

## 共同研究報告書

京都大学再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：国立がん研究センター研究所

職名：研究員

氏名：大木理恵子

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

### 記

1. 研究課題：膵島移植効率向上を目指した移植膵島における膵内分泌腫瘍の新規がん抑制遺伝子 X の機能抑制

2. 再生医科学研究所共同研究者：角 昭一郎 准教授

3. 研究期間： 短期研究課題 ・ 長期研究課題  
(平成24年4月1日～平成25年3月31日)

4. 研究経過及び研究成果：

膵臓はその約9割以上は外分泌腺が占め、その中に内分泌細胞が集まる膵島が島のように浮かんで存在している組織である。膵島細胞が腫瘍化すると膵内分泌腫瘍となり、一方で膵島の機能が破綻し、インスリン分泌が異常になると糖尿病を発症する。糖尿病患者の治療として、膵臓移植より患者の体への負担が少ないという事で膵島移植が行われている。日本においては臓器提供者が少ないため、より高い膵島の生着率が望まれており、膵島細胞を増殖させる、あるいは膵島細胞の細胞死を抑制する方法が模索されている。

我々は、これまで機能未知であった遺伝子 X が、p53 によって誘導される遺伝子である事を見だし、X が p53 による Akt 抑制を担う重要な遺伝子である事を世界で初めて明らかにした。遺伝子 X は、細胞膜に存在するイノシトールリン脂質 (PIPs) との結合に働く PH ドメインのみから構成されるタンパク質をコードしている。一方、Akt も PH ドメインを持つタンパク質であり、活性化には PH ドメインを介して細胞

膜に局在する事が必須である。Xは、Aktのいわば内在的に発現する dominant negative 体として機能し、Akt と PIPs との結合を直接阻害する。その結果、Akt の細胞膜局在は阻害され、下流の生存シグナルは伝達されない。

がん抑制において、非常に強いがん化促進能を持つ Akt の活性を制御する事はとても重要である。実際に X の発現を抑制した細胞では Akt の異常な活性化が認められるとともに、細胞ががん化（足場非依存性の増殖能を獲得）している事が示され、X はがん抑制能を有する事が示された。さらに、ヒト肺及び膵内分泌腫瘍において遺伝子 X の高頻度な欠損が認められた。これらのがん組織では正常組織と比較して X の発現低下と Akt 活性の上昇が認められ、X が内分泌腫瘍のがん抑制遺伝子として機能していると考えられた。

一方で、X が膵内分泌腫瘍のがん抑制遺伝子であるという事から、X が膵内分泌細胞の増殖を制御するのではないかと考え研究を進めている。これまでに膵島β細胞由来の細胞株 RIN 細胞、正常膵島細胞を用いて、膵β細胞において X が細胞増殖と Akt 活性を抑制している事を明らかにした。

さらには X 欠損マウスにおいて膵島の過形成が認められており、X は膵島細胞の増殖を抑制する事が示された。

これまでに角昭一郎准教授との共同研究によって、分離膵島から得た膵島細胞を用い、X が膵島細胞において細胞増殖の抑制、アポトーシス誘導に機能する事を明らかにした。

今後さらに膵島機能に X がどのように関わるのか解析を進める事で、糖尿病研究、膵島移植に役立つ成果を得る事が可能である。さらには X 機能を抑制した膵島を作り出し、再生医療の分野に役立てたいと考えている。

## 5. 研究成果の公表

※発表論文リスト（掲載予定、プレプリントを含む。準備中も可）、学会発表等

学会発表

・口頭発表

1. 第71回日本癌学会学術総会、シンポジウム発表、2012.9

大木理恵子「X is a p53-regulated repressor of Akt」

2. 第35回日本分子生物学会年会、ワークショップ発表、2012.12

大木理恵子「X は Akt の新規抑制因子をコードする内分泌腫瘍の新規がん抑制遺伝子

である」

・ポスター発表

1. 第二回日中がん研究シンポジウム会、ポスター発表、2012. 5

Pancreatic islet hyperplasia in mice deficient for X, a candidate tumor suppressor gene of endocrine tumors

2. 第35回日本分子生物学会年会、ポスター発表、2012.12

Akt 抑制遺伝子 X は新規膵内分泌腫瘍抑制遺伝子である～X 遺伝子欠損マウスにおける膵ランゲルハンス島細胞の過形成～