

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		マウス神経幹細胞ならびに膵管上皮細胞の恒常性維持 および発がんにおけるビタミンの役割		
新規・継続の別		新規		
研究代表者	所属	慶應義塾大学医学部形成外科学教室	35歳 以下○	40歳 以下○
	職名・氏名	特任講師・大西 伸幸		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・園下 将大		
概要 (100～150字程度)		申請者はこれまでにマウス神経幹細胞にビタミンEを添加することで増殖促進できることを見出している。幹細胞恒常性制御におけるビタミンの役割を明らかにし、細菌やウイルスの持続性感染に対する防御促進を狙う。		
研究目的 (300字程度)		ヒトと異なり、マウスは体内でビタミンCを合成できるが、ビタミンC合成律速酵素(Gulo)遺伝子ノックアウトマウスの大脳皮質では野生型マウスに比べて酸化ストレスが増加するとの報告がある(Brain Res, 2010)。また、ビタミンC/Eは感染がんの重要な発症要因である炎症を制御することも知られている(J Exp Clin Cancer Res, 2021)。本研究では、マウス正常神経幹細胞ならびに膵管上皮細胞の恒常性維持に貢献する分子機序についてビタミンに注目し、恒常性破綻による発がんにおける各種ビタミンの役割を明らかにすることを目的とする。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		ヒトの病態や幹細胞機能を理解するためにマウス個体・細胞モデルがこれまでに多く開発されてきたが、ビタミンCを合成できるマウスとヒトとは活性酸素レベルの調節機構は異なることが予想される。本研究では、マウス神経幹細胞におけるビタミンCの役割について詳細に解析するために、ビタミンC合成律速酵素であるGulo遺伝子のノックダウン/ノックアウト細胞の樹立を進めている。piggyBacシステムを用いたノックダウン細胞の樹立に難航しており、レンチウイルス感染を用いた実験系も準備中である。ノックアウト細胞樹立には東京大学の濡木教授らが開発したゲノム編集活性増強型 enAsCas12f-sgRNA を大腸菌発現系で準備中である。また、Guloタンパク質機能解析を目的にAlphaScreenを用いたGulo結合タンパク質の探索を行い、候補分子群を得ることが		

	<p>できた。今後、smBiT/LgBiT システムを用いた細胞内でのタンパク質間相互作用確認を行う予定である。<i>Gulo</i> 遺伝子ノックダウン/ノックアウト細胞を用いた表現型解析、<i>Gulo</i>-結合タンパク質の機能解析を行うことで、マウス神経幹細胞の機能調節や恒常性維持・破綻におけるビタミンCの役割を明らかにしたいと考えている。また、申請者はこれまでに強力な抗酸化作用を持つビタミンE添加がマウス神経幹細胞の増殖を促進することを見出していることから、ビタミンE輸送酵素 <i>Ttpa</i> についても同様に解析を進め、マウス神経幹細胞におけるビタミンEの役割についても並行して解析を行う予定である。</p>
成果	<p>【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</p> <p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF入力のこと</p> <p>【新聞報道】</p> <p>【学位取得者】 学部名・学年（または職位）・氏名を入力のこと</p>