

平成 26 年 5 月 9 日

平成 25 年度共同研究報告書

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：膵内分泌腫瘍の新規がん抑制遺伝子 X の機能抑制を利用した膵島移植効率向上法の確立
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 25 年 4 月 1 日～平成 26 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

1. Rieko Ohki (corresponding author), Kozue Saito, Yu Chen, Tatsuya Kawase<sup>3</sup>, Yukie Aita, Nobuyoshi Hiraoka, Raira Saigawa, Maiko Minegishi, Goichi Yanai, Hiroko Shimizu, Shinichi Yachida, Naoaki Sakata, Akihiko Yokoyama, Ryuichiro Doi, Tomoo Kosuge, Kazuaki Shimada, Benjamin Tycko, Toshihiko Tsukada, Yae Kanai, Shoichiro Sumi, Hideo Namiki, Yoichi Taya, Tatsuhiro Shibata\* and Hitoshi Nakagama\*. (\*These authors equally contributed to the work) X is a novel tumor suppressor of pancreatic neuroendocrine tumors. PNAS, in press.

2. Toshitsugu Fujita, Yoshinori Asano, Junko Ohtsuka, Yoko Takada, Kazunobu Saito, Rieko Ohki, Hodaka Fujii. Identification of telomere-associated molecules by engineered DNA-binding molecule-mediated chromatin immunoprecipitation (enChIP). Scientific Reports, 3, doi:10.1038/srep03171.

3. Sakata N, Nicolas S, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Hata T, Katayose Y, Egawa S, Kodama T, Unno M. Enhanced Ultrasopnography using Nanobubble Contrast Agent for Islet Transplantation. (投稿予定)

4. Development of polyvinyl alcohol bioartificial pancreas with rat islets and mesenchymal stem cells. Yoshimatsu G, Sakata N, Tsuchiya H, Ishida M, Motoi F, Egawa S, Sumi S, Goto M, Unno M. Transplant Proc. 2013; 45(5): 1875-80. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.01.043.

5. Sakata N, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Aoki T, Mizuma M, Motoi F, Katayose Y, Kodama T, Egawa S, Unno M. Imaging of transplanted islets by positron emission tomography, magnetic resonance imaging, and ultrasonography. Islets. 2013;5(5).(Online)

6. Sakata N, Aoki T, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Hata T, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Strategy for clinical setting in intramuscular and subcutaneous islet transplantation. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30(1):1-10.

7. Hata T, Sakata N, Aoki T, Yoshimatsu G, Tsuchiya H, Hayashi H, Motoi F, Goto M, Katayose Y, Egawa S, Unno M. Postoperative cholestasis and cholangitis after total pancreatectomy with biliary reconstruction impair the function of autotransplanted islets. Transplantation. 2013 Sep 15;96(5):e40-3.

8. Sakata N, Goto M, Motoi F, Hayashi H, Nakagawa K, Mizuma M, Yamaya H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Sawada S, Ottomo S, Okada T, Fukase K, Yoshida H, Ito T, Hirota M, Ishigaki Y, Sekiguchi S, Rikiyama T, Katayose Y, Fujimori K, Egawa S, Shimosegawa T, Katagiri H, Satomi S, Unno M. Clinical experiences in the treatment of pancreatic arteriovenous malformation by total pancreatectomy with islet autotransplantation. Transplantation. 2013 Sep 15;96(5):e38-40.

・その他の研究成果

・招待講演

1. 日本遺伝学会第 85 回大会、ワークショップ発表、2013 年 9 月  
大木理恵子 「遺伝子 X は神経内分泌腫瘍の新規がん抑制遺伝子である」

2. The 6th International p63/p73 Workshop、2013 年 9 月  
Rieko Ohki ‘X; a p53-regulated repressor of Akt and a novel tumor suppressor of endocrine tumors’

3. 大阪大学微生物病研究所、ゲノム生化学セミナー、2013 年 12 月 (発表予定)

大木理恵子 「新規癌関連遺伝子の同定による癌化メカニズムの解明」

・口頭発表

第72回日本癌学会学術総会、口頭発表、2013.10

大木理恵子 「Akt の新規抑制因子をコードする遺伝子 X は内分泌腫瘍のがん抑制遺伝子である」

・ポスター発表

1. 第35回日本分子生物学会年会、ポスター発表、2013.12

Akt 抑制遺伝子 X は膵β細胞の増殖を抑制する

斉藤梢、大木理恵子

2. 第35回日本分子生物学会年会、ポスター発表、2013.12

遺伝子 X と MEN1 遺伝子による膵内分泌腫瘍の抑制機構の解明

チン・ヨ、大木理恵子

3. 第35回日本分子生物学会年会、ポスター発表、2013.12

がん抑制遺伝子 X による新規 Akt 抑制メカニズムの解明

西川雷羅、大木理恵子

4. 第35回日本分子生物学会年会、ポスター発表、2013.12

遺伝子 X は下垂体腫瘍の新規がん抑制遺伝子である

峯岸舞子、大木理恵子