

|         |                |
|---------|----------------|
| 学位授与番号  | 医博甲第1124号      |
| 学位授与年月日 | 平成6年3月25日      |
| 氏名      | 塚谷才明           |
| 学位論文題目  | セロトニンの嗅覚機能への影響 |

|        |    |     |    |    |
|--------|----|-----|----|----|
| 論文審査委員 | 主査 | 教授  | 古川 | 侑  |
|        | 副査 | 教授  | 工藤 | 基  |
|        |    | 教授  | 加藤 | 聖  |
|        |    | 助教授 | 森泉 | 哲次 |

### 内容の要旨および審査の結果の要旨

嗅球におけるセロトニンの働きを調べるため、ラットで嗅球に投射するセロトニン線維を神経毒を用いて選択的に傷害し嗅覚に与える影響を実験行動学的、神経組織学的に検討した。ナラマイシンを用いて嗅覚条件づけ学習を行い正解率が100%になった後、脳幹の縫線核にある細胞体から嗅球へセロトニン線維が投射する途中の経路である内側前脳束にセロトニン神経毒である5,7-ジハイドロキシトリプタミン(5,7-dihydroxytryptamine, 5,7-DHT)を注入した。注入後3日、7日、14日、21日、28日にナラマイシンを用いて嗅覚行動実験をした後灌流固定し、嗅球はセロトニン、ドーパミンベータハイドロキシラーゼ(dopamine  $\beta$ -hydroxylase, DBH), タイロシンハイドロキシラーゼ(tyrosine hydroxylase, TH)に対する抗体を、嗅上皮はプロテインジーンプロダクト9.5(protein gene product 9.5, PGP9.5)に対する抗体を用いて免疫染色し観察した。5,7-DHT注入群は嗅球のセロトニン線維の障害の程度により完全障害群と不完全障害群に分類した。その結果、完全障害群は行動実験にて5,7-DHT注入直後の3日には嗅覚機能は正常であるが、注入後21~28日には無嗅覚の状態となることがわかった。組織学的検索では嗅球の大きさは縮小し、嗅神経線維層の消失と糸球体層、顆粒細胞層の萎縮が認められた。DBH陽性のノルアドレナリン線維には明らかな減少が認められず、嗅覚機能に与えた影響は小さいと思われた。TH陽性、DBH陰性のドーパミン細胞は一般に減少していたが、ノルアドレナリン線維と同様に嗅覚機能に直接影響を与えないものと思われた。完全障害群の嗅上皮は著明に萎縮し、PGP9.5陽性の嗅細胞は減少または完全に消失していた。不完全障害群では明らかな行動学的、形態的異常を認めなかった。以上の結果から、嗅球での長期にわたる著明なセロトニンの低下は一次感覚ニューロン(嗅細胞)の嗅上皮内の細胞体もしくは嗅球糸球体内の軸索終末のいずれかに変性をもたらし、著しい嗅覚機能低下をきたすことが明らかになった。脳内の特定の伝達物質の欠損によって嗅覚障害が起こるとい報告はなく、嗅覚障害の1つの新しいメカニズムを提起できるものと思われる。

以上本研究は、セロトニン神経毒によって誘発される実験的嗅覚障害において、行動学的並びに形態学的変化を詳細に明らかにしたものであり、嗅覚感覚器学に寄与する価値ある論文と評価された。