

審査の結果の要旨

氏名 岩村 均

本研究はマウス嗅神経上皮での細胞動態や遺伝子発現に及ぼすカロリー制限（CR）の効果の評価した。8週齢の雄性 C57BL/6 マウスに対して、対照食（104 kcal /週）又はカロリー制限ペレット（67 kcal /週）のいずれかを給餌し、対照群と比較して 36%カロリーが制限されるようにした。無損傷状態での嗅神経上皮の細胞構造と、メチマゾールで嗅上皮細胞を障害後の再生について対照群と CR 群で比較した。3 ヶ月時点で、嗅覚受容体ニューロン及び増殖性基底細胞の数は、対照群と比較して CR 群で有意に少なかった。増殖性基底細胞の数は、対照群と CR 群のいずれにおいてもメチマゾール誘発粘膜障害後に増加した。メチマゾール投与後 2 ヶ月時点の嗅神経上皮の回復は、対照群に比べて CR 群では回復が不完全であった。嗅粘膜での DNA マイクロアレイ及び定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応を用いた遺伝子発現解析を行った結果、2 種の炎症性サイトカイン（IL-6, CCL-1）、1 種のキナーゼ（Chil4）と Cfd（complement factor D）の計 4 種の発現が、CR 群で上昇した。CR は、一般的には組織の恒常性を維持し、様々な臓器の老化プロセスを抑制するのに有益な効果を示すが、嗅粘膜においては特に損傷を受けた場合に、嗅神経上皮の維持に CR が不利益となる可能性があった。

以上、本論文はマウス嗅神経上皮の恒常性維持における CR の効果において、CR は長期的に基底細胞の増殖や嗅覚受容体ニューロン（ORN）数を低下させ、化学的障害後の上皮再生を不完全にさせることを明らかにした。CR 時に炎症性サイトカイン発現上昇が嗅粘膜で誘導され、これが ORN 数の低下と基底細胞の増殖抑制に影響すると考えられた。一般的に他の多くの器官で CR は継続的な細胞分裂の生じない組織の維持に有益と考えられている。しかし今回の結果からは、嗅神経上皮などの機能維持のために継続的な細胞増殖が必要な臓器において CR が有害に働く可能性があることが示唆された。これは学位授与に値するものと考えられる。