

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17013014

研究課題名（和文） 動物個体を用いた PTEN 遺伝子変異と発癌解析

研究課題名（英文） Functional analysis of a tumor suppressor gene PTEN in vivo

研究代表者

鈴木 聡 (SUZUKI AKIRA)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号：10311565

研究成果の概要（和文）：

我々は PTEN/PI3 キナーゼ経路の役割を明らかにするために、PTEN 組織特異的欠損マウスを作製し、このマウスには種々の癌の発症や種々の癌以外の疾患や病態を呈することを明らかにした。これらマウスはこれら疾患のモデルマウスとなり、さらなる癌発症機構の解析研究や、新規治療法の開発に強力なツールとなる。

研究成果の概要（英文）：

We analyzed the functions of PTEN/PI3kinase pathway by generating PTEN tissue specific knock-out mice. Results show that PTEN deficiency causes various cancers and non-cancerous diseases. Therefore, these mutant mice have become attractive and powerful tools to analyze these diseases and to develop new therapeutic methods.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	9,400,000	0	9,400,000
2006年度	9,400,000	0	9,400,000
2007年度	9,400,000	0	9,400,000
2008年度	9,400,000	0	9,400,000
2009年度	9,400,000	0	9,400,000
総計	47,000,000	0	47,000,000

研究分野：発がん A01 組織番号 258

科研費の分科・細目：計画研究

キーワード：遺伝子改変動物、分子腫瘍学、疾患モデル動物 2

1. 研究開始当初の背景

サイトカインやホルモン、T 細胞、B 細胞受容体からの刺激はホスホイノシチド-3-キナーゼ (PI3K) を活性化し、種々の臓器において細胞の増殖・アポトーシス抵抗性・細胞遊走能亢進に働く。癌抑制遺伝子 PTEN は、PIP3 を主な基質とし、この経路を負に制御するホスファターゼである。我々はこれまでにこの経路の機能を解析するために、PTEN や PI3K (p110) 欠損マウスを作製・解析してきた。しかしながら PTEN 欠損マウスは胎生早期に致死であったため、次

に PTEN^{fllox} マウスを作製し各種組織における PTEN の機能を解析することが望まれていた。

さらに PTEN は DNA 変異よりも蛋白レベルでの発現低下が圧倒的に多いため、PTEN と結合して PTEN 蛋白質を制御する機構の解明が望まれていた。

2. 3. 研究の目的と方法

本研究では、(1)尿管上皮細胞、肺上皮細胞、メラノサイト、NKT 細胞、マクロファージ、血管内皮細胞などの各種臓器において PTEN 変異

による発癌への影響の有無、PTEN 変異による癌免疫監視能や腫瘍血管形成能を検討し腫瘍発症・進展に対する PTEN の役割を解析する。
(2)PTEN と結合し PTEN を制御する分子を見出し、その生体における機能を明らかにする。
(3)PTEN によるショウジョウバエの眼の退行変性を Modify させる遺伝子のスクリーニングによって、PTEN/PI3K 経路とクロストークする遺伝子経路を見出し、その哺乳類における機能を明らかにする、など種々の面からのアプローチによって、癌の発症や進展における PTEN の機能やその制御機構を明らかにすることをその目的とする。

4. 研究成果

腫瘍発症・進展に対する PTEN の役割解析

A. がんを自然発症する PTEN 欠損マウスの表現型

(1) 尿路上皮細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*FABPCre/Pten^{flox/flox}*)

我々は約 53% のヒト膀胱がん患者において PTEN タンパク質の発現が細胞質あるいは核で減弱～消失することを見出した。尿中には EGF をはじめとする様々な増殖因子が多量に存在することから、PTEN タンパク質が欠損することで、Akt や Erk の過剰な活性化が誘起されるものと考えられる。実際に、EGF 受容体、H-Ras や FGF 受容体 3 を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、Akt や Erk の活性亢進を伴った尿路上皮細胞の過形成や表層性乳頭状移行上皮がんが引き起こされることが示されている。我々は PTEN-flox マウスと FABP-Cre トランスジェニックマウスを交配することで、尿路上皮細胞特異的 PTEN 欠損マウスを作製した。すべての尿路上皮細胞特異的 PTEN 欠損マウスでは、尿路上皮細胞の過形成を認め、また各々の細胞の核は膨化し、細胞のサイズも増加していた。このマウスを長期観察すると、約 10% のマウスが乳頭状移行上皮がんを自然発症した。さらに PTEN ホモ欠損及びヘテロ欠損マウスでは、いずれも *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) による化学発がんが加速した。また PTEN 欠損尿路上皮細胞は、Akt 及び Erk の活性化を伴い、細胞増殖の亢進を示した。これらのことから、PTEN は膀胱がんの発症に関与することが明らかになった。

(2) 色素細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*DctCrePten^{flox/flox}*)

我々は PTEN-flox マウスに Dct-Cre トランスジェニックマウスを交配することで色素細胞特異的 PTEN 欠損マウスを作製した。Dct は色素細胞に加えて神経細胞においても発現がみられることから、ホモ欠損マウスでは大脳皮質や海馬の腫大を認め、半数のマウスが出生直後に死亡した。また周産期のホモ欠損マウスでは真皮中の色素細胞数がわずかに増加していた。さらにマウスに繰返し脱毛を行うと、野生型マウスではメラノサイト幹細胞が徐々に枯渇していくのに対して、ホモ欠損マウスは枯渇抵抗性で、白髪化に抵抗性となった。ホモ欠損マウスでは自然発症メラノーマは見られないものの、化学発がん剤による大型母斑形成やメラノーマ発症が加速された。PTEN 欠損メラノサイトでは細胞のサイズが増大し、Akt、Erk の活性化、Bcl-2 の発現亢進、CDK

阻害因子 p27Kip1 の発現低下を認めた。これらのことから PTEN はメラノサイト幹細胞の維持、毛髪白髪化、メラノーマの発症に関与していることが明らかになった。

(3) 肺上皮細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*SP-C-rtTA/(o-tet)7-Cre/Pten^{flox/flox}*)

がんの死因の 1 位は肺がんであり、増加の一途をたどっている。また肺がんのうち最多のものは肺腺がんであり、その約 7 割で PTEN タンパク質の発現低下～消失がみられると報告されている。そこで我々は肺における PTEN の役割を明らかにするために、PTEN-flox マウスと、(tetO)7-Cre トランスジェニックマウスおよび SP-C-rtTA トランスジェニックマウスとを交配することにより、ドキシサイクリン投与によって肺泡細気管支上皮細胞特異的に PTEN を欠損するマウスを作製した。胎生期にドキシサイクリンを投与した PTEN 欠損マウスの 90% は生後 2 時間以内に低酸素血症で死亡した。残り 10% の生存マウスや、また生後の肺形態形成終了後にドキシサイクリンを投与した PTEN 欠損マウスでは、ほぼ全例において自然肺腺がんを発症した。さらにこれら PTEN 欠損マウスでは発がん剤(ウレタン)投与による腫瘍形成が加速していた。組織学的・生化学的解析では、未分化な肺泡細気管支上皮細胞や筋線維芽細胞の過形成、肺泡上皮細胞の分化障害、サーファクタントタンパク質の産生障害が認められ、これらによって低酸素血症が引き起こされたものと考えられた。さらに PTEN 欠損マウスでは肺幹細胞(BASC)の増加を認めた。肺腺がんは BASC 由来であることを考えあわせると、PTEN 欠損による BASC の増加が肺腺がん発症の一因である可能性が示唆された。PTEN 欠損マウスでは、細胞増殖や幹細胞維持に関わる Akt、c-Myc、Bcl-2、Shh の活性化や発現亢進を認め、また肺の分化成熟阻害に働く Spry2 の発現亢進をみた。さらに PTEN 欠損マウスにみられる肺腺がんにおいては高頻度に K-ras の変異が認められた。このように PTEN 欠損による BASC の増加によって、BASC に K-ras など他のがん関連遺伝子の変異が起こりやすくなり、これによって更なる BASC の増加が起こり、肺腺がんとなる可能性が考えられた。

B. 腫瘍進展の鍵となる細胞における PTEN 欠損マウスの表現型

腫瘍が進展するには、腫瘍血管の新生が起こること、NKT 細胞・NK 細胞・細胞障害性 T 細胞といった腫瘍免疫監視機構から回避されることが必要である。もし血管新生が起こらなければ、腫瘍は壊死やアポトーシスを起こし、2-3 mm³ の大きさ以上に増大することができない。また NKT 細胞は、腫瘍免疫監視に重要であることが示されている。そこで我々は、腫瘍進展の鍵となるこの血管内皮細胞や NKT 細胞における PTEN の役割を調べることとした。

(1) 血管内皮細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*Tie2CrePten^{flox/flox}*)

我々は、Tie2-Cre トランスジェニックマウスと PTEN-flox マウスを交配して、血管内皮細胞特異的 PTEN 欠損マウスを作製した。血管内皮細胞特異的 PTEN 欠損マウスでは、種々の血管成長因子に対する血管新生が亢進していること、また腫瘍血管新生が亢進することによって腫瘍の進展が加

速していることを見出した。一方ホモ欠損マウスでは、壁細胞/血管平滑筋細胞が血管内皮細胞の周囲に集積できないために、血管は原始血管叢にとどまったままのリモデリング障害を引き起こし、また心筋細胞も心内膜へ集積ができないため心筋の菲薄化がみられた。これらの異常によって、ホモ欠損マウスは出血や心不全を起こして胎生期に死亡した。

これらの血管内皮細胞特異的 PTEN 欠損マウスにみられる表現型は、PI3K サブユニットの p85 と p110 に部分的に依存性であった。また PTEN が欠損した血管内皮細胞では Ang-1, VCAM-1, connexin-40, ephrin-B2 の発現低下、Ang-2, VEGF-A, Flt-1, Flk-1 の発現上昇をみると、これら分子の発現変化によってホモ欠損マウスの表現形が形成されたものと考えられる。

(2) NKT 細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*LckCrePten^{lox/lox}*)

我々は T 細胞特異的 PTEN 欠損マウスでは、T 細胞のみならず、V₁₄ NKT 細胞においても高率に PTEN を欠損できることを見出した。そこでこのマウスを用いて V₁₄ NKT 細胞における PTEN の機能を解析することとした。PTEN の欠損した V₁₄ NKT 細胞は著しい成熟障害を認め、また細胞増殖能、サイトカイン産生能など、NKT 細胞の機能も著しく障害されていた。さらにこれらの障害は PI3K の触媒サブユニットの p110_α、p110_β に依存性であった。*in vivo*において、PTEN ヘテロ欠損マウスやホモ欠損マウスでは、GalCer 投与による IFN γ の産生が著しく低下し PTEN のヘテロ欠損した V₁₄ NKT 細胞やホモ欠損した V₁₄ NKT 細胞は、腫瘍免疫監視能が著しく障害されていた。

Cowden 病は遺伝的な PTEN のヘテロ変異によって発症し、がんが高頻度に合併する疾患である。我々は、PTEN が先天的にヘテロ変異した個体は、高率にがん化することを明らかにし、加えてこの疾患では腫瘍血管新生能の亢進、NKT 細胞を介した腫瘍免疫監視機構の障害により、一旦形成された腫瘍をさらに進展加速させる危険性があることも明らかにした。

以上の主な研究やそれ以外の我々の研究、また共同研究によって、これまでに我々は PTEN 欠損によって図 1 のような種々の腫瘍を呈すること。さらに図 2 のような癌以外の疾患や病態を呈することを明らかにした。

PTEN と結合し PTEN を制御する分子の機能解析

我々は PICT1 を欠損させると PTEN 蛋白質は不安定になり半減期が短縮することを確認した。また PICT1 は p53 蛋白質の安定化をも制御すること、及びその機構を明らかにし、現在投稿中である。

PTEN/PI3K 経路とクロストークする遺伝子経路の機能解析

ショウジョウバエの器官のサイズを規定する経路として Hippo 経路が注目されてきた。Hippo シグナル経路の中核は、MST キナーゼとその調節サブユニット WW45、LATS キナーゼとその調節サブユニット MATS、のキナーゼカスケードによって構成されており、これら分子の変異はショウジョウバエの眼や羽の著しい増大をみることから急激に注目されてきた。Hippo 経路は進化的にも保存されて

図 1. PTEN 欠損により生じる様々ながんの発症



図 2. PTEN 欠損により生じる様々ながん以外の疾患・病態



おり、哺乳類 Hippo 経路も細胞接着による増殖抑制・器官サイズ制御・腫瘍形成に重要であるという知見が出つつある。我々はこの Hippo シグナル経路が PTEN/PI3K 経路とクロストークすることを確認したために、現在これら Hippo 経路にある分子群の遺伝子改変マウスの作製にも着手し、いくつかは既に作製を終えた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 26 件)

! Sasaki J, Kofuji S, Itoh R, Momiyama T, Takayama K, Murakami H, Chida S, Tsuya Y, Takasuga S, Eguchi S, Asanuma K, Horie Y, Miura K, Davis M, Mitchell C, Yamazaki M, Hirai H, Takenawa T, Suzuki A, Sasaki T

The PtdIns(3,4)P₂-phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. NATURE in press, 査読有 2010

! Asano J, Tada H, Onai N, Sato T, Horie Y, Fujimoto Y, Fukase K, Suzuki A, Mak TW, Ohteki T

Nod-like receptor signaling enhances dendritic cell-mediated cross-priming in vivo. JOURNAL OF IMMUNOLOGY, 査読有 Vol. 184(2):2010, 736-745,

! Radziszewska A, Choi D, Nguyen KT, Schroer SA, Tajmir P, Wang L, Suzuki A, Mak TW, Evan GI, Woo M

PTEN deletion and concomitant c-Myc activation does not lead to tumor formation in pancreatic beta cells. JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY 査読有 Vol. 284(5): 2009, 2917-2922

! Qui W, Federico L, Naples M, Avramoglu RK, Meshkani R, Zhang J, Tsai J, Hussain M, Iqbal J, Kontos CD, Horie Y,

Suzuki A, Adeli K
Phosphatase and tensin homolog (PTEN) regulates hepatic lipogenesis, microsomal triglyceride transfer protein, and the secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins.
HEPATOLOGY 査読有 Vol.48(6):2008, 1799-1809
! Knobbe CB, Lapin V, Suzuki A, Mak TW
The role of PTEN in development, physiology and tumorigenesis in mouse models : a tissue-by-tissue survey
ONCOGENE 査読有 Vol.27(41): 2008, 5398-5415
! Inoue-Narita T, Hamada K, Sasaki T, Hatakeyama S, Fujita S, Kawahara K, Sasaki M, Kishimoto H, Eguchi S, Kojima I, Beermann F, Kimura T, Osawa M, Itami S, Mak TW, Nakano T, Manabe M, Suzuki A
Pten deficiency in melanocytes results in resistance to hair graying and susceptibility to carcinogen-induced melanomagenesis
CANCER RESEARCH 査読有 Vol.68(14): 2008, 5760-8
! Choi D, Nguyen KT, Wang L, Schroer S, Suzuki A, Mak TW, Woo M
Partial deletion of PTEN in the hypothalamus leads to growth defects that cannot be rescued by exogenous growth hormone
ENDOCRINOLOGY 査読有 Vol.149(9): 2008, 4382-6
! Kuroda S, Nishio M, Sasaki T, Horie Y, Kawahara K, Sasaki M, Natsui M, Matozaki T, Tezuka H, Ohteki T, Forster I, Mak TW, Nakano T, Suzuki A
Effective clearance of intracellular Leishmania major in vivo requires Pten in macrophages
EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 査読有 Vol. 38(5): 2008,1331-40
! Xue L, Nolla H, Suzuki A, Mak TW, Winoto A
Normal development is an integral part of tumorigenesis in T cell-specific PTEN-deficient mice
PROCEEDING OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE USA 査読有 Vol.105(6) 2008, 2022-2027
! Suzuki A, Nakano T, Mak TW, Sasaki T
Portrait of PTEN:Messages from Mutant Mice
CANCER SCIENCE, 査読有 Vol.9(2) 2008, 209-13
! Plum L, Rother E, Munzberg H, Wunderlich FT, Morgan DA, Hampel B, Shanabrough M, Janoschek R, Konner AC, Alber J, Suzuki A, Krone W, Horvath TL, Rahmouni K, Bruning JC.
Enhanced Leptin-Stimulated Pi3k Activation in the CNS Promotes White Adipose Tissue Transdifferentiation.
CELL METABOLISM 査読有 Vol.6(6): 2007, 431-445
! Yanagi S, Kishimoto H, Kawahara K, Sasaki T, Sasaki M, Nishio M, Yajima N, Hamada K, Horie Y, Kubo H, Mak TW, Nakano T, Nakazato M, Suzuki A
Pten controls lung morphogenesis, bronchioalveolar stem cells, and onset of lung

adenocarcinomas
JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, 査読有 Vol.117(10) 2007, 2929-40
! Sasaki T, Sasaki J, Watanabe K, Suzuki A.
Non-invasive visualization of the lipid product of class I PI3K in transgenic mouse models.
BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTION 査読有 Vol.35(Pt 2) 2007,215-8,
! Kishimoto H, Ohteki T, Yajima N, Kawahara K, Natsui M, Kawarasaki S, Hamada K, Horie Y, Kubo Y, Arase S, Taniguchi M, Vanhaesebroeck B, Mak TW, Nakano N, Koyasu S, Sasaki T, and Suzuki A
The Pten/PI3K pathway governs the homeostasis of Valpha14iNKT cells
BLOOD 査読有 Vol.109(8), 2007, 3316-24
! Suzuki A, Hamada K, Sasaki T, Mak TW, Nakano T
Role of Pten/PI3K pathway in endothelial cells
Biochemical Society Transaction 査読有 Vol. 35(Pt 2) 2007,172-6,
! Nishio M, Watanabe K, Sasaki J, Taya C, Takasuga S, Iizuka R, Bella T, Yamazaki M, Watanabe H, Kuroda S, Itoh R, Förster I, Mak TW, Kanaho Y, Yonehara H, Penninger JM, Suzuki A (equal last author), Sasaki T.
Control of Cell Polarity and motility by PI(3,4,5)P3 phosphatase SHIP
NATURE CELL BIOLOGY 査読有 Vol.9(1) 2007,36-44,
! Tsuruta H, Kishimoto H, Sasaki T, Horie Y, Natsui M, Shibata Y, Hamada K, Yajima N, Kawahara K, Sasaki M, Tsuchiya N, Enomoto K, Mak TW, Nakano T, Habuchi T, Suzuki A
Hyperplasia and carcinomas in Pten-deficient mice and reduced PTEN protein in human bladder cancer patients.
CANCER RESEARCH, 査読有 Vol.66(17), 2006 , 8389-96.,
! Zhao M, Song B, Pu J, Wada T, Reid B, Tai G, Wang F, Guo A, Walczysko P, Gu Y, Sasaki T, Suzuki A, Forrester JV, Bourne HR, Devreotes PN, McCaig CD, Penninger JM
Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN
NATURE 査読有 Vol.442(7101) , 2006, 457-60,
! Plum L, Ma X, Hampel B, Balthasar N, Coppari R, Münzberg H, Shanabrough M, Burdakov D, Rother E, Janoschek R, Alber J, Belgardt BF, Koch L, Seibler J, Schwenk F, Fekete C, Suzuki A, Mak TW, Krone W, Horvath TL, Ashcroft FM, Brüning JC
Enhanced PIP3 Signaling in POMC Neurons Causes Neuronal Silencing via KATP Channel Activation and Leads to Diet-sensitive Obesity.
JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION 査読有 Vol.116(7), 2006,1886-901
! Nguyen KT, Tajmir P, Lin CH, Liadis N, Zhu XD, Eweida M, Tolasa-Karaman G, Cai F, Wang R, Kitamura T, Belsham DD, Wheeler MB, Suzuki A, Mak TW, Woo M
Essential role of Pten in body size determination and pancreatic beta cell

homeostasis in vivo
MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, 査読有 Vol.26(12), 2006, 4511-8
21! Sato W, Horie Y, Kataoka E, Ohshima S, Dohmen T, Iizuka M, Sasaki J, Sasaki T, Hamada K, Kishimoto H, Suzuki A, Watanabe S
Hepatocytic gene expression in hepatocyte-specific Pten deficient mice showing steatohepatitis without ethanol challenge.
HEPATOLOGY RESEARCH 査読有 Vol.34(4) 2006, 256-65,
22! Begum M, Tashiro H, Katabuchi H, Suzuki A, Kurman RJ, Okamura H
Neonatal estrogen exposure suppress PTEN-related endometrial carcinogenesis in recombinant mice.
LABORATORY INVESTIGATION 査読有 Vol.86(3), 2006, 286-296
23! Hamada K, Sasaki T, Koni PA, Natsui M, Kishimoto H, Sasaki J, Yajima N, Hasegawa G, Miyazaki J, Suda T, Itoh H, Nakao K, Mak TW, Nakano T, Suzuki A
The PTEN/PI3K pathway governs normal vascular development and tumor angiogenesis.
GENES AND DEVELOPMENT 査読有 Vol.19(17), 2005, 2054-2065
24! Sasaki J, Sasaki T, Yamazaki M, Matsuoka K, Taya C, Shitara H, Takasuga S, Nishio M, Mizuno K, Wada T, Miyazaki H, Watanabe H, Iizuka R, Kubo S, Murata S, Chiba T, Maehama T, Hamada K, Kishimoto H, Frohman MA, Tanaka K, Penninger JM, Yonekawa H, Suzuki A, Kanaho Y
Regulation of anaphylactic responses by phosphatidylinositol phosphate kinase type I alpha.
JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE 査読有 Vol.201(6), 2005, 859-870
25! Wijesekara N, Konrad D, Edeida M, Jefferies C, Liadis N, Giacca A, Crockower M, Suzuki A, Mak TW, Kahn CR, Klip A, Woo M
Muscle-specific Pten deletion protects against insulin resistance and diabetes.
MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY 査読有 Vol.25(3), 2005, 1135-1145
26! Watanabe S, Horie Y, Suzuki A
Hepatocyte-specific Pten deficient mice as a novel model for nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma.
HEPATOPLOGY RESEARCH 査読有 Vol.33, 2005, 161-166

[学会発表](計23件)

西尾美希, 河原康一, 佐々木雅人, 前濱朝彦, 佐々木雄彦, 鈴木聡, PTEN 結合分子 PICT1 の機能解析, 第71回日本血液学会学術集会, 2009年10月24日, 京都
河原康一, 佐々木雅人, 西尾美希, 濱田浩一, 前濱朝彦, 佐々木雄彦, 鈴木聡
PTEN 結合分子 PICT1 の機能解析
第68回日本癌学会学術総会
2009年10月03日, パンフィコ横浜
Shigehisa Yanagi, Masamitsu Nakazato, Akira Suzuki
Pten controls lung morphogenesis,

bronchioalveolar stem cells, and onset of lung adenocarcinomas

第13回日韓がんワークショップ
2008年12月13日
韓国・大田

木村透, 中村肇伸, 山野範子, 山本敏之, 鈴木聡, 仲野徹

PI3K/Akt シグナルによる多能性幹細胞システムの制御

BMB学術集会

2008年12月12日

神戸ポートアイランド

鈴木聡, 柳重久, 中里雅光, 井上多恵, 真鍋求, 濱田浩一, 河原康一, 佐々木雅人, 西尾美希, 仲野徹, 佐々木雄彦

PTEN欠損による肺腺がんメラノーマのマウスモデルの樹立-PTENと組織幹細胞
第67回日本癌学会学術集会

2008年10月29日名古屋国際会議場

Akira Suzuki

Functions of PTEN in various tissues

Pohang Conference on Cellular Signaling -Phospholipid-mediated signaling ligands and diseases-

2008年02月POSTECH Biotech Center

鈴木聡, 井上多恵, 柳重久, 河原浩一, 佐々木雅人, 西尾美希, 夏井美幸, 真鍋求, 中里雅光, 仲野徹, 佐々木雄彦

PTENによる組織幹細胞制御

BMB2007, 2007年12月横浜

鈴木聡, 岸本忍征, 樗木俊聡, 矢島伸之, 河原康一, 夏井美幸, 谷口克, 仲野徹, 小安重夫, 佐々木雄彦

PTEN/PI3K 経路による Valpha14iNKT 細胞の制御

日本癌学会, 2007年10月, 横浜

柳重久, 中里雅光, 鈴木聡

気管支肺胞上皮における PTEN の機能解析

第47回日本呼吸器学会学術総会

2007年05月, 東京

Yanagi S., Nakazato M., Suzuki A,

PTEN function in bronchioalveolar epithelium

American Thoracic Society International Conference (Mini-symposium)

2007年05月, San Francisco

Suzuki A, Hamada K, Kishimoto H, Vanhaesbroeck B, and Sasaki T

Function of PTEN in endothelial cells and NKT cells

3rd Focused Meeting on PI3K Signalling and Diseases, Biochemical Society Focused Meeting

2006年11月, Bath Spa UK

Sasaki T, Nishio M, Watanabe K, Takasuga S, Sasaki J, and Suzuki A

Role of phosphoinositide phosphatase in neutrophil migration

3rd Focused Meeting on PI3K Signalling and Diseases, Biochemical Society Focused Meeting

2006年11月, Bath Spa UK

佐々木雅人, 濱田浩一, 河原浩一, 佐々木雄彦, 前濱朝彦, 鈴木聡

PICT-1によるPTEN制御機構とその生理機能の解析

第66回日本癌学会学術集会,

2006年10月横浜

柳 重久, 岸本恕征, 河原浩一, 佐々木雄彦, 仲野 徹, 中里雅光, 鈴木 聡
肺胞細気管支上皮における PTEN の機能解析

第 66 回日本癌学会学術集会、
2006 年 10 月 横浜

Sasaki M, Hamada K, Kawahara K, Sasaki T, Maehama T, and Suzuki A
PICT-1 is involved in early embryogenesis. Role of PTEN/PI3K pathway in T cells
The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress
2006 年 06 月 京都

Tsuruta H, Kishimoto H, Sasaki T, Shibata Y, Hamada K, Tsuchiya N, Nakano T, Habuchi T, and Suzuki A
Functional analysis of a tumor suppressor gene PTEN in the urothelial carcinogenesis using a conditional PTEN-deficient mouse model
米国泌尿器科学会、2006 年 05 月、ATLANTA

鶴田 大, 岸本恕征, 佐々木雄彦, 濱田浩一, 仲野 徹, 羽淵友則, 鈴木 聡
膀胱・尿路上皮における PTEN の機能解析

第 94 回日本泌尿器科学会総会
2006 年 04 月、福岡

黒田聖子, 岸本恕征, 佐々木雄彦, 仲野徹, 鈴木 聡
日本免疫学会学術集会
2005 年 12 月、横浜

Horie Y, Kataoka E, Ohshima S, Sato W, Dohmen T, Goto T, Takeuchi S, Iizuka M, Suzuki A, and Watanabe S
Mechanism of steatohepatitis in hepatocyte-specific Pten deficient mice, an animal model of nonalcoholic steatohepatitis

第 56 回アメリカ肝臓病学会(AASLD : American Association for the Study of Liver Disease)

2005 年 11 月、サンフランシスコ

井上多恵, 濱田浩一, 岸本恕征, 佐々木雄彦, 仲野 徹, 真鍋 求, 鈴木 聡
メラノサイトにおける PTEN の機能解析

第 64 回日本癌学会学術集会

2005 年 09 月、札幌

21 鶴田 大, 岸本恕征, 佐々木雄彦, 濱田浩一, 仲野 徹, 羽淵友則, 鈴木 聡
膀胱・尿路上皮における PTEN の機能解析

第 64 回日本癌学会学術集会

2005 年 09 月、札幌

22 鈴木 聡, 佐々木雄彦, 濱田浩一, 岸本恕征, 佐々木雅人, 鶴田 大, 羽淵友則, 井上多恵, 真鍋 求, 仲野 徹

発がん研究と動物モデル 脂質メダイエーター PTEN/PI3K 経路異常による発癌と疾患

第 64 回日本癌学会学術集会

2005 年 09 月、札幌

23 Watanabe S, Horie Y, Kataoka E, Ohshima S, Sato W, Dohmen T, Goto T, Takeuchi S, and Suzuki A

Mechanism for the onset of steatohepatitis in hepatocyte-specific Pten deficient mice, an animal model of

nonalcoholic steatohepatitis(NASH)
World Congress of Gastroenterology
2005 年 09 月、Montreal

〔図書〕(計 2 件)

柳重久, 中里雅光, 鈴木聡
がん抑制遺伝子 PTEN
遺伝子医学 MOOK 6, 169-175, 2006

鈴木聡, 柳沼克幸, 野田哲生
発がんモデルマウスとがん関連遺伝子の機能解析
発がんの分子機構と防御 p135-159, 東大出版会, 2006

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 : なし
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 : なし
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/hassei/Home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 聡 (SUZUKI AKIRA)

研究者番号 : 10311565

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし