

研究報告書

特定課題：希少がん

(平成27年度)

平成29年10月24日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 国立がん研究センター研究所

住所 中央区築地5-1-1

研究者氏名 大木理恵子



(研究課題)

希少がんである神経内分泌腫瘍のがん抑制遺伝子 PHLDA3 の機能解析～臓器を超えた神経内分泌腫瘍の統合的理解に向けて～

平成28年2月19日付助成金交付のあった標記特定課題：希少がんについて研究が
終了致しましたのでご報告いたします。

研究目的

本研究の目的は、神経内分泌腫瘍 (NET) 発症のメカニズム解明と、NET 治療・診断に役立つ成果を得る事である。NET とは、ペプチドホルモンを分泌する神経内分泌細胞に由来するがんであり、膵臓を始めとして、下垂体や甲状腺、肺など様々な臓器に生じる。我々は、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見だし、肺と膵臓の 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, Vol. 136, pp. 535-550, 2009、及び PNAS, 111(23):E2402-E2413, 2014)。また、PHLDA3 欠損マウスを用いた解析により、様々な臓器の神経内分泌細胞の異常増殖、さらには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 が様々な臓器に由来する 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。そのため、PHLDA3 遺伝子の機能喪失が認められた患者には Akt 経路の阻害剤が著効する可能性があると考えている。また、PHLDA3 遺伝子の機能喪失は NET 患者の予後と強い相関があり、今後、PHLDA3 遺伝子の診断により、患者予後の予測ができるようになる可能性がある。本研究を進める事により、臓器を超えた NET 共通のがん制御経路を明らかにするとともに、NET 患者の個別化医療に貢献出来ると考える。

研究成果

PHLDA3 欠損マウスを用い、様々な神経内分泌組織に腫瘍が発生するか、詳細に解析を進めた。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。この事から、PHLDA3 遺伝子の LOH が認められた患者に Akt 経路の阻害剤を投与することで予後改善の可能性があると考えている。本仮説が立証されることによって、Akt 経路阻害剤が奏効する患者を前向きに診断することが可能となり、NET 患者の個別化医療に貢献する事が出来る。今後、PHLDA3 遺伝子の LOH 診断により、患者予後の診断が可能かさらに検討する予定である。さらには、膵臓と肺以外のヒト NET においても、PHLDA3 遺伝子の異常が認められるか検討を進めた。下垂体、大腸、甲状腺の NET サンプルを収集しており、解析を進めた。

原著論文

1. Issei Ezawa, Yuichiro Sawai, Tatsuya Kawase, Atsushi Okabe, Shuichi Tsutsumi, Hitoshi Ichikawa, Yuka Kobayashi, Fumio Tashiro, Hideo Namiki, Tadashi Kondo, Kentaro Semba, Hiroyuki Aburatani, Yoichi Taya, Hitoshi Nakagama and Rieko Ohki (corresponding author).

A novel p53 target gene FUCA1 encodes a fucosidase and regulates growth and survival of cancer cells. *Cancer Science*, 107(6):734-45, 2016.

2. Yoshinori Asano, Tatsuya Kawase, Atsushi Okabe, Shuichi Tsutsumi, Hitoshi Ichikawa, Satoko Tatebe, Issay Kitabayashi, Fumio Tashiro, Hideo Namiki, Tadashi Kondo, Kentaro Semba, Hiroyuki Aburatani, Yoichi Taya, Hitoshi Nakagama and Rieko Ohki (corresponding author).

IER5 generates a novel hypo-phosphorylated active form of HSF1 and contributes to tumorigenesis. *Scientific Reports*, 6, 19174; doi: 10.1038/srep19174, 2016.

3. Xiaoqi Wang, Guangyuan Li, Sanjay Koul, Rieko Ohki, Matthew Maurer, Alain Borczuk, Balazs Halmos. PHLDA2 is a key oncogene-induced negative feedback inhibitor of EGFR/ErbB2 signaling via interference with AKT signaling. *Oncotarget*, DOI: 10.18632/oncotarget.3674.

総説

1. Masahiro Takikawa and Rieko Ohki (corresponding author).

A vicious partnership between AKT and PHLDA3 to facilitate neuroendocrine tumors. *Cancer Science*, 108(6): 1101-1108, 2017.