

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：希少がんである神経内分泌腫瘍の個別化医療開発に向けたがん抑制遺伝子 PHLDA3 の機能解析
2. 研究開発代表者： 氏名 （当該年度 3 月 31 日時点の所属）  
山口 陽子 （国立研究開発法人国立がん研究センター 希少がん研究分野）
3. 研究開発の成果

### 【背景と目的】

我々は p53 標的遺伝子の解析から PHLDA3 を同定し、PHLDA3 ががん遺伝子 Akt の活性化阻害を介して肺の神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor; NET）のがん抑制遺伝子として働く事を明らかにした（Kawase, Ohki et al., Cell, 2009）。

NET は全身の内分泌器官に生じる希少がんである。我々が膵 NET に着目し、PHLDA3 の機能を解析した結果、膵 NET においても PHLDA3 は高頻度な LOH を呈し、PHLDA3 の LOH をもつ膵 NET は予後不良であることがわかった（Ohki et al., PNAS, 2014）。膵 NET の予後と関連をもつ遺伝子は過去に報告が無く、PHLDA3 は予後予測マーカーとなる可能性が高い。

PHLDA3 が肺と膵臓の NET のがん抑制遺伝子として機能していることから、PHLDA3 は様々な臓器に発生する NET の共通のがん抑制遺伝子であることが考えられた。このことから本研究では、NET を生じる内分泌器官である下垂体における PHLDA3 の機能解析を行う。具体的には、PHLDA3 欠損マウス下垂体の標本の収集と観察、ヒト下垂体 NET（下垂体腺腫）を収集・解析し比較する事で、下垂体 NET の治療・診断につながる結果を得る。

### 【活動総括概要】

本研究では、ヒト下垂体 NET における PHLDA3 遺伝子の機能解析（A）および PHLDA3 欠損マウスにおける下垂体観察（B）を行い、下垂体 NET の治療・診断につながる結果を得る。下記では、（A）、（B）それぞれについて具体的に検討する事項を記載している。

（A）ヒト下垂体 NET において PHLDA3 が診断・治療の指標となるか。

- (i) ヒト下垂体 NET（下垂体腺腫）検体を収集する。
- (ii) ヒト下垂体 NET における PHLDA3 遺伝子の LOH 解析を行う。
- (iii) ヒト下垂体 NET における PHLDA3 遺伝子の変異解析を行う。
- (iv) ヒト下垂体 NET における PHLDA3 遺伝子のプロモーター領域のメチル化解析を行う。
- (v) (ii-iv) の情報とヒト下垂体 NET の産生するホルモンや悪性度を比較する。

（B）PHLDA3 欠損マウスがヒト下垂体 NET のモデルとなるか。

- (i) PHLDA3 欠損マウス下垂体標本の収集を行い、HE 染色及び下垂体産生ホルモン認識抗体による免疫染色を行う。
- (ii) (i) の情報とヒト下垂体 NET とを比較する。

### 【平成 27 年度の進捗状況】

- (1) ヒト下垂体 NET（下垂体腺腫）検体を希少な症例を含む 203 症例収集した。
- (2) 収集したヒト下垂体 NET 検体において PHLDA3 の LOH 解析を行った。

(3) 収集したヒト下垂体 NET 検体において PHLDA3 ORF 内の変異解析を行った。

(4) PHLDA3 欠損マウス下垂体標本の収集を行い、特に異常の認められたものについては HE 染色及び下垂体産生ホルモン認識抗体による免疫染色を行った。

以上の解析から、PHLDA3 遺伝子が下垂体 NET において重要ながん抑制遺伝子であることが示唆される結果が得られている。

PHLDA3 は様々な NET においてがん抑制的に機能すると考えられ、本研究は、NET 共通のがん抑制メカニズムの解明につながると考えられる。各種の NET を統合した解析が可能になれば、NET 研究とそれに続く創薬や治療法の開発が加速すると期待できる。