は、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、その生死が決まるということです。

！4！ 嗅覚障害の治療法開発につながる可能性

今回の研究で、匂いを感じるときにはたらく嗅細胞が集まっている嗅上皮が、障害を受けた後に再生する過程において、匂い入力が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、適切な時期に匂い刺激を与えることで嗅覚障害者の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につながる可能性が期待されます。

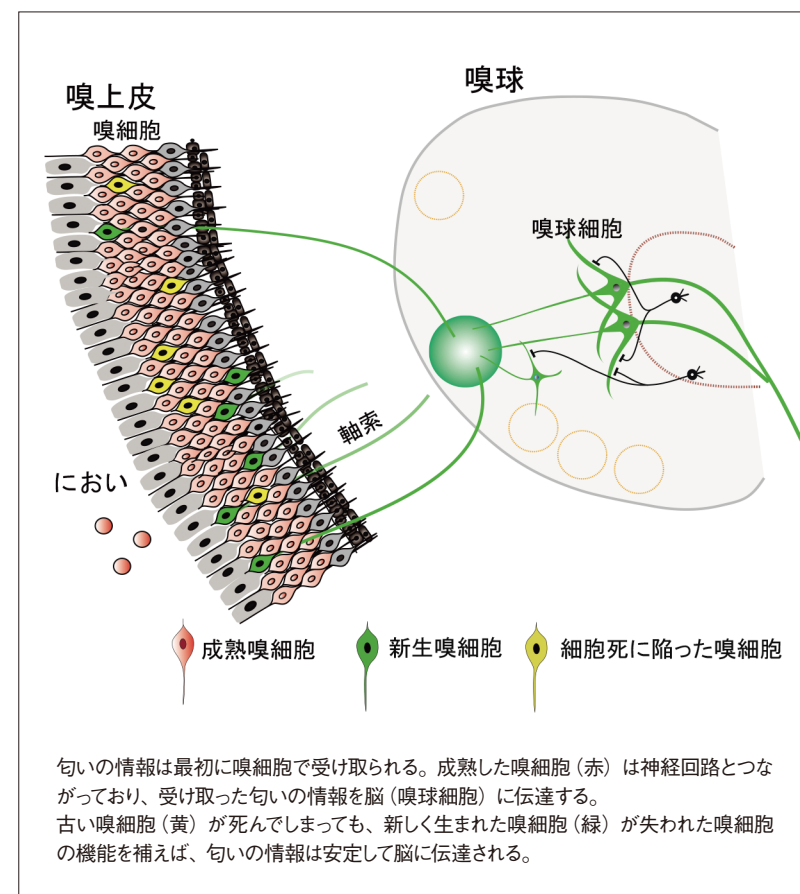


図1：終生にわたり巧みに維持される嗅上皮の恒常性