OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	血管内皮細胞における癌抑制遺伝子PTEN
Author(s)	濱田, 浩一
Citation	癌と人. 2006, 33, p. 22-23
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23652
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

血管内皮細胞における癌抑制遺伝子 PTEN

濱 田 浩 一*

血管の発生・分化において，成長因子などで活性化されるシグナル伝達は重要な役割を果たしていることが知られている。これらの受容体からの刺激はホスホイノシチド-3-キナーゼ（phosphatidylinositol-3-kinase，以下 PI3K）を活性化し，3位のイノシトール環をリン酸化するこ

とによってホスファチジルイノシトール-3, 4, 5-三リン酸（PI-3,4,5-P3, 以下 PIP3）を産生する。PIP3 はさらに PKB/Akt 等を活性化し，下流の p27Kip1, Bad, NF-κB, MDM2, FKHR などの分子群を介して細胞増殖，アポトーシス抵抗性に働くことが知られている。一方，癌抑制遺伝子 PTEN は主に PIP3 を基質とし，PI3K のシグナル経路を負に制御する脂質フォスファターゼである。ヒトにおいて PTEN は多くの悪性腫瘍で高頻度に変異が見られる。また，PTEN 先天性ヘテロ変異は，Cowden 病や Lhermitte-Duclos 病などが知られており，多発性の過誤腫を伴い高頻度に癌を発症することが知られている。これまで PTEN の欠損マウスは胎生早期に致死であるため，血管内皮細胞の発生・分化における PTEN の機能解析は困難であった。そこで我々は PTEN flox マウスを作成し Tie2-Cre トランスジェニックマウスと交配させることによって血管内皮細胞で特異的に PTEN を欠損させ，PTEN ヘテロ欠損マウスおよび PTEN ホモ欠損マウスの表現型を解析した。

PTEN ヘテロ欠損マウスにマトリゲルを移植したところ VEGF, Angiopoietin 刺激に対して顕著に血管新生能が亢進していた。また，腫瘍細胞を皮下に移植したところ，PTEN ヘテロ変異マウスでは，血管新生能を伴い腫瘍増殖能が亢進していた。これらのことにより 血管内皮細胞において PTEN ヘテロ欠損は，発ガンに関与するだけでなく血管新生能を亢進させ腫瘍のさらなる悪性化に寄与していることが考えられた。

一方，PTEN ホモ欠損マウスを解析したところ胎生 11.5 日までに死亡し，血管は未熟な血管マーカーが発現する原始血管叢のみで，血管のリモデリングはほとんどおこらず心臓をはじめ大血管からの出血・漏出がみられた。さらに PTEN ホモ欠損マウスでは，血管平滑筋およびペリサイトのマーカーである αSMA 陽性細胞がほとんど見られず，心筋層は菲薄化していた。PTEN ホモ欠損マウスにおける遺伝子発現変化を調べたところ野生型と比較して Angiopoietin-1, VCAM-1, connexin40, ephrinB2 の発現は低下しており，Angiopoietin-2, VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 の発現は亢進していた。

PI3K は，複数のサブユニットから構成されていることが知られている。その中でも p85α はクラス IA 型の PI3K であり血管新生成長因子によりチロシンキナーゼ受容体を介して活性化される。一方 p110γ は，クラス IB 型の PI3K であり G タンパク質結合受容体を介して活性化する。そこで，PTEN 欠損マウスで見られた表現型がどの PI3K を介して回復できるかを検討するために PTEN 欠損マウスと p110γ もしくは p85α とのダブル欠損マウスを作成した。p110γ もしくは p85α のどちらのダブル欠損マウスも共に PTEN ヘテロ欠損で見られた血管新生の亢進および腫瘍増殖能の亢進は部分的に抑制された。また，PTEN ホモ欠損で見られた胎生致死性に関しては共に胎生 11.5 日で正常な血管および正常な心臓が出現していた。さらに p110γ とのダブル欠損マウスでは胎生 18 日目まで，p85α とのダブル欠損マウスでは胎生 14 日目まで生存していた。

以上の結果より，PTEN は正常な胎生期の血管の発生および成体における血管新生において重要な役割を果たしていることが考えられる。今後さらに PTEN の新たな基質の探究や既存のシグナル分子に対する位置づけ，および PTEN を制御する分子の同定が望まれる。現在われわれは PTEN の安定化に重要な役割を果たしている分子の解析を行っており，非常に興味ある結果を得ている（投稿準備中）。近年，各種 PI3K 特異的阻害剤が開発されており，これらの阻害剤が血管新生をターゲットとしたガン治療に役立つことが期待されている。

＊秋田大学医学部構造機能医学講座分子医科学分野
平成 16 年度一般学術研究助成金交付者