

## 【別紙2】

### 審査の結果の要旨

氏名 鈴川 佳吾

本研究では嗅覚低下の原因と考えられている年齢変化が嗅神経上皮の恒常性維持過程に与える影響を明らかにするため、生理的状态マウスおよび嗅神経上皮傷害マウスモデルを用い、マウス嗅神経上皮の細胞動態の年齢に伴う変化について解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 10日齢から16カ月齢までのマウスを用い、生理的状态におけるマウス嗅神経上皮の細胞動態を年齢別に検討した。BrdUによるパルスラベル法を用いた解析より、年齢変化に伴い嗅上皮基底細胞の増殖は減少することが示された。さらに嗅上皮上でのアポトーシスも年齢に伴い減少することが示された。これらの年齢に伴う減少の程度は低年齢ほど顕著で、発達・成熟の過程での変化が大きいことが示された。
2. 一方、パルスラベル法に標識後初めて成熟した嗅神経細胞が出現する時期は各年齢とも同じラベル後7日であり、基底細胞の最終分裂から成熟嗅神経細胞への分化速度は年齢による影響を受けないことが示された。
3. 嗅上皮傷害後の再生過程に年齢変化が及ぼす影響を検討するため、嗅上皮傷害物質メチマゾールを用いたマウス嗅神経上皮傷害モデルを作成し、傷害後の再生過程における嗅神経上皮の細胞動態を年齢別に検討した。基底細胞の増殖、幼若嗅神経細胞の数は年齢変化に伴い減少することが示された。成熟嗅神経細胞の数は若年齢群でほぼ回復前の状態を回復可能であったが、16カ月齢マウスでは回復が不完全であり、傷害後の再生過程に及ぼす年齢変化の影響は成熟後の加齢過程における変化が大きいことが示された。
4. 基底細胞の増殖の絶対数は年齢によって低下するものの、同年齢の生理的状态のマウスの基底細胞の増殖と比較した際、基底細胞の増殖活性化の程度は年齢による減少を認めず、増殖可能な基底細胞の割合が年齢によって減少する可能性が示唆された。
5. 基底細胞の最終分裂から成熟嗅神経細胞に分化するまでの時間をBrdUを用いたパルスラベル法で検討したところ年齢に関わらず最短7日で、生理的状态マウスにおける分化速度と同様であることが示された。
6. 以上の結果より、ヒトにおける高齢者の嗅覚障害治療の治療・予防法の開発戦略として、基底細胞の分化促進より、主に傷害後の基底細胞の増殖を促す、または増殖可能な基底細胞の年齢に伴う減少を予防することが重要であると考えられた。

以上、本論文は現在まで断片的にしか検討されていなかったマウス嗅神経上皮の細胞動態に年齢変化が及ぼす影響を系統的に解析し、さらに今まで未知であった高齢マウスにおける傷害後の再生過程を解析し、主に基底細胞の増殖低下による傷害後の回復不全が高齢個体における嗅上皮の減少の原因であることを明らかにした。本研究は現在未開拓である高齢者における嗅覚障害の治療・予防法の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。