

## 嗅覚障害の基礎と臨床 —最近の話題—

近藤 健二

嗅覚はヒトにおいては異臭の察知など身体の安全に直結する感覚であると同時に、食事やワイン、花の香りの賞味など健康で幸福な生活を送るのに必要な感覚である。嗅覚は視覚や聴覚と比較して進化的に古い感覚系であり、解剖学的、機能的に記憶や情動との結びつきが強いことが知られている。また、多くの遺伝子が関与する感覚のため進化による変化が速く、例えばイルカやクジラなどの水棲哺乳類では聴覚の高度な発達とトレードオフで嗅覚が退化していること、霊長類では視力の発達とともに嗅覚が退化していることなどが知られている。

嗅覚は化学感覚であり、数十万ともいわれるにおい物質をヒトでは400種類の嗅覚受容体の組み合わせで認識する。鼻腔に進入したにおい物質は嗅粘液中に溶解し、一部代謝酵素による修飾を受けたのち、嗅神経細胞に発現する嗅覚受容体に結合する。嗅神経上皮は気道上皮であると同時に中枢神経系の一部であり、いわば体外に露出している脳であるが、神経細胞の新陳代謝が恒常的に行われており、感覚上皮の中で特異的な性質を有している。

嗅覚障害は大別するとにおい物質の受容体への伝達障害である気導性嗅覚障害と嗅神経上皮・嗅覚伝導路の障害による神経性嗅覚障害に分かれる。気導性嗅覚障害は、鼻道の狭窄・閉塞により嗅粘膜まで匂い分子が到達しないために生じる。気導性嗅覚障害の主たる原因は慢性的な鼻副鼻腔炎であり、嗅細胞自体が傷害を受けていない場合には、嗅粘膜への気流を確保すれば嗅覚も回復することが多い。この点に鑑み我々はCT画像をもとに鼻腔3次元モデルを構築し、Computational Fluid Dynamics (CFD) を用いて嗅裂の気流解析を行い、気導性嗅覚障害の病態生理と治療に関する検討を行った。嗅裂気流の確保には嗅裂の前後の開きの状態が重要であり、鼻内内視鏡手術の篩骨洞開放の際に鼻道を十分開放すること、つまり吸気における嗅裂気流の出口、呼気における入口を十分確保することが、嗅裂への気流量を増加させ、術後の嗅覚改善に寄与する可能性が示唆された。

2020年に全世界に拡大した新型コロナウイルス感染症では初期症状として発熱、倦怠感、咽頭痛、鼻汁、咳、痰などの上気道炎症状に加えて嗅覚障害が高率に生じることが感染拡大が早期に起こったヨーロッパから報告された。ヒトと同様に新型コロナウイルスに感染するハムスターを用いた動物モデルの嗅粘膜の解析により、感染後3日で嗅神経上皮の広範な剥脱が見られ、その後再生するが一部の嗅粘膜領域では組織障害が完全には回復しないことが示されている。さらに、嗅球や海馬など広範囲の嗅覚関連の脳組織に炎症が惹起されることも示されており、これが長期間続く新型コロナ感染症の後遺症であるブレインフォグの一因であるかもしれない。

実験動物を用いた嗅覚受容機構の研究と比較して、ヒトの嗅覚受容の分子メカニズムにはまだ不明な点が多く、これが臨床嗅覚医学の進歩を妨げている一つの要因と考えられる。当科ではヒトの嗅粘液中の蛋白の網羅的解析を行い、疎水性分子の輸送に関わるとされるリポカリンタンパクの1つであるリポカリン15 (LCN15) が嗅粘液特異的に多量に含まれていることを見出した。手術検体の嗅裂粘膜の抗LCN15抗体免疫染色を行い、LCN15はボウマン腺で産生されていることが示された。嗅裂粘膜における嗅神経細胞の分布とLCN15の分布には正の相関がみられ、加齢に伴って嗅粘液中のLCN15濃度は低下していた。またヒトの嗅粘液、呼吸粘液はチオールメチル化、アルデヒドの還元、エステルの加水分解など匂い分子の代謝機能を持つことを見出し、リアルタイム質量分析を用いてこの反応が生体で極めて短時間に起こり、においの認知に影響を与えることを確認した。本代謝機能は呼吸粘液に比べて嗅粘液で有意に高く、一方特発性嗅覚障害患者では嗅覚正常者と比べて代謝能が低下していた。このような嗅粘液中の解析を進めることで、嗅覚受容の全体像が明らかとなり、また非侵襲的に採取が可能という嗅粘液中の利点を生かして新規検査法や治療法につながる情報が得られるのではないかと考えている。