

# 論 文 要 旨

Sox2 in the adult rat sensory nervous system  
(感覚神経を構成する各細胞における Sox2)

関西医科大学解剖学第一講座  
(指導：山田久夫教授)

小池 太郎

【背景】 Sox2 は Sox (SRY (sex-determining region Y) -box) ファミリーに属する転写因子であり、細胞分化や細胞周期の調節に関与する。特に中枢神経系では発生時期から成獣までの神経幹細胞に発現しており、細胞分裂の促進と分化の抑制に働いていることが知られている。末梢神経系でも脊髄神経節細胞 (DRG ニューロン) やシュワン細胞の分化を調節すること考えられている。しかし、正常成獣動物の末梢神経系における Sox2 含有細胞については明らかにされていない。本研究では成獣ラットの末梢感覚神経系における Sox2 について組織化学的手法を主に用いて明らかにした。

【方法】 Wistar ラット、雄、8 週齢をホルムアルデヒド系緩衝液で灌流固定した後、腰髄の脊髄神経節、坐骨神経 (大腿部)、足底の肉球皮膚、耳介皮膚を摘出し、凍結切片を作成した。組織は浮遊法にて扱い、各種抗体を用いて免疫組織化学を施した後、共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。一部の組織は DAB 染色の後、エポキシ樹脂に包埋し、準超薄切ののち、通常の光学顕微鏡にて観察した。各部位における Sox2 mRNA の存在を確認するため、RT-PCR 法もおこなった。なお、抗体の特異性は Sox2 ペプチドによる抗体中和実験などで確認している。

【結果】 DRG ニューロンの細胞体を被うグリア細胞、すなわちサテライト細胞は、全て Sox2 強陽性であった。大型 DRG ニューロンの突起は髄鞘に被われることが知られているが、突起起始部は髄鞘を有さない無髄グリア細胞に被われていた。この無髄グリア細胞も Sox2 陽性であった。(この無髄グリア細胞は 1960 年の論文にサテライト細胞の一種として記載されているが、その後、どの論文にも記載や引用はされていない。) DRG ニューロンは Sox2 陰性であった。坐骨神経では p75 陽性細胞の核に非常に弱いシグナルの Sox2 免疫陽性反応を認めた。この細胞を同定するため、p75 を DAB 染色した後、準超薄切片を作成したところ、この細胞は細胞質に直径約 1 $\mu$ m の孔を多数有していたことから、無髄シュワン細胞であることが判明した。有髄シュワン細胞は Sox2 陰性であった。感覚受容器は軸索終末とそれを被うターミナルシュワン細胞で構成される。肉球皮膚の真皮乳頭内には層板小体が存在する。これを構成するターミナルシュワン細胞は Sox2 陽性であった。耳介の毛包周囲を被う槍型終末のターミナルシュワン細胞も Sox2 陽性であったが、同様に毛包周囲を被う受容器であっても、円周状神経終末のターミナルシュワン細胞は Sox2 陰性であった。また、自由神経終末のターミナルシュワン細胞も Sox2 陰性であった。RT-PCR 法では全ての部位において Sox2 の mRNA の存在を確認した。次にサテライト細胞における Sox2 の役割を確かめるため、サテライト細胞の培養系を確立し、siRNA を用いた Sox2 ノックダウン実験をおこなった。ノックダウン 2 日目では、ノックダウン群において ErbB2 および ErbB3 受容体 mRNA の減少と、BrdU 陽性細胞率の増加を認めた。4 日目では TUNEL 陽性細胞率がノックダウン群で優位に増加していた。

【考察】 Sox2 mRNA の確認および抗体の特異性確認実験の結果から成獣末梢神経系のグリア細胞では Sox2 が発現していると考えられる。Sox2 は神経堤および DRG 原基を形成した後の未熟なグリア細胞に発現していること報告されている

が、今回の結果から、末梢神経系の特定のグリア細胞では成獣になっても Sox2 を発現し続けていることが明らかになった。また、神経幹細胞では Sox2 はアポトーシス阻害因子である Survivin の発現を直接促進することで生存を維持すると考えられているが、サテライト細胞では Sox2 は ErbB 受容体を介した細胞の生存維持に働くことが示唆された。さらにサテライト細胞において Sox2 は細胞の増殖を阻害するという幹細胞での Sox2 の機能とは逆の結果も得た。近年、神経幹細胞以外の細胞において Sox2 は細胞分裂の阻害や N-cadherin 局在の調節をおこなうなどの新たな役割が報告されている。つまり、Sox2 は細胞によって異なった役割を持つと考えられる。本研究の結果では、末梢神経系において Sox2 は様々な種類のグリア細胞に発現しており、細胞ごとに役割が異なる可能性が考えられる。