

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：17102
 研究種目：基盤研究(A)
 研究期間：2008～2011
 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） Analysis of cancer suppressor gene PTEN and its regulation
 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）：

PTEN 及びその蛋白制御機構を解析するために、(1) 種々の組織特異的に PTEN を欠損させ PTEN の新しい機能を明らかにすることができた。(2) PTEN と結合する PICT1 は PTEN を安定化させること、また p53 の制御因子としても働くことを新規に見出した。(3) PTEN と結合する PBPI は PTEN 活性化を亢進させ、強力に Akt を抑制することを見出した。このように PTEN やその制御分子を発見解析することによって、脂質シグナル研究の新展開をみた。

研究成果の概要（英文）：

(1) We generated various tissue-specific PTEN-deficient mice and found the novel functions of PTEN *in vivo*. (2) We found PICT1 binds and stabilizes PTEN protein. Moreover, we found PICT1 is a potent regulator of the MDM2-P53 pathway and promotes tumor progression by retaining RPL11 in the nucleolus. (3) We found PBPI binds and activates lipid phosphatase activity of PTEN, and strongly represses the Akt activation *in vitro*. Thus, we found the novel functions of PTEN and the mechanism of its regulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	10,300,000	3,090,000	13,390,000
2009年度	10,300,000	3,090,000	13,390,000
2010年度	10,300,000	3,090,000	13,390,000
2011年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
年度			
総計	38,400,000	11,520,000	49,920,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：病態医科学

キーワード：

PTEN, PICT1, GLTSCR2, P53,

1. 研究開始当初の背景

がん抑制遺伝子 PTEN は PIP3 を主な基質として PI3K 経路を負に制御するホスファターゼである。PTEN の異常は全悪性腫瘍の半数に認められることから、PTEN は p53 に匹敵するがん抑制遺伝子の代表格に位置付けられる

ようになりつつある。

2. 研究の目的

PTEN 及びその蛋白制御機構に関する研究を解析するために、(1) 種々の組織における PTEN の機能解析、(2) PTEN と結合する PICT1

の機能解析、(3) PTEN の活性化を制御する新規分子 PBP1 の機能解析を解明し、脂質シグナルの新展開を図る。

3. 研究の方法

組織特異的 PTEN 欠損マウスの解析、PICT1 欠損 ES 細胞や PICT1 欠損マウスの作製、PBP1 欠損マウスの作製によって研究を展開する。

4. 研究成果

(1)PTEN の機能解析

①メラノサイト特異的な PTEN 欠損マウスは頬回脱毛による白髪抵抗性を示し、化学発がんに対する感受性が亢進すること、②マクロファージ特異的な PTEN 欠損マウスでは TNF 産生の低下からレイシユマニア菌を殺菌する能力が低下していること、③膵臓β細胞特異的 PTEN 欠損マウスはβ細胞のサイズの増大やストレプトゾシン誘発性糖尿病抵抗性を示すもののβ細胞腫瘍は発症しないこと、④ケラチノサイト特異的 PTEN 欠損マウスでは PI3Kγ依存性の有棘細胞癌がみられること、⑤PTEN ヘテロ欠損マウスでは内耳形成障害を見ること、⑥Sox9 による軟骨細胞の過形成は PI3K(P110α)の転写を制御することによっておこること等を示し、このように PTEN 欠損マウスを解析して PTEN/PI3K 経路の各種臓器における役割を明らかにした。

(2)PICT1 の機能解析

PICT1 は PTEN と結合して PTEN を安定化させ、PICT1 欠損 ES 細胞では PTEN 蛋白質の半減期が短縮していた。また PICT1 は RPL11 と核小体で結合し、PICT1 が欠損すると RPL11 が核小体から核質に移動し、RPL11 が MDM2 と結合してその機能を阻害し p53 を強力に制御することを見出した。PICT1 は ES 細胞の維持や個体発生に必須であり、PICT1 による細胞周期停止や細胞死亢進は p53 依存性であること、また PICT1 発現の低下した食道がん、大腸がんでは予後が圧倒的に良いことを解明し Nature Medicine に報告した。

(3)PBP1 の機能解析

PTEN と結合する新規遺伝子 PBP1 を酵母ツーハイブリッド法で見出した。PBP1 は PTEN のもつ脂質ホスファターゼ活性を亢進するとともに、PI3K の p110α の転写を抑制し、強力に Akt を抑制する。しかしながら PBP1 欠損マウスには未だ発現形をみない。次に PBP1 と構造の近い PBP2 遺伝子も PTEN と結合して PTEN を活性化作用を見出したので、PBP2 が PBP1 の機能を代償した可能性を考え、現在 PBP2 と PBP1 のダブル欠損マウスを作製中である。

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 25 件)

- (1) Suzuki A, Mori M ら全 11 名 1 番目
A new PICTure of the nucleolar stress
Cancer Science 103:632-637, 2012
- (2) Panasyuk G, Suzuki A, Pende M ら全 16 名 6 番目
PPARγ contributes to PKM2 and HK2 expression in fatty liver
Nature Communications 3:672, 2012
- (3) Sasaki M, Suzuki A ら全 23 名 23 番目
Regulation of the MDM2-P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11
Nature Medicine 17: 944-951, 2011
- (4) Kogo R, Suzuki A, Mori M ら全 12 名 9 番目
Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers.
Cancer Research 71: 6320-6326, 2011
- (5) Ikegami D, Suzuki A, Tsumaki N ら全 7 名 3 番目
Sox9 sustains chondrocyte survival and hypertrophy in part through Pik3ca-Akt pathway.
Development 138: 1507-1519, 2011
- (6) Patzak IM, Suzuki A, Kiefer F ら全 5 名 3 番目
HPK1 competes with ADAP for SLP-76 binding and via Rap1 negatively affects T-cell adhesion.
Eur J Immunol. 40:3220-5, 2010
- (7) Wang L, Suzuki A, Woo M. ら全 9 名 6 番目
Deletion of Pten in pancreatic β-cells protects against deficient β-cell mass and function in mouse models of type 2 diabetes.
Diabetes. 59:3117-26, 2010
- (8) Dong Y, Suzuki A, Tokuda M ら全 8 名 6 番目
Role of phosphatase and tensin homolog in the development of the mammalian auditory system.
Neuroreport. 21:731-5, 2010
- (9) Sasaki J, Suzuki A, Sasaki T ら全 20 名 19 番目
The PtdIns(3,4)P(2) phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death.

- Nature. 465:497-501, 2010
- (10)Asano J, Suzuki A, Ohteki T ら全 10 名 8 番目
Nod-like receptor signaling enhances dendritic cell-mediated cross-priming in vivo.
J. Immunology 184: 736-745, 2010
- (11)Alzabin S, Suzuki A, Sawasdikosol S ら全 7 名 5 番目
Hematopoietic progenitor kinase 1 is a critical component of prostaglandin E2-mediated suppression of the anti-tumor immune response
Cancer Immunology Immunotherapy 59: 419-429, 2010
- (12)Anezaki Y, Suzuki A, Horie Y ら全 14 名 12 番目
Sex difference in the liver of hepatocyte-specific Pten-deficient mice: A model of nonalcoholic steatohepatitis
Hepatology Research 39: 609-618, 2009
- (13)Sasaki T, Suzuki A ら全 7 名 7 番目
Mammalian phosphoinositide kinases and phosphatases
Progress in Lipid Research 48: 478-487, 2009
- (14)Tsuda M, Inoue-Narita T, Suzuki A, Itami S, Blumenberg M, Manabe M ら全 6 名 3 番目
Induction of gene encoding FABP4 in Pten-null keratinocytes.
Febs Letters 583: 1319-1322, 2009
- (15)Ishii H, Suzuki A, Ohnishi H ら全 14 名 13 番目
Eicosapentaenoic acid ameliorates steatohepatitis and hepatocellular carcinoma in hepatocyte-specific Pten-deficient mice.
J. Hepatology 50: 562-571, 2009
- (16)Radziszewska A, Suzuki A, Woo M ら全 10 名 7 番目
PTEN deletion and concomitant c-Myc activation does not lead to tumor formation in pancreatic beta cells.
J. Biol Chem. 284: 2917-2922, 2009
- (17)Qui W, Suzuki A, Adeli K ら全 13 名 12 番目
Phosphatase and tensin homolog (PTEN) regulates hepatic lipogenesis, microsomal triglyceride transfer protein, and the secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins.
Hepatology 48: 1799-1809, 2008
- (18)Knobbe CB, Suzuki A, Mak TW ら全 4 名 3 番目
The role of PTEN in development, physiology and tumorigenesis in mouse models : a tissue-by-tissue survey
Oncogene 27: 5398-5415, 2008
- (19)河原康一、鈴木聡 ら全 4 名 4 番目
癌抑制遺伝子 PTEN 異常による各種疾患～PTEN 欠損マウスが教えてくれたもの～
生化学 80: 1017-1025, 2008
- (20)Inoue-Narita T, Suzuki A ら全 18 名 18 番目
Pten deficiency in melanocytes results in resistance to hair graying and susceptibility to carcinogen-induced melanomagenesis
Cancer Res. 68: 5760-8, 2008
- (21)Choi D, Suzuki A, Woo M ら全 7 名 5 番目
Partial deletion of PTEN in the hypothalamus leads to growth defects that cannot be rescued by exogenous growth hormone
Endocrinology 149: 4382-6, 2008
- (22)Kuroda S, Suzuki A ら全 14 名 14 番目
Effective clearance of intracellular Leishmania major in vivo requires Pten in macrophages
Eur. J. Immunol. 38: 1331-40, 2008
- (23)Xue L, Suzuki A, Winoto A ら全 5 名 3 番目
Normal development is an integral part of tumorigenesis in T cell-specific PTEN-deficient mice
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105: 2022-2027, 2008
- (24)濱田浩一、佐々木雄彦、鈴木聡
血管内皮細胞における PTEN/PI3 キナーゼシグナル経路の役割
細胞工学 27: 480-485, 2008
- (25)Suzuki A, Sasaki T ら全 4 名 1 番目
Portrait of PTEN: Messages from Mutant Mice
Cancer Science 9: 209-13, 2008
- [学会発表] (計 48 件)
- (1)河原康一、鈴木聡 ら全 9 名 9 番目
核小体を起点とする新規 p53 経路制御因子 PICT1 による腫瘍進展制御
第 8 回宮崎サイエンスキャンプ、平成 24 年 2 月 17 日 宮崎 最優秀賞受賞
- (2)鈴木聡
癌抑制遺伝子による生体制御

第6回群馬大学秋田大学 GCOE シンポジウム、平成24年2月10日 群馬

(3) Kawahara K, Suzuki A ら全9名9番目
PICT1/GLTSCR2 is a Critical Nucleolar Binding Partner of RPL11 that Regulates the MDM2-p53 Pathway and Tumor Growth. The 21st Hot Spring Harbor Symposium with 9th Global COE International Symposium, 平成24年1月21日 Fukuoka

(4) 鈴木 聡

Hippo シグナル経路による皮膚制御

第19回毛髪科学研究会、11月26日 東京

(5) Kawahara K, Suzuki A ら全9名9番目
PICT1, a PTEN stabilizing protein, is a critical nucleolar latch of RPL11 to regulate MDM2-p53 pathway and tumor growth.

New Aspects of Phospholipid Biology and Medicine 2011

第10回 JBS バイオフロンティア国際シンポジウム (九州大学創立百周年記念)

平成23年11月15日 福岡

(6) 鈴木 聡

Mats 遺伝子による個体・発がん制御

病態代謝研究会、平成23年10月15日 東京

(7) 古後龍之介、鈴木 聡、森 正樹ら全11名10番目

HOTAIR は大腸癌において PRC2 を再標的し、予後不良に関わる新規 long ncRNA である

第70回日本癌学会学術集会、平成23年10月3日 名古屋

(8) 河原康一、鈴木 聡ら全9名9番目

核小体を起点とする新規 p53 経路制御因子 PICT1 とその異常による腫瘍制御

第70回日本癌学会学術集会、平成23年10月3日 名古屋

(9) 西尾美希、鈴木 聡ら全9名9番目

癌抑制遺伝子 Mob1 の機能解析

第84回日本生化学会大会シンポジウムシンポジスト (Hippo シグナル伝達系研究の新展開)

平成23年9月21日 京都

(10) Kohichi Kawahara, Akira Suzuki ら全8名8番目

PICT1/GLTSCR2 is a Critical Nucleolar Binding Partner of RPL11 that Regulates the MDM2-p53 Pathway and Tumor Growth

AACR Frontiers in Basic Cancer Research meeting, 平成23年9月17日 San Francisco

(11) 西尾美希、鈴木 聡ら全6名6番目

癌抑制遺伝子 Mob1 の機能解析

第5回群馬大学秋田大学グローバル COE シン

ポジウム、平成23年8月31日 秋田

(12) 鈴木 聡

核小体を起点とする p53 制御分子 PICT1 による個体発生とがん発症・進展制御

第26回発癌病理研究会、平成23年8月31日 札幌

(13) 西尾美希、鈴木 聡ら全5名5番目

Hippo シグナル分子 Mats による個体発生と腫瘍発症の制御

第7回宮崎サイエンスキャンプ 平成23年2月25日 宮崎

(14) 鈴木 聡

遺伝子改変動物の作製による 癌関連遺伝子の機能解析研究

北野臨床研修コアレクチャー 平成23年2月18日 大阪

(15) 河原康一、鈴木 聡ら全9名9番目

新規遺伝子 PICT1 (GLTSCR2) による p53 経路や腫瘍進展の制御～核小体を起点とする p53 制御機構～

「がん研究支援班」個体レベル研究のワークショップ、大津、平成23年2月3日、優秀講演賞受賞

(16) 西尾美希、鈴木 聡ら全7名7番目

MATS (Mob1) による個体発生と腫瘍発症制御

「がん研究支援班」個体レベル研究のワークショップ、大津、平成23年2月3日

(17) Youyi Dong, Akira Suzuki, Masaaki Tokuda, ら全6名5番目

PTEN regulates the proliferation and differentiation of the mammalian cochlear hair cells

BMB 学術集会 平成22年12月7日 神戸

(18) 河原康一、鈴木 聡ら全9名9番目

Identification of a novel gene PICT1/GLTSCR2 which regulates MDM2-p53 pathway and tumor growth

BMB 学術集会 講演 4T4 Biology of Diseases (Cancer-3) 平成22年12月10日 神戸

(19) 佐々木雄彦、鈴木 聡、大西洋英ら全6名5番目

A phosphoinositide species critical for polarized epithelial cells in vivo

BMB2010 学術集会 ワークショップ 4W6 epithelial cell functions and dysfunction-induced diseases 平成22年12月10日 神戸

(20) 佐々木純子、鈴木 聡、佐々木雄彦ら全4名3番目

The lipid phosphatase INPP4A prevents striatal neurons from excitotoxic death
BMB2010 学術集会 シンポジウム 2S4 Protein Phosphatase: Basic and Diseases 平成22

年 12 月 8 日 神戸
(21)鈴木 聡
Identification of a novel gene
PICT1/GLTSCR2 which regulates MDM2-p53
pathway and tumor growth
GCOE シンポジウム 秋田 平成 22 年 10 月 5
日
(22)伊東文祥、鈴木 聡ら全 6 名 6 番目
PI3Kgamma governs the onset of T cell
lymphomas by PTEN deficiency
日本血液学会学術集会 講演 リンパ系腫瘍
の分子機構 平成 22 年 9 月 26 日 横浜
(23)河原康一、鈴木 聡ら全 11 名 11 番目
Identification of a novel gene
PICT1/GLTSCR2 which regulates MDM2-p53
pathway and tumor growth
第 69 回日本癌学会学術集会 講演 4-2: p53
関連遺伝子(1)
平成 22 年 9 月 24 日 大阪
(24)西尾美希、鈴木 聡ら全 9 名 9 番目
The role of the tumor suppressor gene
MATS1(Mob1) in the Hippo signaling pathway
第 69 回日本癌学会学術集会 シンポジウム
S1 動物を用いた発がん研究
平成 22 年 9 月 24 日 大阪
(25)西尾美希、鈴木 聡ら全 5 名 5 番目
MOB1 による個体発生と腫瘍発症の制御
第 25 回発がん病理研究会 平成 22 年 8 月 22
日 松島
(26)鈴木 聡
遺伝子改変動物の作製による がん関連遺伝
子の機構解析研究
日本小児科学会地方会 平成 22 年 7 月 31
日 秋田
(27)Miki Nishio, Akira Suzuki ら全 10 名
10 番目
PICT1 is a Critical Nucleolar Latch of
RPL11 to Regulate MDM2/HDM2-p53 Pathway.
1st Japanese Society of Hematology(JSH)
international symposium & European
Society of Hematology(ESJ) joint
symposium 平成 22 年 7 月 16 日 Akita
(28)鈴木 聡、佐々木雄彦ら全 8 名 1 番目
Mats 欠損による個体発生と腫瘍発症制御
Mats による個体発生と腫瘍発症の制御
日本細胞生物学会学術集会 ミニシンポジ
ウム MS-3 「がん増殖を解くシグナル伝達研
究の新展開」招待講演 平成 22 年 5 月 20 日
大阪
(29)河原康一、鈴木聡ら全 7 名 7 番目
PICT1 遺伝子の機能解析～核小体を基点とし
た p53 遺伝子の制御～
第 6 回宮崎サイエンスキャンプ平成 22 年 02

月 26 日 宮崎
(30)佐々木雅人、鈴木聡ら全 6 名 6 番目
PTEN 結合分子 PICT1 の機能解析
日本ホスファターゼ研究会 平成 21 年 11 月
14 日 熊本
(31)西尾美希、鈴木 聡ら全 4 名 4 番目
PTEN 結合分子 PICT1 の機能解析
GCOE シンポジウム平成 21 年 11 月 10 日
群馬
(32)濱田浩一、鈴木聡ら全 6 名 6 番目
癌抑制遺伝子 Mats の役割
第 82 回日本生化学会大会平成 21 年 10 月 24
日 神戸
(33)西尾美希、鈴木聡ら全 6 名 6 番目
PTEN 結合分子 PICT1 の細胞分化における機能
解析
第 71 回日本血液学会学術集会平成 21 年 10
月 24 日 京都
(34)董有毅、徳田雅明ら全 7 名 6 番目
Novel role for PTEN in the development of
the inner ear
第 82 回日本生化学会大会 平成 21 年 10 月 22
日 神戸
(35)佐々木雄彦、鈴木聡ら全 5 名 5 番目
PI (3, 5) P₂が制御する生命現象
第 82 回日本生化学会大会平成 21 年 10 月 21
日 神戸
(36)河原康一、鈴木聡ら全 7 名 7 番目
PTEN 結合分子 PICT1 の機能解析
秋田大学COEセミナー平成 21 年 08 月 26
日 秋田
(37)Akira Suzuki
Functions of the tumor suppressor gene
PTEN and its binding protein PICT1
International COE Symposium: Signal
Transduction in the regulatory system and
its disorders 平成 21 年 6 月 25 日 Akita
(38)三好かほり、鈴木聡、中里雅光ら全 7 名
6 番目
細気管支肺胞上皮特異的 Pten 欠損マウスを
用いたブレオマイシン肺線維症モデルの解
析
第 5 回宮崎サイエンスキャンプ 平成 21 年 02
月 20 日 宮崎
(39)Shigehisa Yanagi, Akira Suzuki ら全 3
名 3 番目
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 平成 20 年
12 月 13 日 韓国
(40)Tae Inoue-Narita, Akira Suzuki ら全 7
名 7 番目

Pten deficiency in melanocytes results in resistance to hair graying and susceptibility to carcinogen-induced melanomagenesis

国際ホスファターゼシンポジウム平成 20 年 12 月 12 日 Maebashi

(41)Shigehisa Yanagi, Akira Suzuki ら全 3 名 3 番目

Analysis of Pten Function in Bronchioalveolar Epithelium

国際ホスファターゼシンポジウム平成 20 年 12 月 13 日 Maebashi

(42)佐々木雄彦、鈴木聡ら全 8 名 8 番目

神経細胞における L-P I Pase の機能

BMB 学術集会 平成 20 年 12 月 12 日 神戸

(43)木村透、鈴木聡、仲野徹ら全 6 名 5 番目
P I 3 K / A k t シグナルによる多能性幹細胞システムの制御

BMB 学術集会平成 20 年 12 月 12 日 神戸

(44)高須賀俊輔、鈴木聡、佐々木雄彦ら全 6 名 5 番目

ホスファチジルイノシトール 3 リン酸 5 - キナーゼの生理機能解析

BMB 学術集会平成 20 年 12 月 09 日 神戸

(45)Youyi Dong, Akira Suzuki, Masaaki Tokuda ら全 6 名 3 番目

The role of PTEN in the development of auditory system

BMB 学術集会平成 20 年 12 月 09 日 神戸

(46)鈴木聡、佐々木雄彦ら全 11 名 1 番目

PTEN 欠損による肺腺がんと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平成 20 年 10 月 29 日

(47)鈴木聡

P T E N / P I 3 キナーゼ経路異常による発癌と疾患

群馬大学秋田大学連携グローバル C O E プログラムシンポジウム平成 20 年 10 月 17 日 群馬

(48)木村 透、鈴木 聡、仲野 徹ら全 5 名 4 番目

分化多能性の獲得と維持における PI3K/Akt シグナルの機能

第 6 回 幹細胞シンポジウム 平成 20 年 05 月 16 日 淡路

[図書] (計 4 件)

(1)河原康一、西尾美希、佐々木雅人、前濱朝彦、佐々木雄彦、古後龍之介、三森功士、森 正樹、鈴木 聡

PICT1 による核小体ストレス経路を介した

p53 と腫瘍進展制御～腫瘍予後マーカーや今後の創薬応用にむけて～

遺伝子 Mook22 号 最新疾患モデルと創薬応用研究の最前線 in press, 2012

(2)鈴木 聡

「ホスホリパーゼ」、「ホスホリパーゼ C」、「PI3 キナーゼ」

生物学辞典、東京化学同人

(3) 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

(4) 鈴木 聡

分子細胞生物学辞典 (第二版) ' PTEN'

東京化学同人 731, 2008

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: PICT1 抑制によるがんの発症・進展抑制と癌患者予後マーカーとしての PICT1

発明者: 鈴木聡、佐々木雅人、河原康一、古後龍之介、三森功士、森正樹

権利者: 鈴木聡、佐々木雅人、河原康一、古後龍之介、三森功士、森正樹

種類: Provisional Patent USA

番号: 61/368, 880

出願年月日: 29 Jul 2010

国内外の別: 国外

○取得状況 (計 0 件)

名称:

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)

九州大学・生体防御医学研究所・教授

研究者番号: 10311565

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし