

論文審査の要旨

報告番号	総研第 314 号	学位申請者	米満 亨
審査委員	主査	乾 明夫	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	亀山 正樹	副査 橋口 照人
	副査	垣花 泰之	副査 松永 明

TRPA1 detects environmental chemicals and induces avoidance behavior and arousal from sleep

(TRPA1 は環境化学物質を検知し、忌避行動を誘発し、睡眠から覚醒させる)

TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1) は主に感覚神経に存在し、刺激性の化学物質によって活性化され、痛みや行動抑制を引き起こすことが知られている。たとえば、皮膚に付着したホルマリンによる痛み、気道に侵入したタバコ煙による呼吸抑制、わさびで鼻にツンとくる感覚などに TRPA1 が関与している。今回、ホルマリンやワサビを嗅いだ時の鼻にツンとくる感覚は危険を知らせるセンサーとして機能しているという仮説を立て、野生型マウス (WT) と TRPA1 欠損マウス (KO) とを用いた比較行動実験ならびに神経組織化学的検討を行った。

行動実験として、ホルマリン蒸気に対する忌避行動実験と睡眠状態からの覚醒促進実験を行い、WT と KO マウス群とで比較検討した。また神経組織化学的検討として、鼻腔内に神経線維トレーサーである DiI を投与後、三叉神経節を取り出し免疫組織染色を行い、さらにはホルマリン蒸気暴露による三叉神経脊髄路核での最初期遺伝子の一つである c-Fos の発現量を WT と KO マウス群とで比較検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) WT は TRPA1 を介してホルマリン蒸気を忌避する。
- 2) WT のホルマリン蒸気に対する忌避行動は濃度依存性に増強する。
- 3) WT のホルマリン蒸気に対する忌避行動は TRPA1 選択的アンタゴニストである AP18 の鼻腔内投与で抑制される。
- 4) WT は別の TRPA1 アゴニストであるアリルイソチオシアネートとアクロレインの蒸気に対しても TRPA1 を介して忌避する。
- 4) WT のホルマリン蒸気暴露による覚醒促進にも TRPA1 が重要である。
- 5) 鼻腔内に投与された DiI は三叉神経節に取り込まれ、その三叉神経節には TRPA1 が発現している。
- 6) WT はホルマリン蒸気暴露によって三叉神経脊髄路核尾側亜核の神経細胞が活性化される。

以上の結果から、WT は TRPA1 を介して環境化学物質を検知し、忌避行動を誘発し、睡眠から覚醒させることを証明した。またその経路として鼻腔内三叉神経が重要であることが示唆された。

本研究は環境侵害刺激に対して TRPA1 を介して積極的な回避行動を起こすことを初めて証明した。その経路として鼻腔内に注目し、TRPA1 選択的アンタゴニストの鼻腔内投与でその回避行動が抑制されること、さらには環境侵害刺激によって三叉神経脊髄路核尾側亜核が活性化されることを示したことは非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。