

論文名 : Autocrine-mediated Shh Signaling Pathway Regulates Inferior Alveolar Nerve  
Regeneration via Controlling Schwann Cells (要約)

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 山田友里恵

---

ここから記入

末梢神経は高い再生能を有するといわれているが、その詳細なメカニズムは明らかではない。Sonic Hedgehog (Shh) シグナルは、発生過程における神経形成で重要な役割を担うことが知られている。一方で生後の末梢神経再生での活性も報告されてはいるが、その詳細な機能は明らかにされていない。そこで、末梢神経再生における Shh シグナルの機能を検討した。

本実験には、7-9 週齢雄性の C57BL6 マウスならびに、Shh、Gli1 のプロモーターの下流に GFP がレポーターとして組み込まれているマウス(Shh-GFP マウス、Gli1-GFP マウス)を使用した。マウスの下歯槽神経を切断し、神経損傷モデルを作製した。組織学的観察ならびに免疫染色による各種分子の検索を行った。また、Shh シグナルのインヒビターである cyclopamine の投与により、Shh シグナル抑制の神経再生への影響を検索した。切断神経再生の確認には、Dil のオトガイ孔への投与による Dil トレーシングアッセイを併用した。さらにヒト Schwannoma 由来培養細胞を用いた *in vitro* アッセイを行った。

Shh シグナルのリガンドである Shh は、神経損傷後早期に、切断部中枢側断端と末梢側の切断神経で発現していた。Shh シグナル活性のマーカー転写因子である Gli1 も、Shh と同様の発現パターンを示した。Shh と Gli1 は、幼若シュワン細胞のマーカーである p75 と共染することが確認され、Shh も Gli1 との共染も認められた。cyclopamine による Shh シグナル抑制では、中枢側断端のシュワン細胞の数が増加し、再生軸索は異常走行を示した。末梢側では cyclopamine による Shh シグナルの抑制で、マクロファージ数の減少と、ミエリンタンパクの残存が認められた。

本研究結果より、Shh シグナルは末梢神経切断後、幼若シュワン細胞で活性化し、その活性はオートクラインで調節されていることが明らかとなった。シュワン細胞は、末梢神経再生に必要な不可欠な役割を担っていることが知られている。損傷神経末梢側では軸索の変性に伴いシュワン細胞がマクロファージを誘導し、そのマクロファージにより残存ミエリンが貪食される。本研究で認められた Shh シグナルの抑制によるマクロファージ数の減少とミエリンタンパクの残存は、Shh シグナルが、末梢側のシュワン細胞によるマクロファージ誘導に関与している可能性を示唆している。一方、切断神経中枢側では、Shh シグナル抑制による幼若シュワン細胞数の増加が認められ、Shh シグナルが中枢側では幼若シュワン細胞の増殖を制御していることが示された。中枢側断端のシュワン細胞の損傷後の脱分化・増殖は、神経再生に必須であると考えられている。しかし、今回の実験では、Shh シグナルの抑制により中枢側のシュワン細胞数が増加したものの、神経再生は障害されていた。これはすなわち損傷神経に

## 【別紙2】

おいては末梢側のミエリンの除去により、再生軸索の末梢方向への伸長が可能となることが推察される。したがって本研究で観察された Shh シグナル抑制による再生軸索の異常走行は、切断神経末梢側におけるマクロファージ数の減少と、それに伴うミエリンタンパクの残存によるものと考えられる。以上より、Shh シグナルが末梢神経再生に必須であり、切断部の中樞側断端と末梢側では異なる機能を有することが示された。本研究の成果は、神経再生に必要な分子機構の一部を明らかにし、さらに異常神経再生のメカニズムの解明に寄与するものと考えられる。