

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2011 年度

課題番号：20249019

研究課題名（和文） PTEN 制御分子解析による脂質シグナル研究の新展開

研究課題名（英文） New aspect of lipid signaling by analyzing PTEN-regulatory molecules

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

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：PTEN、PI3 キナーゼ、がん抑制遺伝子

1. 研究計画の概要

細胞のがん化には多くのシグナル伝達分子が関与している。そのうちのひとつであるホスホイノシチド-3-キナーゼ (PI3K) シグナルは、多くの細胞外シグナルの下流分子として機能することが知られている。そのシグナルを負に制御する PTEN は、がん抑制遺伝子として単離され、ヒトの悪性腫瘍の半数にも異常が認められている。このように、PTEN はがん化に極めて重要な機能を有しているにもかかわらず、その制御機構はほとんど明らかになっていない。

本研究課題では、(1)PTEN の各種臓器における機能解析、(2)PTEN 蛋白質を安定化するがん抑制遺伝子候補分子 PICT1 の機能解析、(3) PTEN を活性化する新規がん抑制遺伝子候補分子 PBP1 の解析の合計 3 つのアプローチによって、PTEN/PI3K 経路研究の新展開をめざす。

2. 研究の進捗状況

(1)PTEN の各種臓器における機能解析：

マクロファージ、メラノサイト、ベータ細胞、軟骨細胞、内耳、肝細胞、ケラチノサイト、視床下部、T 細胞特異的に PTEN を欠損させ、PTEN はメラノーマ、リンパ腫、肝癌などの癌抑制遺伝子として作用する事のみならず、適切な形態形成、白髪化、感染防御、糖脂質代謝などに必須であることを報告した。

(2)PTEN 蛋白質を安定化するがん抑制遺伝子候補分子 PICT1 の機能解析：

PICT1 は PTEN と結合し、PICT1 を欠損することによって PTEN の半減期が短縮すること、また PICT1 は RPL11 と結合し、PICT1 を欠損することによって RPL11 が核小体から核質に局在変化し、MDM2 と結合してその機能を低下させ、p53 が上昇することを見出した。このように PICT1 は PTEN や p53 の制御分子であることを見出した。

(3) PTEN を活性化する新規がん抑制遺伝子候補分子 PBP1 の解析：

酵母ツーハイブリッド法で PTEN と結合する分子 PBP1 を見出した。PBP1 は PTEN の持つ脂質ホスファターゼを亢進させ、Akt を抑制することを見出した。また PBP1 欠損マウスを作製したが、明らかな発現型をみなかった。しかしながら PBP1 と構造が類似する PBP2 も PBP1 と同様の活性をもつことを見出したために、PBP2 が PBP1

の機能を代償した可能性が高いことから、現在 PBP2 欠損マウスを作製している。

3. 現在までの達成度

当初の計画どおりに進展している。本研究はほぼ計画どおりに進展しており、これは、これまでに Nature Medicine をはじめとして合計 20 件の論文を排出することができたことからわかる。

4. 今後の研究の推進方策

(1)PTEN の各種臓器における機能解析：

これまで PTEN 欠損によって T 細胞性腫瘍や子宮体癌が発症することを報告したが、これら 2 つの腫瘍に対する治療戦略を提示する。

(2) PICT1 の機能解析：

どのような刺激後に PICT1 発現が変化するかを検討することによって、生理的な PICT1 の作用をさらに明らかにする

(3) PBP1 の解析：

PBP1/PBP2 のダブル欠損マウスを作製することによって、PBP の個体レベルにおける生理作用やその異常による疾患を明らかにする。

5. 代表的な研究成果

(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 20 件)

全て査読有り

(1) Sasaki M, Kawahara K, Nishio M, Mimori K, Kogo R, Hamada K, Itoh B, Wang J, Komatsu Y, Yang YR, Hikasa H, Horie Y, Yamashita T, Kamiyo T, Zhang Y, Zhu Y, Prives C, Nakano T, Mak TW, Sasaki T, Maehama T, Mori M, Suzuki A. Regulation of the MDM2-p53 pathway and tumor growth by PICT1/GLTSCR2 via nucleolar RPL11. NATURE MEDICINE in press, 2011

(2) Ikegami D, Akiyama H, Suzuki A, Nakamura T, Nakano T, Yoshikawa H, Tsumaki N. Sox9 sustains chondrocyte survival and hypertrophy in part through Pik3ca-Akt pathways. DEVELOPMENT 138(8): 1507-1519, 2011.

(3) Patzak IM, Konigsberger S, Suzuki A, Mak TW, Kiefer F.
HPK1 competes with ADAP for SLP-76 binding and via Rap1 negatively affects T-cell adhesion.
EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 40(11): 3220-3225, 2010

(4) Wang L, Liu Y, Yan Lu S, Nguyen KT, Schroer SA, Suzuki A, Mak TW, Gaisano H, Woo M
Deletion of Pten in pancreatic beta-cells protects against deficient beta cell mass and function in mouse models of type 2 diabetes
DIABETES 59(12): 3117-3126, 2010

(5) 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 465(7297):497-501, 2010

(6) 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 184(2): 736-745, 2010

(7) Sasaki T, Takasuga S, Sasaki J, Kofuji S, Eguchi S, Yamazaki M, Suzuki A
Mammalian phosphoinositide kinases and phosphatases
PROGRESS IN LIPID RESEARCH 48(6): 478-487, 2009

(8) Ishii H, Horie Y, Ohshima S, Anezaki Y, Kinoshita N, Dohmen T, Kataoka E, Sato W, Goto T, Sasaki J, Sasaki T, Watanabe S, Suzuki A, Ohnishi H.
Eicosapentaenoic acid ameliorates steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in hepatocyte-specific Pten-deficient mice.
JOURNAL OF HEPATOLOGY 50(3): 562-571, 2009

(9) 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 284(5): 2917-2922, 2009

(10) 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 48(6): 1799-1809, 2008

(11) 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 27(41): 5398-5415, 2008

(12) 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 68(14): 5760-8, 2008

(13) 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 149(9): 4382-6, 2008

(14) 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 38(5): 1331-40, 2008

(15) 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 105(6) 2022-2027, 2008

(16) Suzuki A, Nakano T, Mak TW, Sasaki T
Portrait of PTEN: Messages from Mutant Mice
CANCER SCIENCE, 9(2)209-13, 2008

など

〔学会発表〕(計 23 件)

(1) 河原康一, 河原康一, 佐々木雅人, 西尾美希, 古後龍之介, 三森功士, 濱田浩一, 伊東文祥, 佐々木雄彦, 前濱朝彦, 森 正樹, 鈴木 聡.
Identification of a novel gene PICT1/GLTSCR2 which regulates MDM2-p53 pathway and tumor growth
第 6 9 回日本癌学会学術集会 平成 2 2 年 9 月 2 4 日 大阪

(2) Yanagi S, Nakazato M, Suzuki A. Pten controls lung morphogenesis, bronchioalveolar stem cells, and onset of lung adenocarcinomas
第 13 回日韓がん国際ワークショップ, 大田, Korea, 平成 2 0 年 1 2 月 2 0 日

など

〔図書〕(計 4 件)

(1) 矢島伸之, 鈴木 聡
造血幹細胞を制御する遺伝子-PTEN 遺伝子
造血器腫瘍アトラス 改訂第 4 版 54-59, 2009

など

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称 : Suppression of onset and development of cancer by suppressing GLTSCR2/PICT1
発明者 : 鈴木聡他 5 名
権利者 : 鈴木聡他 5 名
種類 : 米国プロビジョナル出願
番号 : 61/368, 880
出願年月日 : 2010 年 7 月 29 日
国内外の別 : 国外

〔その他〕なし