

Aktの新規抑制因子をコードするPHLDA3遺伝子は 神経内分泌腫瘍のがん抑制遺伝子である

国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野
大木 理恵子

1. はじめに

多くのがんにおいて、がん遺伝子Aktが異常に活性化している事が知られており、Akt活性化はがん化を強く促進する要因の一つであると考えられている。我々は、これまで機能未知であったPHLDA3遺伝子が、新規Akt抑制因子をコードする事を明らかにした。増殖因子からのシグナルが伝わると、PI3キナーゼは細胞膜表面にあるイノシトールリン脂質PIP2をPIP3に変換する。PIP3が産生されると、Aktは細胞膜に移行しPIP3と結合する。Aktは通常は不活性な状態にあるが、PIP3に結合後、活性化して、様々なタンパク質をリン酸化し、細胞の増殖などを促す生存シグナルを発する。一方、PHLDA3は、がん抑制遺伝子p53の標的遺伝子であり、細胞ストレス時に発現が誘導される。PHLDA3は、Aktのドミナントネガティブ体として機能し、AktとPIP3の結合を阻止することで、Aktシグナルの抑制とがん化抑制の役割を果たしている (Fig. 1)。

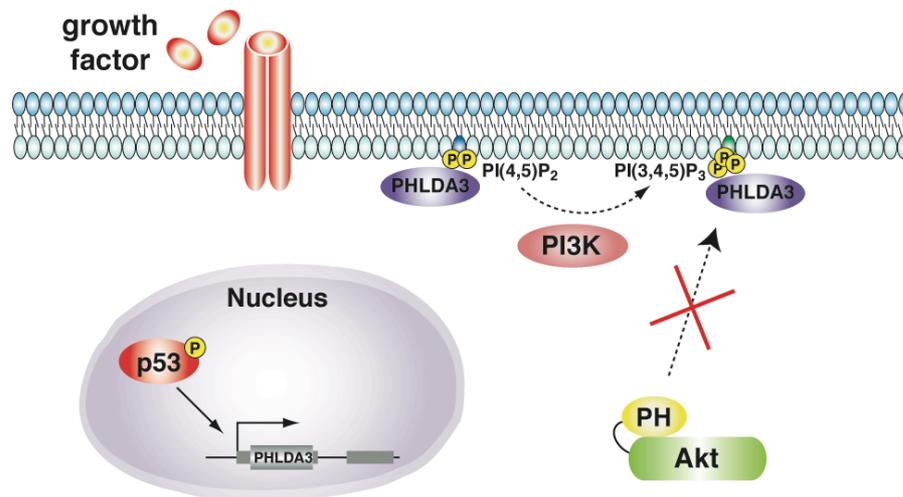


Fig. 1 p53によってPHLDA3が誘導されると、PHLDA3は細胞膜上のPIPsと結合し、結果として、Aktは膜移行と活性化が阻害される。

がん抑制において、非常に強いがん化促進能を持つAktの活性を制御する事はとても重要である。実際にPHLDA3の発現を抑制した細胞ではAktの異常な活性化が認められるとともに、細胞ががん化(足場非依存性の増殖能を獲得)している事が示され、PHLDA3はがん抑制能を有する事が示された。

さらに、ヒト肺がんのNETであるLCNEC(大細胞神経内分泌がん)とカルチノイド腫瘍においてPHLDA3遺伝子の高頻度な欠損が認められた。これらのがん組織では正常組織と比較してPHLDA3の発現低下とAkt活性の上昇が認められ、PHLDA3の異常ががん化の原因となっている可能性が考えられた (Cell, Vol. 136, pp. 535-550, 2009)。

2. 研究目的

これまでの我々の研究から、肺のNETではPHLDA3が高頻度に欠損していることが明らかになっている。そこで、膵NETは発症率が膵臓がん全体の約2%前後という珍しいがんであるが、当研究所で集めた55個のサンプル全てに対してLOH解析を行ったところ、63%にLOHが認められ、非常に高頻度にPHLDA3遺伝子の異常が起きている事が明らかとなった。

以上の事から、PHLDA3が膵NETの重要ながん抑制遺伝子として機能する事が示唆された。現在、PHLDA3欠損マウスを用い、膵臓などの神経内分泌組織に異常が認められるか、詳細に解析を進めている。

る。一方、膵NETの予後と関連性が高い遺伝子はこれまでの所報告されていないが、我々はPHLDA3遺伝子にLOHが認められる患者の予後はLOHがない患者に比べて悪い事を明らかにした。現在、PHLDA3遺伝子のLOH診断により、患者予後の前向き診断が可能か検討している。

膵NETは珍しいがんだけに研究が十分に進んでいない。そのため、患者の診断及び治療方法が十分に確立しておらず、最悪の場合、膵NETによってアップル社のスティーブ・ジョブズ氏のように命を奪われてしまうことがある。本研究は、膵NETの発症メカニズムの解明と、膵NETの治療と診断方法の確立に役立つ。

3. 方法、結果、まとめ

膵臓にはランゲルハンス島というインスリンなどのホルモンを分泌する神経内分泌組織がある。PHLDA3遺伝子を欠損させたマウスを作製して、膵臓の切片を染色して観察したところ、遺伝子欠損マウスでは明らかにランゲルハンス島が肥大化していた (Fig. 2)。ランゲルハンス島細胞では、インスリンからのシグナルが伝達され、Aktが活性化して生存シグナルが発されるが、PHLDA3の機能が失われた場合には、Aktが抑制を受けずに異常に強く活性化して、がん化が進むと考えられる。我々は、PHLDA3が膵NETのがん抑制遺伝子であると考えており、さらに詳細な解析を進めているところである。

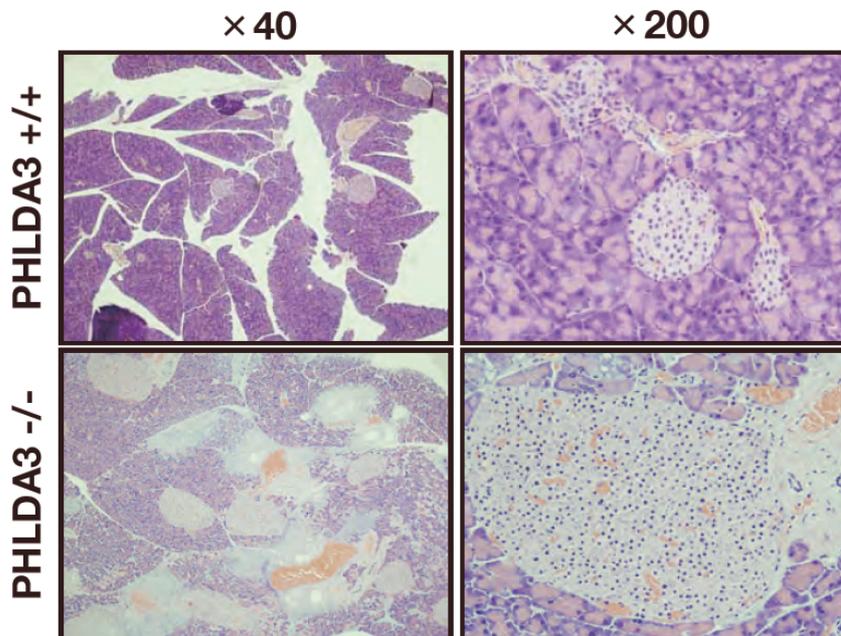


Fig.2 同腹の野生型マウスの膵臓組織の比較。
PHLDA3 欠損マウスではランゲルハンス島が異常に大きい。

これまでに我々は以下に示す結果を得ている。

1. ヒト肺及び膵NETにおいて、PHLDA3遺伝子に高頻度に異常が認められ、これらのがんにおいてPHLDA3ががん抑制遺伝子として機能すると考えられる。
2. PHLDA3遺伝子にLOHがある患者の予後は悪い。
3. PHLDA3 KOマウスではランゲルハンス島の過形成が認められる。
4. PHLDA3はランゲルハンス島細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを促進する。
5. PHLDA3 KOマウスでは下垂体腫瘍が認められる。

現在、以下に示す研究を進めている。

1. PHLDA3 KOマウスを用い、神経内分泌組織に異常が認められるか、さらには神経内分泌組織由来のがんが発症するか解析を行う。また、これまでに見つかっている下垂体腫瘍に関して詳細な解析。
2. 膵NETにおいて、PHLDA3遺伝子のLOHの有無を解析する事で患者の予後を予測できるか、前向きの検討。
3. PHLDA3遺伝子のLOHがある患者にAkt経路の阻害剤が著効する可能性があるため、膵NETの治療に使われているAkt経路阻害剤の著効例とPHLDA3遺伝子LOHの有無について、症例を集めた解析。

4. 発表論文、参考文献

1. 山口 陽子, 斉藤 梢, 陳 ヨ, 大木 理恵子. 新規がん抑制遺伝子 *PHLDA3* によるAkt経路の 制御機構と治療への展開 – 膵神経内分泌腫瘍の個別化医療開発を目指して-. **実験医学**, 2014 年 7 月増刊号

2. Rieko Ohki (**corresponding author**), Kozue Saito, Yu Chen, Tatsuya Kawase³, Yukie Aita, Nobuyoshi Hiraoka, Raira Saigawa, Maiko Minegishi, Goichi Yanai, Hiroko Shimizu, Shinichi Yachida, Naoaki Sakata, Ryuichiro Doi, Tomoo Kosuge, Kazuaki Shimada, Benjamin Tycko, Toshihiko Tsukada, Yae Kanai, Shoichiro Sumi, Hideo Namiki, Yoichi Taya, Tatsuhiro Shibata and Hitoshi Nakagama. *PHLDA3* is a novel tumor suppressor of neuroendocrine tumors. **PNAS**, 111 (23), E2404-E2413, 2014.