

No.	22-2101	
研究課題名	色素幹細胞自己複製メカニズム制御に基づく悪性黒色腫発症機序の解明	
研究代表者	並木 剛（東京医科歯科大学・准教授）	
研究組織	受入教員	西村 栄美（東京大学医科学研究所・教授）
	分担者	毛利 泰彰（老化再生生物学分野・助教）

申請者 (研究代表者)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

色素細胞特異的にNUAK2を発現させたトランスジェニックマウス (Dct-NUAK2) を作製し、色素幹細胞の増数と色素幹細胞特異的に発現する幹細胞自己複製関連遺伝子の発現の確認を進めている。Dct-NUAK2マウスの背部・尻尾にて検体採取を行い抗KIT抗体にて免染を施行し良好にメラノサイト系細胞を検出することができている (図1)。さらに抜毛を加えることで色素幹細胞およびその子孫細胞である活性化メラノサイトがどのような運命を辿るかの解析を進めている (図2、矢印:色素幹細胞、矢頭:活性化メラノサイト)。またPten floxマウスを交配することでNUAK2発現上昇にPten欠失を生じさせたマウスの作製を進めている。暫定的な結果ではあるが、現在のところNUAK2発現上昇にさらにPten欠失を加えることによりNUAK2発現上昇のみと比較して色素幹細胞および活性化メラノサイトがさらに増数する結果が得られている (図3)。このことからNUAK2発現上昇とPTEN欠失の双方がメラノサイト系細胞の増殖に重要と想定しているが、その仮説を有効に実証するため細胞実験系による検証を進めたいと考えている。現在、細胞実験系の確立を急いでいるが、培養メラノサイトにNUAK2を強制発現させることでメラノサイトの増殖が促進され (図4)、またメラノーマ細胞においてもNUAK2の強制発現で細胞増殖が増加し、NUAK2のノックダウンにて細胞増殖が抑制される結果が得られている (図5)。今後 (2023年度以降) PTEN欠失もしくはPI3K経路の阻害などの手法を用いることでマウスにて得られたPten欠失によるメラノサイト系細胞の細胞増殖への相乗効果につき細胞実験系においても検証を進める予定である。またマウスモデルに加えてこの細胞実験系を活用することで、NUAK2とPTENによる幹細胞増殖の制御メカニズムにつきさらに詳細な解析を進めたいと考えている。

