下垂体神経内分泌腫瘍で同定されたがん抑制遺伝子 *PHLDA3* 変異の機能解析 Functional analysis of mutant *PHLDA3* in pituitary neuroendocrine tumor 冨永 航平 <sup>1,2</sup>,山口 陽子 <sup>1,</sup> 永田 喜三郎 <sup>2</sup>, 大木 理恵子 <sup>1</sup>

Kohei tominaga<sup>1,2</sup>,Yhoko Yamaguchi<sup>1</sup>, Kisaburo Nagata<sup>2</sup>, Rieko Ohki<sup>1</sup>

1. 国立がん研究センター研究所 基礎腫瘍学ユニット

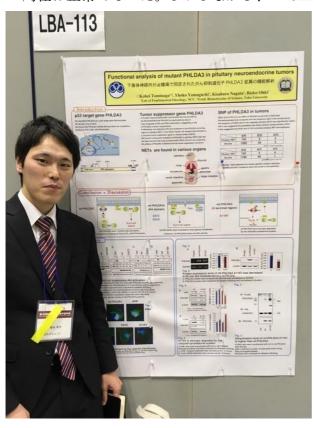
Laboratory of Fundamental Oncology, National Cancer Center Research Institute

2. 東邦大学大学院 理学研究科 生物分子科学専攻

Department of Biomolecular Science, Graduate School of Science, Toho University

Akt は生存・増殖・がん化シグナルの中枢を担っており、多くのがんにおいて高頻度に活性化している。Akt は細胞膜上のイノシトールリン脂質(PIPs)との結合を介して細胞膜に局在することで活性化し、Akt シグナルを伝達する。一方、p53 はがん抑制に関わる様々な遺伝子の転写を正に制御しており、多くのがんにおいて機能が失われている。これまでに、我々は p53 標的遺伝子としてPHLDA3 を同定した。さらに、PHLDA3 がほぼ PIPs に結合する PH ドメインのみから構成されること、そして PHLDA3 がほぼ PIPs に結合する PH ドメインのみから構成されること、そして PIPs との結合を競合的に阻害することで、PIPs との結合を競合的に阻害することで、PIPs とがした。また、我々は PIPs とがした。また、我々は PIPs をがした。また、我々は PIPs に指していることを報告した。現在、PIPs に着目し研究を進めている。

本研究では、下垂体 NET で同定された 4 種類の PHLDA3 の点突然変異(それぞれ PH3m1,2,3,4 とする)が PHLDA3 機能に与える影響について解析した。各点突然変異体の機能解析を行った結果、PH3m1 では細胞膜への局在能・Akt 抑制能が失われていた。一方で、PH3m2,3,4 の細胞膜への局在は正常であった。しかしながら、PH3m2,3 の Akt 抑制能は減弱しており、PH3m4 はユビキ



チン・プロテアソーム系による分解を強く受け、タ ンパク質の安定性が低下していることが示された。 PH3m4 変異は PHLDA3 の PH ドメイン外の C 末 端領域内で起きており、C 末端領域がタンパク質 の安定性を制御することが考えられた。そこで、C 末端欠損体 ( $\Delta C$  とする) を作製し解析した。その 結果、ΔC は PH3m4 同様にタンパク質の安定性 が低下することが示された。以上の解析から、下垂 体 NET で見つかった PHLDA3の点突然変異によ って PHLDA3 機能が失われることが明らかにな った。また、機能未知であったC末端領域がタン パク質安定化に寄与することが示された。さらに、 PHm2,3 の細胞膜局在は正常であるにもかかわら ず Akt 抑制能が減弱することから、従来から考え られている機構とは異なる、新規の Akt 抑制機構 の存在が示唆された。