

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 渡辺 健太

本研究は加齢に伴う嗅粘膜の組織学的な変化を明らかにするために、生後 10 日から 16 ヶ月に至る加齢モデルマウスを用い、嗅上皮の神経細胞およびその支持組織である **olfactory ensheathing cell (OEC)** や **Bowman 腺** の形態学的、細胞動態学的変化を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 加齢に伴う嗅上皮の変化の検討では、変性、菲薄化などの形態的变化が見られ、加齢とともに嗅上皮変性が進行することが示された。粘膜固有層の **Bowman 腺** も組織学的変性が生じ、嗅上皮変性の割合と相関することが示された。また、**BrdU** や **Musashi-1** の免疫染色性の低下が見られ、増殖能や幹細胞様能の減衰などの機能的変化に対応するものと考えられた。
2. 嗅神経の粘膜固有層における軸索の形態的变化を電子顕微鏡を用いて観察した。嗅神経軸索の密度は加齢とともに変化しないものの、軸索径に関しては生後 10 日から 3 ヶ月の間に減少することが明らかとなった。変性の強い老化マウスにおいても、残存した嗅神経軸索の微細構造は非変性動物と明らかな相違はみられなかった。
3. 嗅粘膜の粘膜固有層の嗅神経束内に存在する **OEC** の加齢による細胞動態の変化を観察した。**OEC** の細胞密度は生涯一定であるが、細胞増殖活性は生後まもなく著しく減少しその後低レベルで保たれることが明らかとなった。この細胞動態は他のグリア系細胞と異なり、**OEC** に特徴的であることが示された。また、その **BrdU labeling index** は他の細胞種より極めて低く、**OEC** が比較的安定した存在であることを示した。
4. 嗅覚系をはじめとする中枢神経系で重要な神経栄養因子と思われる **FGF-2** とその受容体 (**FGFR**) について粘膜固有層における加齢による発現の変化を検討し、**FGF-2** 陽性 **OEC** の割合や嗅神経軸索における **FGFR-2** および **FGFR-3** の発現は加齢とともに変化しないことを明らかにした。

以上、本論文はマウスにおいて、加齢に伴う内因性変化および環境因子による影響の結果として嗅上皮や嗅神経に形態学的、機能的な退行性変化が引き起こされ、粘膜下の **Bowman 腺** もそれに相関して変性することを明らかとした。一方で、**OEC** は生涯にわたる嗅神経の軸索延長や誘導に寄与すべく、比較的安定した存在であることも示した。こ

のように加齢過程における嗅粘膜の組織学的変化の全体像を解析したことは加齢による嗅覚の減衰の裏付けとなるだけでなく、加齢に伴う嗅覚障害の予防や治療、さらには神経幹細胞やOEC移植といった再生医療への臨床応用に向けての基礎的な知識として貢献できるものと期待され、学位の授与に値するものと考えられる。