

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03587

研究課題名(和文) 神経内分泌腫瘍の本態解明を目指したAkt抑制因子PHLDA3の機能解析

研究課題名(英文) Functional analysis of PHLDA3, a repressor of Akt, to elucidate the mechanism of neuroendocrine tumor development

研究代表者

大木 理恵子 (Ohki, Rieko)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・独立ユニット長

研究者番号：70356252

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、PHLDA3遺伝子が、がん遺伝子Aktの抑制因子をコードし、肺・膵NETのがん抑制遺伝子である事を明らかにした。また、肺・膵NETにおいて、PHLDA3機能が失われている症例は悪性度が高く予後不良である事が示された。これらの知見を元に、以下の3課題に取り組んだ。1. 様々なNET検体のPHLDA3遺伝子異常の解析、網羅的全エクソン配列解析、RNA-seq解析。2. 前臨床試験に有用な膵NET・下垂体・甲状腺NETモデル動物の作製と膵NET細胞株の樹立。3. PHLDA3の遺伝子異常と患者予後・治療薬奏効性との関連の解析。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、組織を超えたNET 共通のがん抑制メカニズムの解明につながるものであり、今後さらに研究を進めることで、希少がんであるNET の本態解明とそれに続く創薬や治療法の開発が加速すると予想される。

研究成果の概要(英文)：We found that the PHLDA3 gene encodes a suppressor of the oncogene Akt and is a tumor suppressor of lung / pancreatic NET. Moreover, it was shown that cases with loss of PHLDA3 function in lung / pancreatic NET are highly malignant and the patients have poorer prognosis. Based on these findings, we tackled the following three issues. 1. Analysis of PHLDA3 gene abnormality in various NET samples, comprehensive whole exon sequence analysis, RNA-seq analysis. 2. Preparation of pancreatic NET / pituitary / thyroid NET model animals useful for preclinical studies and establishment of pancreatic NET cell lines. 3. Analysis of the relationship between PHLDA3 gene abnormalities and patient prognosis and therapeutic drug response.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：神経内分泌腫瘍 Akt PHLDA3 がん抑制遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

毎年の病気の発生率が人口 10 万人あたり 6 人未満と規定される希少がんは、民間主導の研究開発が進みにくく、適応外薬や未承認薬の実用化研究を含む治療薬の研究開発が、5 大がんと比較し大きな遅れを取っている。この遅れを取り戻すために、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の 3 省が一体になって定めた平成 26 年度からの「がん研究 10 か年戦略」の中では、希少がんに関する研究戦略が特に重要視されている。

希少がんである NET は、神経内分泌細胞に由来する腫瘍である。神経内分泌細胞は近年、内分泌臓器のみでなく全身に diffuse neuroendocrine system として分布することが確認され、NET も全身諸臓器に発生することが知られてきている。NET は、膵臓のほか下垂体、上皮小体、副腎、甲状腺、消化管、胸腺、肺などに生じることが知られている。2011 年には膵 NET の全ゲノム配列が解析されたが (Jiao, Y. et al., Science 331: 1199-1203) 未だ腫瘍発生機序は十分に解明されていない。分子標的治療薬の開発もほとんど進んでいないのが現状である。その理由の一端に希少がん故にサンプルの収集が難しいことやマウスモデルの開発が遅れていることが挙げられる。

申請者はこれまでに、がん抑制において中心的な役割を果たす、がん抑制遺伝子 p53 の機能解析を進めてきた (Cell, 2009、Science, 2000 他)。我々は、p53 標的遺伝子の解析から PHLDA3 を同定し、機能未知であった PHLDA3 遺伝子が、新規の Akt 抑制因子である事を明らかにした。また、ヒトの膵 NET において、PHLDA3 遺伝子座は、約 70% と高頻度に LOH を呈すること、LOH に加えてメチル化という 2 hit によって不活化されていることを明らかにした。このことから、PHLDA3 遺伝子は膵 NET の新規がん抑制遺伝子である事が示された。また、膵臓に加え、肺の NET においても PHLDA3 遺伝子の高頻度のゲノム異常が示された。さらに、PHLDA3 欠損マウスでは、膵島過形成や下垂体 NET など、いくつかの組織の神経内分泌細胞の異常増殖と腫瘍が高頻度で発生する事を明らかにした (PNAS, 2014、未発表データ)。これらの事から、我々は、PHLDA3 が様々な臓器に発症する NET 共通のがん抑制遺伝子であり、PHLDA3 による Akt 抑制が NET 抑制において中心的な役割を持つと考えている。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、希少がんであるヒトの神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor; 以下 NET) の症例解析とモデルマウスの作製・解析を通じて NET の本態を解明することである。

NET は、神経内分泌細胞に由来する腫瘍であり、膵臓、下垂体、甲状腺、消化管、肺など全身の様々な臓器に生じる。希少がん故にサンプルの収集が難しいことやマウスモデルの開発が遅れていることにより、未だ腫瘍発生機序は十分に解明されていない。

我々は、機能未知であった PHLDA3 遺伝子が、新規 p53 標的遺伝子であり、がん抑制遺伝子 Akt の抑制因子である事を見だし、膵と膵臓の NET において、がん抑制遺伝子として機能している事を明らかにした (Cell, 2009、PNAS, 2014)。膵 NET の詳細な解析により、PHLDA3 遺伝子は約 70% と非常に高頻度にヘテロ接合性の喪失 (loss of heterozygosity; 以下 LOH) を呈すること、さらにはメチル化と LOH の 2 hit により機能が失われていることが示された。加えて、肺の NET においても PHLDA3 遺伝子の高頻度のゲノム異常が示された。また、PHLDA3 欠損マウスでは、膵島過形成や下垂体 NET 発症など、いくつかの組織の神経内分泌細胞の異常増殖・腫瘍が高頻度で発生する事を明らかにした。これらの事から、我々は、PHLDA3 が様々な組織に由来する NET 共通のがん抑制遺伝子であり、PHLDA3 による Akt 抑制が NET 抑制において中心的な役割を持つと考えている。

そこで本研究課題では、NET 抑制における PHLDA3 遺伝子の機能を解明することを目的に、臨床医との緊密な連携のもと集めた詳細な臨床情報の付帯したヒト NET 臨床サンプルを用いた PHLDA3 の遺伝子異常を中心としたゲノム解析と、ヒト NET のゲノム異常を模倣する PHLDA3 遺伝子を欠損した NET マウスモデルの解析を行う。本研究は、組織を超えた NET 共通のがん抑制メカニズムの解明につながる。さらには、共通の NET 抑制経路を明らかにすることで、各種の希少 NET を統合して扱うことが可能になれば、NET 研究とそれに続く創薬や治療法の開発が加速すると予想される。

### 3. 研究の方法

該当研究期間内に、臨床医との緊密な連携のもと集めた詳細な臨床情報の付帯したヒト NET 臨床サンプルを用いた PHLDA3 遺伝子の異常を中心としたゲノム解析と、ヒト NET のゲノム異常を模倣する PHLDA3 遺伝子を欠損した NET マウスモデルを用いた解析を行い、NET の本態を解明する。PHLDA3 遺伝子は様々な臓器の NET において、がん抑制的に機能すると考えられる結果が得られており、本研究は、組織を超えた NET 共通のがん抑制メカニズムの解明につながる。各種の NET を統合して扱うことが可能になれば、NET の本態解明とそれに続く創薬や治療法の開発が加速すると予想される。

NET において、高頻度に変異や LOH が見られる遺伝子として多発性内分泌腫瘍症 1 型の原因遺伝子である MEN1 遺伝子が知られている。そこで、PHLDA3 と MEN1 の LOH を比較した結果、膵 NET 症例の約 6 割で両遺伝子の LOH が同時に観察された。これらの事から、ヒト膵 NET の発症には、PHLDA3 遺伝子と MEN1 遺伝子両経路の機能欠損が必要であると考えられた (PNAS, 2014)。マウスにおいては、MEN1 欠損マウスと PHLDA3 欠損マウスは膵 NET の発生部位である膵ランゲルハンス島の過形成を起こすが、応募者らは、すでに両マウスを掛け合わせ、初のヒト膵 NET のゲノム異常を模倣する PHLDA3/MEN1 ダブル欠損の膵 NET モデルマウスを作出済みである。また、予備実験の段階ではあるが、PHLDA3/MEN1 ダブル欠損マウスではより早期に、かつ高頻度に膵ランゲルハンス島の過形成が認められ、膵 NET も発症するという結果を得ている。今後、より詳細に両遺伝子の膵 NET 悪性化との関連などの解析を行う。

肺と膵臓以外の NET について、PHLDA3 欠損マウスが下垂体 NET を形成することが我々の解析によってわかっている (未発表データ)。本研究では、PHLDA3 欠損マウス下垂体 NET と、既に収集した 200 症例以上のヒト下垂体 NET を解析する事で、下垂体 NET 発症機構を解明する。

さらには、これまでに収集した大腸 (69 症例) 甲状腺 (30 症例) 副甲状腺 (10 症例) の NET サンプルの PHLDA3 遺伝子の異常の有無を解析する。予備実験の段階ではあるが、これらの NET においても、PHLDA3 遺伝子の異常があると考えられる結果を得ている。

平成 28-30 年度内に、臨床医との緊密な連携のもと集めた詳細な臨床情報の付帯したヒト NET 臨床サンプルを用いたゲノム解析と、NET マウスモデルを用いた解析を行い、希少がんである NET の本態を解明する。

(1) ヒト NET 臨床サンプルを用いたゲノム解析 (大木、平岡、森実、山田、小嶋担当)

膵臓 (平岡、森実)・下垂体 (山田)・甲状腺 (小嶋)・副甲状腺 (小嶋)・大腸 (小嶋) の NET サンプルを収集済みである。本研究では、これらのサンプルのゲノム解析を行う。さらにはゲノム異常と患者予後・治療薬奏功の関連の解析を行う。予備実験段階ではあるが、甲状腺と大腸の NET において、PHLDA3 遺伝子の LOH が観察されており、これらの NET においても PHLDA3

が重要な役割を果たしていると考えられる。

(2) 動物モデルを用いた解析 (大木、研究協力者3名担当)

これまでに構築した PHLDA3 遺伝子を欠損した膵 NET・下垂体 NET のモデルマウスの解析を行う。特に PHLDA3 遺伝子異常と NET の悪性度との関連を重点的に解析する。

#### 4. 研究成果

我々は、PHLDA3 遺伝子が、がん遺伝子 Akt の抑制因子をコードし、肺・膵 NET のがん抑制遺伝子である事を明らかにした(Cell, 2009、PNAS, 2014)。肺・膵 NET において、PHLDA3 遺伝子は高頻度にゲノム異常によって機能が失われており、PHLDA3 機能が失われている症例は悪性度が高く予後不良である事が示された。これらの知見を元に、以下の3課題に取り組んだ。

##### 1. PHLDA3 が全身の NET 共通のがん抑制遺伝子であることを証明する

申請者は、450 症例以上からなる世界最大の膵・下垂体・大腸・甲状腺・副甲状腺 NET 検体コホートを保有している。本事業では、NET 検体の PHLDA3 遺伝子異常の解析、網羅的全エクソン配列解析、RNA-seq を進めている。これらの解析により、PHLDA3 遺伝子異常に加え、PHLDA3 と一緒に変異する遺伝子群を見だし、どのような細胞内経路が NET 発症に関わるか解析した。

##### 2. 前臨床試験に有用な様々な NET モデル動物の作製と膵 NET 細胞株の樹立

これまでに、ヒト NET のゲノム異常を模倣した独自の膵 NET モデルマウスを作製済みであり、下垂体・甲状腺 NET のモデルマウスを作製中である。また、膵 NET モデルマウス由来の細胞株樹立を進めている。今後、これらの NET マウス及び樹立された膵 NET 細胞株を用いて、膵 NET 治療薬や新規治療薬候補を用いて治療実験を行い、モデルマウス・細胞の臨床予見性の有無を検証する。同時に、(1)の結果同定された障害経路の阻害剤との併用療法の可能性を探った。

##### 3. PHLDA3 遺伝子を用いた NET 診断法の開発

PHLDA3 の遺伝子異常と患者予後・治療薬奏効性との関連の解析し、新しい NET 診断法の開発を進めている。また、(1)で見つかった遺伝子異常と PHLDA3 との組み合わせによる診断法の開発も視野に入れて研究を進めた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Shiori Suzuki, Shuichi Tsutsumi, Yu Chen, Chikako Ozeki, Atsushi Okabe, Tatsuya Kawase, Hiroyuki Aburatani and Rieko Ohki.	4. 巻 111
2. 論文標題 Identification and characterization of the binding sequences and target genes of p53 lacking the 1st transactivation domain.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 451-466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/cas.14279.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shotaro Yamano, Makoto Kimura, Yu Chen, Naoko Imamoto and Rieko Ohki.	4. 巻 386
2. 論文標題 Nuclear import of IER5 is mediated by a classical bipartite nuclear localization signal and is required for HSF1 full activation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 111686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111686.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aoze Su, Siyuan Wang, Akane Sada, Yuko Otani, Luhan Zhai, Xin Liu, Misa Sayama, Rieko Ohki and Tomohiko Ohwada.	4. 巻 67
2. 論文標題 Non-naturally occurring helical molecules can interfere with p53-MDM2 and p53-MDMX protein-protein interactions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem and Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1139-1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1248/cpb.c19-00501.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Siyuan Wang, Yuko Otani, Luhan Zhai, Aoze Su, Masayuki Nara, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, Akane Sada, Rieko Ohki, Tomohiko Ohwada.	4. 巻 21
2. 論文標題 Overall Shape Constraint of Alternating $\beta$ -Hybrid Peptides Containing Bicyclic Proline.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 7813-7817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02799	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motohiro Kojima, Yu Chen, Koji Ikeda, Yuichiro Tsukada, Daigoro Takahashi, Shingo Kawano, Kota Amemiya, Masaaki Ito, Rieko Ohki, Atsushi Ochiai.	4. 巻 9
2. 論文標題 Recommendation of long-term and systemic management according to the risk factors in rectal NETs patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1038/s41598-018-37707-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tatsuya Kawase, Yu Chen, Rieko Ohki.	4. 巻 17
2. 論文標題 IER5 Is a p53-Regulated Activator of HSF1 That Contributes to Promotion of Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heat Shock Proteins	6. 最初と最後の頁 253-272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1007/978-3-030-03952-3_13	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大木理恵子	4. 巻 79
2. 論文標題 脾神経内分泌腫瘍のゲノム異常とプレジジョン・メディシンへの応用.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 肝胆脾	6. 最初と最後の頁 1135-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yu Chen, Masahiro Takikawa, Shuichi Tsutsumi, Yoko Yamaguchi, Atsushi Okabe, Mayuna Shibata, Tatsuya Kawase, Akane Sada, Issei Ezawa, Yuhei Takano, Kisaburo Nagata, Yutaka Suzuki, Kentaro Semba, Hiroyuki Aburatani, Rieko Ohki.	4. 巻 109
2. 論文標題 PHLDA1, another PHLDA family protein that inhibits Akt.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3532-3542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1111/cas.13796">https://doi.org/10.1111/cas.13796</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 富永 航平, チン ヨ、大木 理恵子.	4. 巻 33
2. 論文標題 膵神経内分泌腫瘍のがん遺伝子研究—PHLDA3は膵神経内分泌腫瘍の運命を決定する.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床消化器内科 (8月号: 特集 膵神経内分泌腫瘍update)	6. 最初と最後の頁 1099-1109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohtsuka Junko, Oshima Hiroko, Ezawa Issei, Abe Ryo, Oshima Masanobu, Ohki Rieko	4. 巻 8
2. 論文標題 Functional loss of p53 cooperates with the in vivo microenvironment to promote malignant progression of gastric cancers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20572-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Magi Shigeyuki, Iwamoto Kazunari, Yumoto Noriko, Hiroshima Michio, Nagashima Takeshi, Ohki Rieko, Garcia-Munoz Amaya, Volinsky Natalia, Von Kriegsheim Alexander, Sako Yasushi, Takahashi Koichi, Kimura Shuhei, Kholodenko Boris N., Okada-Hatakeyama Mariko	4. 巻 293
2. 論文標題 Transcriptionally inducible Pleckstrin homology-like domain, family A, member 1, attenuates ErbB receptor activity by inhibiting receptor oligomerization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 2206 ~ 2218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M117.778399	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakata Naoaki, Yamaguchi Yohko, Chen Yu, Shimoda Masayuki, Yoshimatsu Gumpei, Unno Michiaki, Sumi Shoichiro, Ohki Rieko	4. 巻 12
2. 論文標題 Pleckstrin homology-like domain family A, member 3 (PHLDA3) deficiency improves islets engraftment through the suppression of hypoxic damage	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 187927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0187927	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Yuki, Nagasato Masaki, Rin Yosei, Henmi Marina, Ino Yoshinori, Yachida Shinichi, Ohki Rieko, Hiraoka Nobuyoshi, Tagawa Masatoshi, Aoki Kazunori	4. 巻 6
2. 論文標題 Strong antitumor efficacy of a pancreatic tumor-targeting oncolytic adenovirus for neuroendocrine tumors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 2385 ~ 2397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.1185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takikawa Masahiro, Ohki Rieko	4. 巻 108
2. 論文標題 A vicious partnership between AKT and PHLDA3 to facilitate neuroendocrine tumors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1101 ~ 1108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 友杉充宏、川瀬竜也、富永航平、大木理恵子	4. 巻 38
2. 論文標題 新規がん抑制遺伝子PHLDA3は膵神経内分泌腫瘍攻略における最も重要な分子の1つである	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 胆と膵	6. 最初と最後の頁 1345-1355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大木理恵子	4. 巻 35
2. 論文標題 概論-古くても、まだまだ新しい、最も有名ながん抑制遺伝子p53	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2322-2328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 川瀬竜也, 大木理恵子	4. 巻 35
2. 論文標題 p53の新たな細胞保護、がん化促進経路	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2335-2339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 滝川雅大, 大木理恵子	4. 巻 35
2. 論文標題 野生型・変位型p53を標的とした抗がん剤の現状	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2367-2368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xiaoqi Wang, Guangyuan Li, Sanjay Koul, Rieko Ohki, Matthew Maurer, Alain Borczuk, Balazs Halmos.	4. 巻 9
2. 論文標題 PHLDA2 is a key oncogene-induced negative feedback inhibitor of EGFR/ErbB2 signaling via interference with AKT signaling.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 24914-24926.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.18632/oncotarget.3674, 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakayama M, Sakai E, Echizen K, Yamada Y, Oshima H, Han TS, Ohki R, Fujii S, Ochiai A, Robine S, Voon DC, Tanaka T, Takeito MM, Oshima M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Intestinal cancer progression by mutant p53 through the acquisition of invasiveness associated with complex glandular formation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 5885-5896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/onc.2017.194.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大木 理恵子
2. 発表標題 p53が制御する新規の神経内分泌腫瘍抑制経路の解明
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大木 理恵子
2. 発表標題 知られざるp53の肖像～最も有名ながん抑制遺伝子p53の新機能～
3. 学会等名 第32回モロシヌス研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大木 理恵子
2. 発表標題 p53が制御する新規の神経内分泌腫瘍抑制経路の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 陳 ㄩ、大木理恵子
2. 発表標題 PHLDA3遺伝子とMEN1遺伝子による膵臓神経内分泌腫瘍抑制機構の解明
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 滝川 雅大、大木理恵子
2. 発表標題 分泌性タンパク質p53PAD7とHippoシグナル経路による増殖抑制機構の解明
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大木理恵子
2. 発表標題 がん抑制遺伝子p53機能喪失とがん微小環境は協調的に胃がん悪性を促進する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 富永 航平、山口 陽子、永田 喜三郎、大木 理恵子
2. 発表標題 下垂体神経内分泌腫瘍で同定されたがん抑制遺伝子PHLDA3変異の機能解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 滝川 雅大、石川 冬木、大木 理恵子
2. 発表標題 分泌性p53標的遺伝子p53PAD7の新規受容体の同定と細胞増殖停止機能の解明
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rieko Ohki
2. 発表標題 Identification of a novel p53 downstream pathway important in neuroendocrine tumor development
3. 学会等名 p53 international workshop
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大木理恵子
2. 発表標題 知られざるp53の肖像画-最も有名ながん抑制遺伝子p53の新機能-
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Rieko Ohki
2. 発表標題 Identification of a novel p53 downstream tumor promotion pathway, p53-IER5-HSF1 pathway, that contributes to tumor progression
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大木理恵子
2. 発表標題 がんの生物学・分子生物学
3. 学会等名 日本がん治療認定医機構 JBCT教育セミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Rieko Ohki
2. 発表標題 PH domain-only protein PHLDA3 is a novel p53-regulated repressor of Akt and a novel tumor suppressor of neuroendocrine tumors-towards development of tailor-made therapies for neuroendocrine tumors-
3. 学会等名 The 22nd Korea-Japan Cancer Research Workshop
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大木理恵子
2. 発表標題 がんの分子生物学
3. 学会等名 日本臨床腫瘍学会 第31回教育セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rieko Ohki
2. 発表標題 IER5 is a p53-reguated activator of HSF1 that contributes to promotion of cancer
3. 学会等名 OISTセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大木理恵子
2. 発表標題 がんの分子生物学
3. 学会等名 日本臨床腫瘍学会 がんゲノム医療講習会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shotaro Yamano, Yoshinori Asano, Tatsuya Kawase, Rieko Ohki
2. 発表標題 A p53 target gene IER5 generates a novel hypo-phosphorylated active form of HSF1 and contributes to tumor progression
3. 学会等名 p53 international workshop
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yu Chen, Maiko Minegishi, Kozue Saito, Benjamin Tycko, Syouzou Yamada, Hideo Namiki, Kentaro Semba, Rieko Ohki
2. 発表標題 PHLDA3 is a novel tumor suppressor of pituitary neuroendocrine tumors
3. 学会等名 p53 international workshop
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大塚 旬子、江澤一星、安部良、大島正伸、大木 理恵子
2. 発表標題 がん抑制遺伝子p53 機能喪失を伴った胃がんモデルを用いた胃がんの悪性化機構の解明
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富永 航平, 西川 雷羅, 山口 陽子, 永田 喜三郎, 大木 理恵子
2. 発表標題 がん抑制遺伝子PHLDA3の下垂体腺腫における機能喪失性変異の同定と機能解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山口 陽子、西川 雷羅、陳 好、斎藤 梢、広川 貴次、八田 知久、夏目 徹、近藤 格、永田 喜三郎、大木 理恵子
2. 発表標題 Akt抑制因子PHLDA3の新規結合分子PH3IP1, PH3IP2はAkt活性を制御する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大塚 旬子、江澤一星、安部良、大島正伸、大木 理恵子
2. 発表標題 がん抑制遺伝子p53 機能喪失を伴った胃がんモデルを用いた胃がんの悪性化機構の解明
3. 学会等名 平成29年度金沢大学がん進展制御研究共同利用・共同研究拠点シンポジウム・成果発表会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

国立がん研究センター研究所、基礎腫瘍学ユニットホームページ <a href="https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/fundamental_oncology/index.html">https://www.ncc.go.jp/jp/ri/division/fundamental_oncology/index.html</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小嶋 基寛  (Kojima Motohiro)  (30338470)	国立研究開発法人国立がん研究センター・臨床開発センター・ユニット長    (82606)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平岡 伸介 (Hiraoka Nobuyoshi)  (40276217)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長  (82606)	
研究分担者	森実 千種 (Morizane Chigusa)  (50501871)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医長  (82606)	
研究分担者	山田 正三 (Yamada Shozo)  (80260131)	(財) 沖中記念成人病研究所・その他部局等・研究員  (72696)	