

論文審査の結果の要旨

氏名 白須 未香

本論文は二章からなり、第一章で、フェロモン様の生理作用をもつ匂いのひとつであるムスクに着目し、その嗅覚受容メカニズムの解析を行った。第二章では、疾病にかかったときに体から放出される特徴的な匂いに着目して、疾患と関連する匂いについての研究を行った。

第一章では、様々な商品に実用化されているムスク系香料を感じる受容機構を解析した。ムスクは、その魅惑的な香気から化粧品業界で注目されてきたが、天然ムスクを採取することが困難であるため、これまでにその香気を模した多くの合成ムスク香料が開発されている。また、これまで、ムスク系香料の分子・細胞・神経回路レベルにおける認識機構についての研究はほとんど進んでいなかった。そこで、本章では、嗅神経細胞レベルから嗅覚中枢レベルまでの統合的な解析が可能なマウスを用いて、ムスク系香料の嗅覚受容メカニズムの解明を目指した。嗅神経細胞におけるムスク応答（末梢神経レベル）、新規手法を使った嗅球における *in vivo* ムスク応答（嗅覚一次中枢レベル）、ムスクに応答する脳領域と認知との関係（行動レベル）、これらの解析を通して、ムスクの受容機構がはじめて明らかになった。

第二章では、癌のなかでも浸潤性悪性癌、そして精神疾患のひとつである統合失調症に関連する体臭の匂い分析をおこなった。皮膚に浸潤し潰瘍を形成する進行癌の局所は、独特の悪臭を伴い、患者の **Q.O.L.** を著しく下げる要因のひとつとなっている。そこで、癌性悪臭の有効な消臭手段を講じるべく、匂い嗅ぎガスクロマトグラフ質量分析計を用いて悪臭原因物質の同定を試みたところ、いわゆる“たくあん臭”“強いたまねぎ臭”を呈するジメチルトリスルフィドであることがわかった。この匂いの発生源を特定することによって、癌患部からのジメチルトリスルフィドの発生を制御することができ、患者

の Q.O.L.を向上させることができると期待される。また、19 世紀後半の文献に、「精神科病棟には独特の匂いがある」という記述がみられるのを皮切りに“統合失調症と匂い”については複数の報告がある。匂い嗅ぎガスクロマトグラフ質量分析計を用いて、病棟臭の同定を試みたところ、ピラジン化合物が推定された。この病棟臭が実際に患者自身から分泌されているのかを調べるため呼気の香気成分分析を行ったところ、統合失調症患者の呼気から病棟臭が検出された。将来的に、本結果が、疾患による患者の代謝経路の変化、病態の解明、疾患に対する診断マーカーの開発につながると期待される。

本研究は、匂いを感知する側としての生体、そして逆に匂いを発する側としての生体、の二つの視点からの匂い研究である。このような嗅覚研究はいままでになかった極めて独創的なものであるという審査委員の評価であった。本審査における、論文提出者の口頭発表は、非常にわかりやすく、明快に研究成果が説明された。審査の質疑に対しても、論文提出者は適確に答えた。また、博士論文は、審査員全員の共通コメントとして、大変わかりやすく、理路整然と説得力ある形で書かれているという評価があった。一方、第一章ではムスクの受容体がまだ同定されていない、第二章では匂いの生成経路が明らかになっていないなど、興味深い課題が残されており、今後の進展が期待される。

なお、本論文の癌性悪臭の研究は、国立がんセンター東病院の長井俊治先生、落合淳志先生、林隆一先生との共同研究で、原著論文では共著者となっているが、全ての結果は、論文提出者がだしたものなので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。また、精神疾患に関連する匂いの同定は、都立精神医学総合研究所の糸川昌成博士の指導のもと松沢病院で採取され、長谷川香料株式会社天池正康氏の協力を得て論文提出者が分析したものである。第一章のムスクの研究は、すべて論文提出者がおこなったものである。

以上の結果、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。