

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受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
山岨 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

- ◆匂いを感知する鼻の嗅細胞において、新しく生まれた嗅細胞は匂いの入力がないと、既存の神経回路に組み込まれずに細胞死に至ることをマウスにおいて発見しました。
- ◆嗅細胞には、匂いの入力の有無によって、新しく生まれた嗅細胞の生死が決まる「臨界期（注1）」が存在することが分かりました。
- ◆特定の時期に匂い刺激を嗅覚障害患者に与える、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。

3. 発表概要

匂いの情報を脳に伝える嗅細胞は、毎日古くなったものが死んでいくため、大人になっても新しく生まれ変わっています。この新しい嗅細胞が既存の神経回路にきちんと組み込まれるため、古いものが失われても私たちの嗅覚が失われることはありません。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てい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・聴覚音声外科の山岨達也教授、菊田周助教らは、新しく生まれた嗅細胞は匂い入力がないと、既存の神経回路に組み込まれずに細胞死に至ることをマウスにおいて見つけました。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日目に匂い入力があったか、なかった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、嗅細胞には、匂い入力の有無によって新生嗅細胞の生死が決まる「臨界期」が存在することを見出しました。

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、特定の時期に嗅覚障害患者に匂い刺激を与える、匂いリハビリテーションの開発につながると期待されます。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「Journal of Neuroscience(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、時として匂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を期待されます（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。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かどのように関わるのかを明らかにすることが必要です。

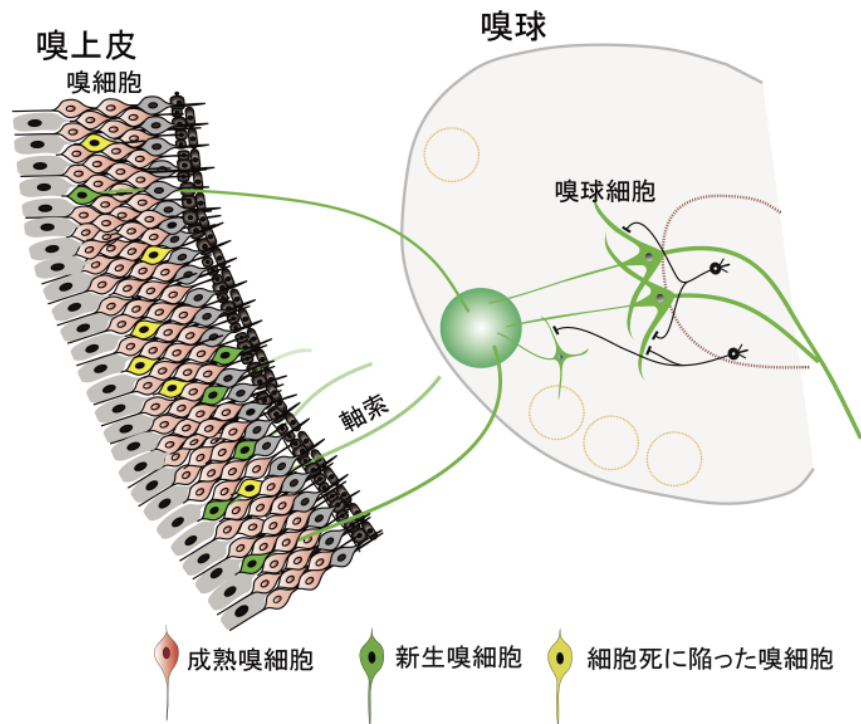


図1 終生にわたり巧妙に維持される嗅上皮の恒常性
匂い情報は最初に嗅細胞で受け取られた後、脳（嗅球細胞）に伝達される。
古い細胞（黄色）が細胞死に陥っても、新生した嗅細胞（緑）が失われた嗅細胞の機能を補えば、匂い情報は安定して脳に伝達される。

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に産生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。この新生した嗅細胞が既存の神経回路へ組み込まれる過程において、匂い入力がかどのように関

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ことが観察されました（図 2）。しかし、片鼻を閉じ、匂い入力が入らない状況では成熟した嗅細胞数が、もう片方の鼻を閉じていない側の成熟した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）。上述の観察結果に加えて、鼻を閉じていた場合はそうでない場合に比べて、神経活動の減少も確認されました。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。

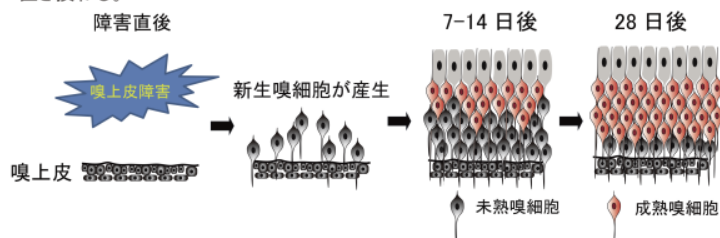
(2) 適切な時期に匂い入力がないと、新生嗅細胞は成熟せずに細胞死に至る。

新生した嗅細胞は匂い入力を受けた場合に成熟しますが、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していました（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細胞の数が回復することを見出しました。このことから、嗅細胞には、匂い入力の有無によって新生した嗅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。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（嗅細胞と神経細胞の接合部位）を形成する時期に一致していました。以上から、嗅上皮の新生し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、その生死が決定されていると説明できます。

今回、嗅上皮障害後の再生過程に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、適切な時期に嗅覚障害患者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につながる可能性が期待されます。

嗅上皮障害後の生理的回復過程

新生嗅細胞は生まれてから 7-14 日に成熟し始め、28 日後には嗅上皮は新生嗅細胞で置き換わる。



鼻閉環境下での嗅上皮障害後の回復過程

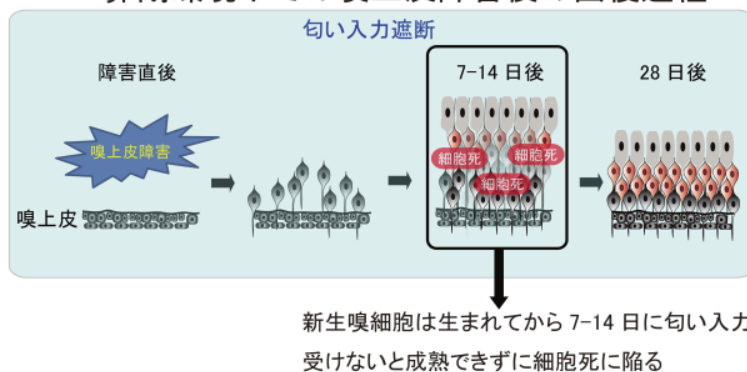


図 2 嗅上皮障害後の生理的回復過程と鼻閉環境下での回復過程

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

注1：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、スポーツなどの習得には、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。