

がん抑制遺伝子 *PTEN* 異常による各種疾患 ～*PTEN* 欠損マウスが教えてくれたもの～

河原 康一¹⁾, 佐々木 雄彦^{2),3)}, 西尾 美希^{1),2)}, 鈴木 聡^{1),3)}

PTEN は PIP₃ を主な基質とするホスファターゼで、PI3 キナーゼ経路を負に制御する。*PTEN* はヒト悪性腫瘍において高頻度に遺伝子変異が認められ、*PTEN* ヘテロ欠損マウスは高率にがんを発症することから、*PTEN* はがん抑制遺伝子であることが明らかとなった。*PTEN* ホモ欠損マウスは胎生致死であることから、*PTEN* は発生に必須であることが明らかとなったが、胎生早期に致死であったために各種臓器における *PTEN* の役割を解析することは困難であった。そこで各種組織特異的に *PTEN* を欠損するマウスを作製し、*PTEN* は多様な組織において強いがん抑制作用があること、がん以外の種々の主要な疾患制御にも重要であることを明らかにした。本論ではこれら *PTEN* 欠損マウスの表現形を概説するとともに、*PTEN* 欠損による発がんの分子メカニズムについて議論する。

1. はじめに

様々な細胞増殖因子、サイトカイン、ケモカイン、インスリンなどのホルモン、抗原などの刺激によって、PI3 キナーゼ (PI3K) が活性化され、活性化された PI3K は細胞膜上のホスファチジルイノシトール-4,5-二リン酸 (以下、PIP₂) の3位をリン酸化し、ホスファチジルイノシトール-3,4,5-三リン酸 (PIP₃) を産生する¹⁾。PIP₃ は、セカンドメッセンジャーとして Akt をはじめとするさまざまな下流の細胞内シグナル伝達分子を活性化することで細胞増殖、アポ

トーシス抵抗性などの細胞応答に関与する (図1)。

PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)²⁾ は種々のがんにおいて高頻度に DNA 変異が認められるがん抑制遺伝子であり、また DNA レベルのみならずタンパク質発現レベルの異常をも含めると全悪性腫瘍の約半数近くで *PTEN* の異常を認めることから、p53 と並ぶがん抑制遺伝子の代表格に位置づけられるようになってきた。また *PTEN* の先天的変異は、Cowden 病、Bannayan-Zonana 症候群、Lhermitte-Duclos 病など、過誤腫を伴い高率にがん化する疾患につながることが知られている³⁾。生化学的には *PTEN* の主な基質は PIP₃ であり⁴⁾、PIP₃ の D3 位を脱リン酸化することで PI3K/Akt シグナル伝達経路を負に調節する。

我々は *PTEN* 全身性欠損マウス及び Cre-loxP システムによる *PTEN* 組織特異的欠損マウス (*PTEN*-flox マウス) および PI3K γ (p110 γ) 欠損マウスを作製し、*PTEN*/PI3K 経路の生体内における機能を解析してきた。本論では、主に我々が作製解析してきた *PTEN* 欠損マウスのうち特にがんを自然発症するマウスの表現型を総括し、*PTEN* 欠損によるがん化の分子メカニズムについて議論する。

¹⁾九州大学生体防御医学研究所発生工学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 国立大学法人九州大学 生体防御医学研究所 ゲノム機能制御学部門 発生工学分野)

²⁾秋田大学医学部感染制御学分野

³⁾群馬大学・秋田大学連携グローバル COE プログラム
The role of *PTEN* tumor suppressor gene in disease: Message from *PTEN*-deficient mice
Kohichi Kawahara¹⁾, Takehiko Sasaki^{2),3)}, Miki Nishio^{1),2)}, and Akira Suzuki^{1),3)} (¹⁾Division of Embryonic and Genetic Engineering, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Fukuoka, 812-8582, Japan; ²⁾Department of Microbiology, Akita University School of Medicine 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan; ³⁾Gunma University/Akita University Global COE program)

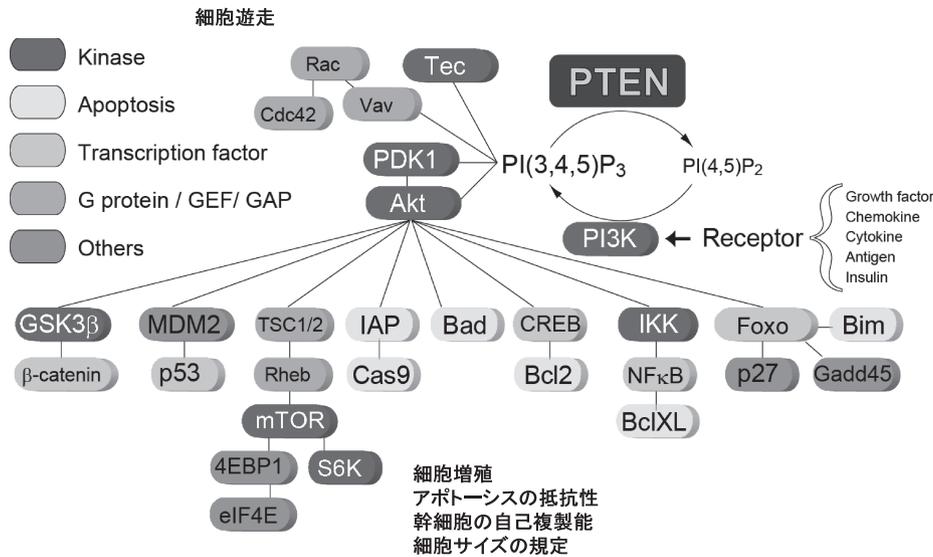


図1 PTEN/PI3K シグナル経路

2. がんを自然発症する PTEN 欠損マウスの表現型

(1) PTEN 全身性欠損マウス (*Pten*^{-/-})

PTEN の全身性ホモ欠損マウスは、発生初期（胎生 9.5 日まで）に致死となった⁵⁻⁸。また PTEN 全身性ヘテロ欠損マウスは、生後 1 年以内に半数が死亡し、残り半数のマウスでは、乳腺、甲状腺、子宮内膜、前立腺、リンパ組織など種々の組織で腫瘍形成がみられた。PTEN ヘテロ欠損マウスに発症する腫瘍は、PTEN 変異が認められるヒト腫瘍のスペクトラムと類似していることから、PTEN 変異がみられるヒト腫瘍をほぼマウスで再現することができた。さらに、PTEN 全身性ヘテロ欠損マウスは自己免疫病を発症した⁹。

(2) T 細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*LckCrePten*^{flax/-})

PTEN-flox マウスに *Lck-Cre* トランスジェニックマウスを交配させることによって、T 細胞特異的 PTEN 欠損マウスを作製した¹⁰。T 細胞特異的 PTEN 欠損マウスは、T 細胞性リンパ腫を発症し、生後 20 週までに全例致死となった。PTEN 欠損マウスはスーパー抗原 (SEB) による末梢免疫寛容が障害されており、また HY 抗原特異的 T 細胞受容体 (HY-TCR) 遺伝子を発現する PTEN 欠損マウスは、胸腺でのネガティブセレクションが障害され、自己免疫病の病態を示した。PTEN 欠損 T 細胞は細胞増殖の亢進や自己反応性を示し、Th1/Th2 サイトカイン産生の増加、アポトーシス抵抗性の獲得、Akt 及び Erk の活性化上昇、Bcl-XL の発現亢進を認めた。これらのことから、PTEN は自己免疫寛容や T 細胞性リンパ腫の抑制に重要であることが明らかとなった。

また PI3K 制御サブユニットの p85α の恒常活性化型で

ある p65 を発現するトランスジェニックマウスの表現型は PTEN 欠損 T 細胞の表現型と酷似していること¹¹、また我々が作製した PI3Kγ の触媒サブユニットである p110γ 欠損マウスは PTEN 欠損 T 細胞の表現型とちょうど反対の効果を示すことから¹²、T 細胞特異的 PTEN 欠損マウスの表現型は PI3Kγ に依存性であることが示唆された。

(3) 皮膚ケラチノサイト特異的 PTEN 欠損マウス (*Keratin5CrePten*^{flox/flox})

PTEN-flox マウスに *Keratin5-Cre* トランスジェニックマウスを交配することでケラチノサイト特異的 PTEN 欠損マウスを作製した¹³。このマウスは上皮や角質層の肥厚、毛髪の彎曲が認められ、ほとんどのマウスは野生型に比し体が小さかった。さらに、90% のマウスは食道の角質肥厚に伴う嚥下障害により生後 3 週間以内に死亡した。生後 3 週を過ぎても生存するホモ欠損マウスは長期生存するが、ホモ欠損マウスの全例に、またヘテロ欠損マウスの 1/4 に、皮膚腫瘍形成を認めた。腫瘍の多くは乳頭腫であり、一部は扁平上皮がん、皮脂腺がん、汗腺腺がんも認められた。さらに、PTEN 遺伝子を欠損することで 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) + 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) による化学発がんが加速されることも明らかとなった。PTEN 欠損細胞は、細胞増殖の亢進、アポトーシス抵抗性を示し、さらには Akt, Erk の活性化亢進を認めた。また Zao らのグループは、PTEN 遺伝子の欠損は、電場による PI3K シグナルの活性化を増強させること、皮膚上皮細胞の損傷由来の電場による細胞走化性を亢進することを明らかにした¹⁴。これらのケラチノサイト特異的 PTEN 欠損マウスの解析から、PTEN は皮膚腫瘍においてがん抑制遺伝子として機能し、また創傷治

癒に関与することが明らかとなった。

(4) 肝細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*AlbuminCre/Pten^{flox/flox}*)

PTEN-flox マウスに Albumin-Cre トランスジェニックマウスを交配することで肝細胞特異的 PTEN 欠損マウスを作製した¹⁵⁾。肝細胞特異的 PTEN 欠損マウスは、肝腫大・中性脂肪の蓄積・炎症・線維化を伴い、ヒトの非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の病態を呈した。ガスクロマトグラフィーによる総脂肪酸分画の比較から、PTEN 欠損肝細胞では、C16:1, C18:1 の脂肪酸が顕著に増加していた。また脂肪細胞特異的遺伝子 (*adipsin, adiponectin, aP2*) の発現上昇を認めたことから、肝細胞が脂肪細胞へ形質転換されていることが考えられた。さらに Akt-Foxo1 の下流で作用する SREBP1c や PPAR γ などの転写因子活性が増加することで、脂質合成遺伝子群 (*fatty acid synthetase (FAS), acetyl-CoA carboxylase (ACC), stearyl-CoA desaturase 1 (SCD 1)*) や、PPAR α 制御ペルオキシソーム脂肪酸 β 酸化遺伝子群 (*acyl-CoA oxidase (AOX), peroxisomal enoyl-CoA thiolase (L-PBE), peroxisomal 3-ketoacyl-CoA thiolase (PTL)*) の発現亢進が認められるものと考えられた。このマウスを長期観察すると生後 78 週までに、すべてのマウスに肝腺腫の形成を認め、また 66% に肝細胞がんの発症を認めた。またこのマウスは、血中インスリン量が減少しているにも関わらず、インスリン感受性亢進による血糖値の減少がみられた。さらに PTEN 欠損肝細胞は Akt 及び Erk の過剰な活性化、細胞増殖の亢進、酸化ストレスの亢進を示した。以上の結果から、肝細胞がんへ進展する NASH 症例は、PTEN の機能低下 (あるいは P13K の機能亢進) によっておこる可能性がある。

(5) 尿路上皮細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*FABPCre/Pten^{flox/flox}*)

我々は約 53% のヒト膀胱がん患者において PTEN タンパク質の発現が細胞質あるいは核で減弱～消失することを見出した¹⁶⁾。尿中には EGF をはじめとする様々な増殖因子が多量に存在することから、PTEN タンパク質が欠損することで、Akt や Erk の過剰な活性化が誘起されるものと考えられる。実際に、EGF 受容体、H-Ras や FGF 受容体 3 を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは、Akt や Erk の活性亢進を伴った尿路上皮細胞の過形成や表層性乳頭状移行上皮がんが引き起こされることが示されている。我々は PTEN-flox マウスと FABP-Cre トランスジェニックマウスを交配することで、尿路上皮細胞特異的 PTEN 欠損マウスを作製した¹⁶⁾。すべての尿路上皮細胞特異的 PTEN 欠損マウスでは、尿路上皮細胞の過形成を認め、また各々の細胞の核は膨化し、細胞のサイズも増加していた。この

マウスを長期観察すると、約 10% のマウスが乳頭状移行上皮がんを自然発症した。さらに PTEN ホモ欠損及びヘテロ欠損マウスでは、いずれも *N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN)* による化学発がんが加速した。また PTEN 欠損尿路上皮細胞は、Akt 及び Erk の活性化を伴い、細胞増殖の亢進を示した。これらのことから PTEN は膀胱がんの発症に関与することが明らかになった。

(6) 色素細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*DctCrePten^{flox/flox}*)

我々は PTEN-flox マウスに Dct-Cre トランスジェニックマウスを交配することで色素細胞特異的 PTEN 欠損マウスを作製した¹⁷⁾。Dct は色素細胞に加えて神経細胞においても発現がみられることから、ホモ欠損マウスでは大脳皮質や海馬の腫大を認め、半数のマウスが出生直後に死亡した。また周産期のホモ欠損マウスでは真皮中の色素細胞数がわずかに増加していた。さらにマウスに繰返し脱毛を行うと、野生型マウスではメラノサイト幹細胞が徐々に枯渇していくのに対して、ホモ欠損マウスは枯渇抵抗性で、白髪化に抵抗性となった。ホモ欠損マウスでは自然発症メラノーマは見られないものの、化学発がん剤による大型母斑形成やメラノーマ発症が加速された。PTEN 欠損メラノサイトでは細胞のサイズが増大し、Akt, Erk の活性化、Bcl-2 の発現亢進、CDK 阻害因子 p27Kip1 の発現低下を認めた。これらのことから PTEN はメラノサイト幹細胞の維持やメラノーマの発症に関与していることが明らかになった。

(7) 肺上皮細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*SP-C-rtTA/(o-tet) 7-Cre/Pten^{flox/flox}*)

がんの死因の 1 位は肺がんであり、増加の一途をたどっている。また肺がんのうち最多のものは肺腺がんであり、その約 7 割で PTEN タンパク質の発現低下～消失がみられると報告されている。そこで我々は肺における PTEN の役割を明らかにするために、PTEN-flox マウスと、(tetO)7-Cre トランスジェニックマウスおよび SP-C-rtTA トランスジェニックマウスとを交配することにより、ドキシサイクリン投与によって肺胞細気管支上皮細胞特異的に PTEN を欠損するマウスを作製した¹⁸⁾。胎生期にドキシサイクリンを投与した PTEN 欠損マウスの 90% は生後 2 時間以内に低酸素血症で死亡した。残り 10% の生存マウスや、また生後の肺形態形成が終了した後にドキシサイクリンを投与した PTEN 欠損マウスでは、ほぼ全例において自然肺腺がんを発症した。さらにこれら PTEN 欠損マウスでは発がん剤 (ウレタン) 投与による腫瘍形成が加速していた。組織学的・生化学的解析では、未分化な肺胞細気管支上皮細胞や筋線維芽細胞の過形成、肺胞上皮細胞の分化障害、サーファクタントタンパク質の産生障害が認められ、これらに

よって低酸素血症が引き起こされたものと考えられた。さらに PTEN 欠損マウスでは肺幹細胞 (BASC) の増加を認めた。肺腺がんは BASC 由来であることを考えあわせると、PTEN 欠損による BASC の増加が肺腺がん発症の一因である可能性が示唆された。PTEN 欠損マウスでは、細胞増殖や幹細胞維持に関わる Akt, c-Myc, Bcl-2, Shh の活性化や発現亢進を認め、また肺の分化成熟阻害に働く Spry2 の発現亢進をみた。さらに PTEN 欠損マウスにみられる肺腺がんにおいては高頻度に K-ras の変異が認められた。このように PTEN 欠損による BASC の増加によって、BASC に K-ras など他のがん関連遺伝子の変異が起りやすくなり、これによって更なる BASC の増加が起り、肺腺がんとなる可能性が考えられた。

3. 腫瘍進展の鍵となる細胞における PTEN 欠損マウスの表現型

腫瘍が進展するには、腫瘍血管の新生が起ること、NKT 細胞・NK 細胞・細胞障害性 T 細胞といった腫瘍免疫監視機構から回避されることが必要である。もし血管新生が起らなければ、腫瘍は壊死やアポトーシスを起こし、2-3mm³ の大きさ以上に増大することができない¹⁹⁾。また NKT 細胞は、腫瘍免疫監視に重要であることが示されている²⁰⁾。そこで我々は、腫瘍進展の鍵となるこの血管内皮細胞や NKT 細胞における PTEN の役割を調べることとした。

(1) 血管内皮細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*Tie2-Cre-Pten^{flax/flax}*)

我々は、Tie2-Cre トランスジェニックマウスと PTEN-flox マウスを交配して、血管内皮細胞特異的 PTEN 欠損マウスを作製した²¹⁾。血管内皮細胞特異的 PTEN ヘテロ欠損マウスでは、種々の血管成長因子に対する血管新生が亢進していること、また腫瘍血管新生が亢進することによって腫瘍の進展が加速していることを見出した。一方ホモ欠損マウスでは、壁細胞/血管平滑筋細胞が血管内皮細胞の周囲に集積できないために、血管は原始血管叢にとどまったままのリモデリング障害を引き起こし、また心筋細胞も心内膜へ集積ができないため心筋の菲薄化がみられた。これらの異常によって、ホモ欠損マウスは出血や心不全を起こして胎生期に死亡した。

これらの血管内皮細胞特異的 PTEN 欠損マウスにみられる表現型は、PI3K サブユニットの p85 α と p110 γ に部分的に依存性であった。また PTEN が欠損した血管内皮細胞では Ang-1, VCAM-1, connexin-40, ephrin-B2 の発現低下、Ang-2, VEGF-A, Flt-1, Flk-1 の発現上昇をみとめ、これら分子の発現変化によってホモ欠損マウスの表現形が形成されたものと考えられる。

(2) NKT 細胞特異的 PTEN 欠損マウス (*LckCrePten^{flax/flax}*)

我々は T 細胞特異的 PTEN 欠損マウスでは、T 細胞のみならず、V α 14iNKT 細胞においても高率に PTEN を欠損できることを見出した。そこでこのマウスを用いて V α 14iNKT 細胞における PTEN の機能を解析することとした。PTEN の欠損した V α 14iNKT 細胞は著しい成熟障害を認め、また細胞増殖能、サイトカイン産生能など、NKT 細胞の機能も著しく障害されていた。さらにこれらの障害は PI3K の触媒サブユニットの p110 γ , p110 δ に依存性であった。in vivo において、PTEN ヘテロ欠損マウスやホモ欠損マウスでは、 α GalCer 投与による IFN γ の産生が著しく低下し PTEN のヘテロ欠損した V α 14iNKT 細胞やホモ欠損した V α 14iNKT 細胞は、腫瘍免疫監視能が著しく障害されていた²²⁾。

4. 考 察

上述の我々の研究成果に加えて、PTEN を欠損したマウスは奇形腫²³⁾、前立腺がん^{24,25)}、膵がん²⁶⁾、乳がん²⁷⁾、甲状腺がん²⁸⁾、胆管細胞がん²⁹⁾、平滑筋肉腫³⁰⁾をも発症することが報告されている (図 2)。これらのことから PTEN は様々な組織において強力ながん抑制作用を持っていることが明らかとなった。Cowden 病は遺伝的な PTEN のヘテロ変異によって発症し、がんが高頻度に合併する疾患である。我々は、PTEN が先天的にヘテロ変異した個体は、高率にがん化することを明らかにしたが、加えてこの疾患では腫瘍血管新生の亢進、NKT 細胞を介した腫瘍免疫監視機構の障害により、一旦形成された腫瘍をさらに進展加速させる危険性があることも明らかにした (図 3)。

これまでに PTEN の欠損は細胞増殖亢進、アポトーシス抵抗性、幹細胞の未分化性維持、セントロメアの不安定性、DNA 二本鎖の切断 (DNA double-strand breaks) 修復異常を引き起こすことが報告されている^{18,23,31-34)}。これらの異常は発がん物質に対する感受性を増大させ、また二次的なジェネティックあるいはエピジェネティックな変化を誘導し、その結果腫瘍が発症するものと考えられる。また PTEN 欠損によって自己免疫疾患^{9,10)}、心不全³⁵⁾、非アルコール性脂肪性肝炎¹⁵⁾、インスリン感受性の亢進^{15,36)}、巨脳症³⁷⁾、免疫グロブリンのクラススイッチ障害³⁸⁾、骨密度の亢進³⁹⁾など、がん以外の重要な疾患や病態の発症及び個体の発生異常^{5,7)}を引き起こすことも明らかとなった (図 4)。

生化学的には、PTEN の欠損はすべての組織で Akt の活性化亢進を誘発する。T 細胞で恒常的に Akt を発現させたトランスジェニックマウスでは、T 細胞リンパ腫を発症すること⁴⁰⁾、Akt1 を欠損した PTEN ヘテロマウスでは腫瘍形成が抑制されること⁴¹⁾より、Akt は PTEN 異常による発がん非常に重要な役割を果たしていることはまちがいない。

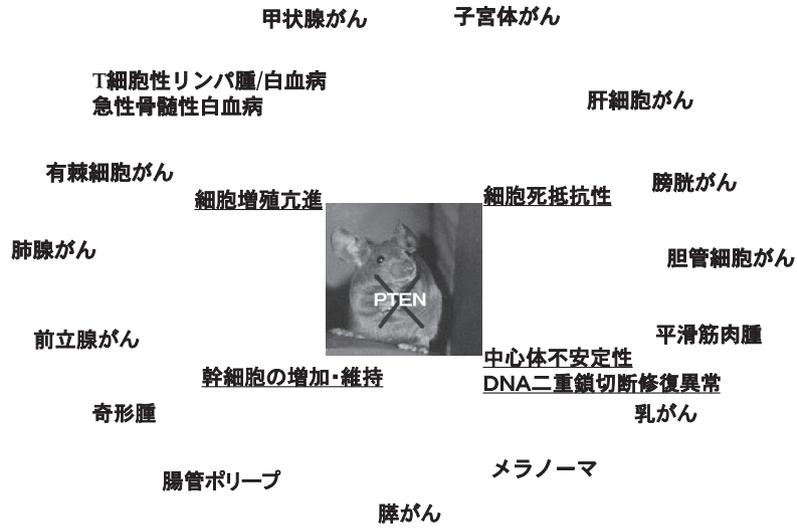


図2 PTEN欠損にみられる様々な腫瘍

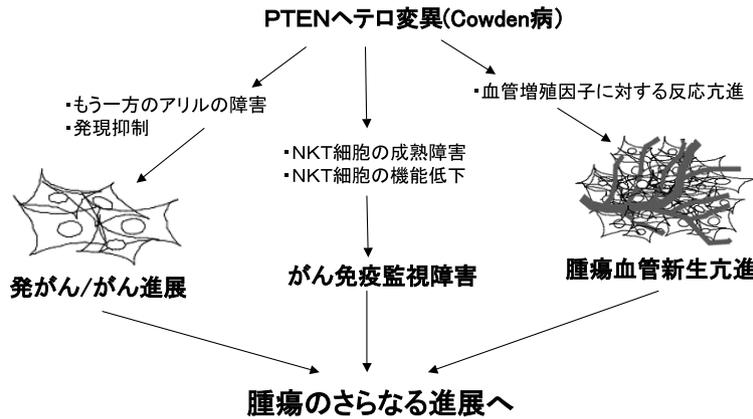


図3 PTENヘテロ変異個体にみられる腫瘍発症・進展のリスク

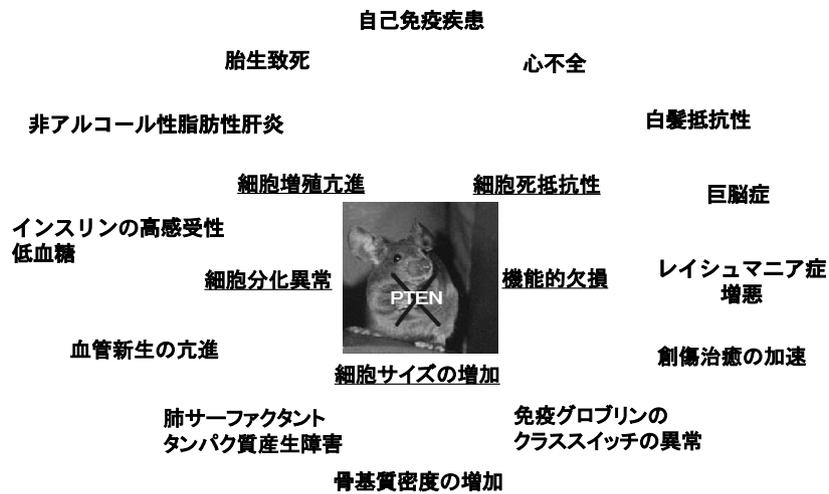


図4 PTEN欠損によるがん以外の各種疾患・変化

また PTEN 以外の PIP₃ 脱リン酸化酵素 (SHIP, SHIP2, SKIP など) 欠損マウスでは, 恒常的な PIP₃ の増加や Akt の活性化が認められず, がん化も起こらないことから^{42,43)}, 恒常的な PIP₃ の増加/Akt の活性化が発がんにおいて重要であろう。一方, Akt のトランスジェニックマウスでは乳がんを発症しない⁴⁴⁾ことから, Akt だけでは, PTEN 欠損による高率な腫瘍形成を説明するのに十分ではない可能性が考えられる。

Akt 以外の重要な分子を見てみると, PTEN 欠損の多くで Erk 経路が活性化すること, マウス皮膚がん発症の過程では Akt シグナルに加えて SOS/Ras/Erk シグナルが必要であること, NIH3T3 細胞において Erk 経路は PI3K 経路と協調してサイクリン D1 の転写レベルを亢進させることから, PTEN 欠損による発がんの過程には Akt と Erk が共に活性化されることが重要であると思われる。これまでに PTEN は, PIP₃ を基質とする脂質ホスファターゼとして働くことのみならず, FAK や Shc などのインテグリン経路分子を基質とするタンパク質ホスファターゼとしても働くことが示されており^{45,46)}, FAK や Shc の活性化は, Erk シグナルを介して細胞接着, 細胞遊走および細胞増殖を亢進することが知られている。PTEN を欠損したメラノサイトに見られる Erk の活性化は, wortmannin (PI3K 阻害剤) 添加によっても抑制されなかったことから¹⁷⁾, PTEN 欠損による Erk の活性化には, 脂質ホスファターゼ活性はなく, むしろタンパク質ホスファターゼ活性が重要なものかもしれない。

細胞質における PTEN タンパク質の役割はかなり詳細に検討されてきているが, 最終分化した細胞や休止期の細胞において PTEN は核に強く局在することが知られている。また, 核に局在する PTEN はアポトーシス誘導ではなく, Akt 非依存的な分子機構で細胞増殖を抑制することも報告されている⁴⁷⁻⁴⁹⁾。PTEN は p53, MSP58, CENP-C などの分子と, および Rad51 ゲノムプロモーター領域と結合する。これらの分子はすべて核に存在し腫瘍形成に関与していることが知られており, 実際に核における PTEN 発現低下は腫瘍形成能と相関する。これらのうち PTEN は p53 と核において結合し, p53 を安定化させること, また PTEN のホスファターゼ活性非依存性に p53 の転写活性を上昇させること⁵⁰⁾が報告されている。しかしながら多くの PTEN 欠損細胞では p53 の発現低下がみられないこと, ヒトがん細胞では PTEN の発現と p53 の発現がむしろ逆相関することを考えると, このメカニズムは *in vivo* ではほとんど機能していないであろう。また前立腺細胞や血管内皮細胞における PTEN 欠損や Akt の活性化は p53 の発現亢進を導き, 細胞の老化を引き起こすことも報告されている。

その他 PTEN は核で MSP58 と結合し, ホスファターゼ活性非依存性に MSP58 による細胞形質転換能を阻害する

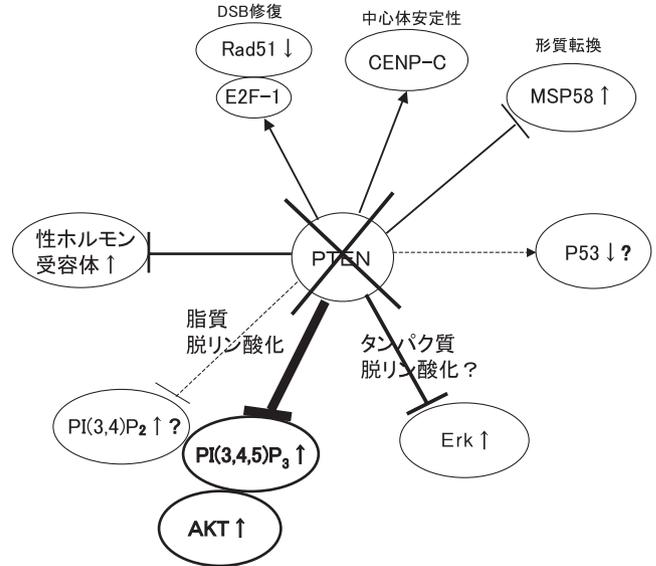


図5 がんに関わる PTEN と結合する分子群

ことが示されている⁵¹⁾。また核において PTEN は CENP-C と結合し, セントロメアの不安定性や染色体転座の防止に働くことが示されている。さらに PTEN は Rad51 のプロモーター領域にも結合し, E2F-1 による Rad51 転写を亢進させて, DNA double-strand break の修復に関与することが報告されている³⁴⁾。

PTEN 欠損マウスの表現型の大きな特徴には性差があげられる。たとえば肝細胞や膀胱上皮細胞において PTEN 欠損により生じる腫瘍は, 雌より雄マウスのほうが高頻度であるが, T 細胞リンパ腫や自己免疫疾患は雌マウスの方が高頻度である。これまでに PTEN は, Akt/Foxo1 依存性および非依存性の経路によりアンドロゲン受容体 (AR) の活性化を抑制することが示されている⁵²⁻⁵⁴⁾。また PTEN は AR と直接相互作用して, AR の核移行を阻害し, AR タンパク質の分解を促進し, これらによって AR の活性・作用を阻害することが示されている⁵⁵⁾。顕著な性差や, 前立腺特異的 PTEN 欠損マウスにみられるアンドロゲン除去治療抵抗性前立腺がんの発症は⁵⁶⁾, これらのメカニズムによる可能性が考えられる。

また PTEN 欠損細胞では, エストロゲン非添加にもかかわらず, 活性化 Akt によってエストロゲン受容体 α が活性化されることが示されている^{57,58)}。この機構は PTEN ヘテロ欠損マウスにおける子宮内膜過形成・子宮内膜がんの発症に関与する可能性がある。また, Akt が過剰に活性化された乳がん細胞ではホルモン除去療法に対して不応性であるが, この現象もこの機構で説明できる可能性がある。

その他 PTEN は PIP₃ の D3 位を脱リン酸化する作用に加えて, PI(3,4)P₂ の D3 位を脱リン酸化する作用があることも示されていることから⁵⁹⁾, PTEN 欠損マウスでは, PI(3,4)P₂ の蓄積が起こっている可能性もある。それゆえ

表1 これまでに報告された種々の PTEN 欠損マウス

使用された Cre line	標的組織	参考文献
AlbCre	肝細胞	15), 29), 60)
aP2Cre	脂肪細胞	61)
CD19Cre	B 細胞	38), 62)
Col2a1Cre	骨芽細胞	63)
DctCre	色素細胞	17)
En2Cre	脳	64)
FabpCre	尿路上皮, 腸管上皮	16), 65)
Gdf9Cre	卵細胞	66)
GfapCre	脳	37), 67), 68)
K5Cre	ケラチノサイト	13), 14)
L7Cre	脳 (プルキネ細胞)	64)
LckCre	T 細胞 NKT 細胞	10), 22), 69), 70)
LysMCre	顆粒球, マクロファージ	71), 72), 73), 74), 75)
MckCre	心筋, 骨格筋	35), 36)
MMTVCre	乳腺, 前立腺, 皮膚	24), 27)
Mx1Cre	PolyI : C-inducible, 血液 細胞, 腸管幹細胞など	32), 76), 77)
NestinCre	神経幹細胞	33), 78)
NseCre	脳	79)
OcCre	骨芽細胞	39)
Pdx1Cre	膵臓	26)
PomcCre	視床下部	80)
PbCre4	前立腺	25)
PsaCre	前立腺	81)
RipCre	膵β細胞, 視床下部	82)
SpC-rtTA/otet-Cre	Tet-inducible, 肺	18)
TaglnCre	平滑筋	30)
TnapCre	始原生殖細胞	23)
TpoCre	甲状腺	28)
Tie2Cre	血管内皮細胞	21)

PI(3,4)P₂の特に発がんに関する役割についての検討も急務であろう。さらには同じ PIP₃でもこれを構成する脂肪酸は多様であり、これらを明らかにすることも急務であると考え。

このように PTEN/PI3K シグナル経路は細胞増殖, アポトーシス, 細胞遊走, 幹細胞の自己複製・維持, ゲノムの

安定性を制御することにより, がん化のみならず多様な疾患の制御に必須のシグナル経路であることがここ 10 年で解明されてきた。今回は紙面の都合上紹介できないが, 我々が作製した腫瘍形成をみない PTEN 欠損マウスや, 共同研究者や他者が作製した PTEN 欠損マウスなど, これまでに報告されている組織特異的な PTEN 欠損マウスを表 1 に列記した。

我々が作製した PTEN 欠損マウスが, 細胞内シグナル伝達研究やがん研究の更なる解析に有用な一助となり, またがんをはじめとする様々な疾患の新規治療薬の開発に貢献することを切望している。

文 献

- 1) Toker, A. & Cantley, L.C. (1997) *Nature*, **387**, 673-676.
- 2) Li, J., Yen, C., Liaw, D., Podsypanina, K., Bose, S., Wang, S. I., Puc, J., Miliaresis, C., Rodgers, L., McCombie, R., Bigner, S.H., Giovannella, B.C., Ittmann, M., Tycko, B., Hibshoosh, H., Wigler, M.H., & Parsons, R. (1997) *Science*, **275**, 1943-1947.
- 3) Liaw, D., Marsh, D.J., Li, J., Dahia, P.L., Wang, S.I., Zheng, Z., Bose, S., Call, K.M., Tsou, H.C., Peacocke, M., Eng, C., & Parsons, R. (1997) *Nat. Genet.*, **16**, 64-67.
- 4) Maehama, T. & Dixon, J.E. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 13, 375-378.
- 5) Suzuki, A., de la Pompa, J.L., Stambolic, V., Elia, A.J., Sasaki, T., del Barco Barrantes, I., Ho, A., Wakeham, A., Itie, A., Khoo, W., Fukumoto, M., & Mak, T.W. (1998) *Curr. Biol.*, **8**, 1169-1178.
- 6) Stambolic, V., Suzuki, A., de la Pompa, J.L., Brothers, G.M., Mirtsos, C., Sasaki, T., Ruland, J., Penninger, J.M., Siderovski, D.P., & Mak, T.W. (1998) *Cell*, **95**, 29-39.
- 7) Di Cristofano, A., Pesce, B., Cordon-Cardo, C., & Pandolfi, P. P. (1998) *Nat. Genet.*, **19**, 348-355.
- 8) Podsypanina, K., Ellenson, L.H., Nemes, A., Gu, J., Tamura, M., Yamada, K.M., Cordon-Cardo, C., Catoretti, G., Fisher, P. E., & Parsons, R. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 1563-1568.
- 9) Di Cristofano, A., Kotsi, P., Peng, Y.F., Cordon-Cardo, C., Elkon, K.B., & Pandolfi, P.P. (1999) *Science*, **285**, 2122-2125.
- 10) Suzuki, A., Yamaguchi, M.T., Ohteki, T., Sasaki, T., Kaisho, T., Kimura, Y., Yoshida, R., Wakeham, A., Higuchi, T., Fukumoto, M., Tsubata, T., Ohashi, P.S., Koyasu, S., Penninger, J. M., Nakano, T., & Mak, T.W. (2001) *Immunity*, **14**, 523-534.
- 11) Borlado, L.R., Redondo, C., Alvarez, B., Jimenez, C., Criado, L.M., Flores, J., Marcos, M.A., Martinez-A, C., Balomenos, D., & Carrera, A.C. (2000) *FASEB J.*, **14**, 895-903.
- 12) Sasaki, T., Irie-Sasaki, J., Jones, R.G., Oliveira-dos-Santos, A. J., Stanford, W.L., Bolon, B., Wakeham, A., Itie, A., Bouchard, D., Kozieradzki, I., Joza, N., Mak, T.W., Ohashi, P.S., Suzuki, A., & Penninger, J.M. (2000) *Science*, **287**, 1040-1046.
- 13) Suzuki, A., Itami, S., Ohishi, M., Hamada, K., Inoue, T., Komazawa, N., Senoo, H., Sasaki, T., Takeda, J., Manabe, M., Mak, T.W., & Nakano, T. (2003) *Cancer Res.*, **63**, 674-681.
- 14) Zhao, M., Song, B., Pu, J., Wada, T., Reid, B., Tai, G., Wang, F., Guo, A., Walczysko, P., Gu, Y., Sasaki, T., Suzuki, A., Forrester, J.V., Bourne, H.R., Devreotes, P.N., McCaig, C.D.,

- & Penninger, J.M. (2006) *Nature*, **442**, 457–460.
- 15) Horie, Y., Suzuki, A., Kataoka, E., Sasaki, T., Hamada, K., Sasaki, J., Mizuno, K., Hasegawa, G., Kishimoto, H., Iizuka, M., Naito, M., Enomoto, K., Watanabe, S., Mak, T.W., & Nakano, T. (2004) *J. Clin. Invest.*, **113**, 1774–1783.
 - 16) Tsuruta, H., Kishimoto, H., Sasaki, T., Horie, Y., Natsui, M., Shibata, Y., Hamada, K., Yajima, N., Kawahara, K., Sasaki, M., Tsuchiya, N., Enomoto, K., Mak, T.W., Nakano, T., Habuchi, T., & Suzuki, A. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 8389–8396.
 - 17) Inoue-Narita, T., Hamada, K., Sasaki, T., Hatakeyama, S., Fujita, S., Kawahara, K., Sasaki, M., Kishimoto, H., Eguchi, S., Kojima, I., Beermann, F., Kimura, T., Osawa, M., Itami, S., Mak, T.W., Nakano, T., Manabe, M., & Suzuki, A. (2008) *Cancer Res.*, **68**, 5760–5768.
 - 18) Yanagi, S., Kishimoto, H., Kawahara, K., Sasaki, T., Sasaki, M., Nishio, M., Yajima, N., Hamada, K., Horie, Y., Kubo, H., Whitsett, J.A., Mak, T.W., Nakano, T., Nakazato, M., & Suzuki, A. (2007) *J. Clin. Invest.*, **117**, 2929–2940.
 - 19) Folkman, J. & Shing, Y. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 10931–10934.
 - 20) Cui, J., Shin, T., Kawano, T., Sato, H., Kondo, E., Toura, I., Kanek, Y., Koseki, H., Kanno, M., & Taniguchi, M. (1997) *Science*, **278**, 1623–1626.
 - 21) Hamada, K., Sasaki, T., Koni, P.A., Natsui, M., Kishimoto, H., Sasaki, J., Yajima, N., Horie, Y., Hasegawa, G., Naito, M., Miyazaki, J., Suda, T., Itoh, H., Nakao, K., Mak, T.W., Nakano, T., & Suzuki, A. (2005) *Genes Dev.*, **19**, 2054–2065.
 - 22) Kishimoto, H., Ohteki, T., Yajima, N., Kawahara, K., Natsui, M., Kawarasaki, S., Hamada, K., Horie, Y., Kubo, Y., Arase, S., Taniguchi, M., Vanhaesebroeck, B., Mak, T.W., Nakano, T., Koyasu, S., Sasaki, T., & Suzuki, A. (2007) *Blood*, **109**, 3316–3324.
 - 23) Kimura, T., Suzuki, A., Fujita, Y., Yomogida, K., Lomeli, H., Asada, N., Ikeuchi, M., Nagy, A., Mak, T.W., & Nakano, T. (2003) *Development*, **130**, 1691–1700.
 - 24) Backman, S.A., Ghazarian, D., So, K., Sanchez, O., Wagner, K.U., Hennighausen, L., Suzuki, A., Tsao, M.S., Chapman, W. B., Stambolic, V., & Mak, T.W. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 1725–1730.
 - 25) Wang, S., Gao, J., Lei, Q., Rozengurt, N., Pritchard, C., Jiao, J., Thomas, G.V., Li, G., Roy-Burman, P., Nelson, P.S., Liu, X., & Wu, H. (2003) *Cancer Cell*, **4**, 209–221.
 - 26) Stanger, B.Z., Stiles, B., Lauwers, G.Y., Bardeesy, N., Mendoza, M., Wang, Y., Greenwood, A., Cheng, K.H., McLaughlin, M., Brown, D., Depinho, R.A., Wu, H., Melton, D.A., & Dor, Y. (2005) *Cancer Cell*, **8**, 185–195.
 - 27) Li, G., Robinson, G.W., Lesche, R., Martinez-Diaz, H., Jiang, Z., Rozengurt, N., Wagner, K.U., Wu, D.C., Lane, T.F., Liu, X., Hennighausen, L., & Wu, H. (2002) *Development*, **129**, 4159–4170.
 - 28) Yeager, N., Klein-Szanto, A., Kimura, S., & Di Cristofano, A. (2007) *Cancer Res.*, **67**, 959–966.
 - 29) Xu, X., Kobayashi, S., Qiao, W., Li, C., Xiao, C., Radaeva, S., Stiles, B., Wang, R.H., Ohara, N., Yoshino, T., LeRoith, D., Torbenson, M.S., Gores, G.J., Wu, H., Gao, B., & Deng, C.X. (2006) *J. Clin. Invest.*, **116**, 1843–1852.
 - 30) Hernando, E., Charytonowicz, E., Dudas, M.E., Menendez, S., Matushansky, I., Mills, J., Socci, N.D., Behrendt, N., Ma, L., Maki, R.G., Pandolfi, P.P., & Cordon-Cardo, C. (2007) *Nat. Med.*, **13**, 748–753.
 - 31) Wang, S., Garcia, A.J., Wu, M., Lawson, D.A., Witte, O.N., & Wu, H. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 1480–1485.
 - 32) He, X.C., Yin, T., Grindley, J.C., Tian, Q., Sato, T., Tao, W. A., Dirisina, R., Porter-Westpfahl, K.S., Hembree, M., Johnson, T., Wiedemann, L.M., Barrett, T.A., Hood, L., Wu, H., & Li, L. (2007) *Nat. Genet.*, **39**, 189–198.
 - 33) Groszer, M., Erickson, R., Scripture-Adams, D.D., Lesche, R., Trumpp, A., Zack, J.A., Kornblum, H.I., Liu, X., & Wu, H. (2001) *Science*, **294**, 2186–2189.
 - 34) Shen, W.H., Balajee, A.S., Wang, J., Wu, H., Eng, C., Pandolfi, P.P., & Yin, Y. (2007) *Cell*, **128**, 157–170.
 - 35) Crackower, M.A., Oudit, G.Y., Koziaradzki, I., Sarao, R., Sun, H., Sasaki, T., Hirsch, E., Suzuki, A., Shioi, T., Irie-Sasaki, J., Sah, R., Cheng, H.Y., Rybin, V.O., Lembo, G., Fratta, L., Oliveira-dos-Santos, A.J., Benovic, J.L., Kahn, C.R., Izumo, S., Steinberg, S.F., Wymann, M.P., Backx, P.H., & Penninger, J. M. (2002) *Cell*, **110**, 737–749.
 - 36) Wijesekara, N., Konrad, D., Eweida, M., Jefferies, C., Liadis, N., Giacca, A., Crackower, M., Suzuki, A., Mak, T.W., Kahn, C.R., Klip, A., & Woo, M. (2005) *Mol. Cell Biol.*, **25**, 1135–1145.
 - 37) Backman, S.A., Stambolic, V., Suzuki, A., Haight, J., Elia, A., Pretorius, J., Tsao, M.S., Shannon, P., Bolon, B., Ivy, G.O., & Mak, T.W. (2001) *Nat. Genet.*, **29**, 396–403.
 - 38) Suzuki, A., Kaisho, T., Ohishi, M., Tsukio-Yamaguchi, M., Tsubata, T., Koni, P.A., Sasaki, T., Mak, T.W., & Nakano, T. (2003) *J. Exp. Med.*, **197**, 657–667.
 - 39) Liu, X., Bruxvoort, K.J., Zylstra, C.R., Liu, J., Cichowski, R., Faugere, M.C., Bouxsein, M.L., Wan, C., Williams, B.O., & Clemens, T.L. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 2259–2264.
 - 40) Malstrom, S., Tili, E., Kappes, D., Ceci, J.D., & Tsichlis, P.N. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 967–972.
 - 41) Chen, M.L., Xu, P.Z., Peng, X.D., Chen, W.S., Guzman, G., Yang, X., Di Cristofano, A., Pandolfi, P.P., & Hay, N. (2006) *Genes Dev.*, **20**, 1569–1574.
 - 42) Liu, Q., Sasaki, T., Koziaradzki, I., Wakeham, A., Itie, A., Dumont, D.J., & Penninger, J.M. (1999) *Genes Dev.*, **13**, 786–791.
 - 43) Fukui, K., Wada, T., Kagawa, S., Nagira, K., Ikubo, M., Ishihara, H., Kobayashi, M., & Sasaoka, T. (2005) *Diabetes*, **54**, 1958–1967.
 - 44) Blanco-Aparicio, C., Renner, O., Leal, J.F., & Carnero, A. (2007) *Carcinogenesis*, **28**, 1379–1386.
 - 45) Tamura, M., Gu, J., Matsumoto, K., Aota, S., Parsons, R., & Yamada, K.M. (1998) *Science*, **280**, 1614–1617.
 - 46) Gu, J., Tamura, M., Pankov, R., Danen, E.H., Takino, T., Matsumoto, K., & Yamada, K.M. (1999) *J. Cell Biol.*, **146**, 389–403.
 - 47) Chung, J.H. & Eng, C. (2005) *Cancer Res.*, **65**, 8096–8100.
 - 48) Chung, J.H., Ginn-Pease, M.E., & Eng, C. (2005) *Cancer Res.*, **65**, 4108–4116.
 - 49) Liu, J.L., Sheng, X., Hortobagyi, Z.K., Mao, Z., Gallick, G.E., & Yung, W.K. (2005) *Mol. Cell Biol.*, **25**, 6211–6224.
 - 50) Freeman, D.J., Li, A.G., Wei, G., Li, H.H., Kertesz, N., Lesche, R., Whale, A.D., Martinez-Diaz, H., Rozengurt, N., Cardiff, R. D., Liu, X., & Wu, H. (2003) *Cancer Cell*, **3**, 117–130.
 - 51) Okumura, K., Zhao, M., Depinho, R.A., Furnari, F.B., & Cavenee, W.K. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 2703–2706.
 - 52) Gao, H., Ouyang, X., Banach-Petrosky, W.A., Gerald, W.L., Shen, M.M., & Abate-Shen, C. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 477–482.
 - 53) Mulholland, D.J., Dedhar, S., Wu, H., & Nelson, C.C. (2006) *Oncogene*, **25**, 329–337.

- 54) Fan, W., Yanase, T., Morinaga, H., Okabe, T., Nomura, M., Daitoku, H., Fukamizu, A., Kato, S., Takayanagi, R., & Nawata, H. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 7329–7338.
- 55) Lin, H.K., Hu, Y.C., Lee, D.K., & Chang, C. (2004) *Mol. Endocrinol.*, **18**, 2409–2423.
- 56) Gao, H., Ouyang, X., Banach-Petrosky, W.A., Shen, M.M., & Abate-Shen, C. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 7929–7933.
- 57) Campbell, R.A., Bhat-Nakshatri, P., Patel, N.M., Constantini-dou, D., Ali, S., & Nakshatri, H. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 9817–9824.
- 58) Vilgelm, A., Lian, Z., Wang, H., Beauparlant, S.L., Klein-Szanto, A., Ellenson, L.H., & Di Cristofano, A. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 3375–3380.
- 59) Lee, J.O., Yang, H., Georgescu, M.M., Di Cristofano, A., Mahama, T., Shi, Y., Dixon, J.E., Pandolfi, P., & Pavletich, N.P. (1999) *Cell*, **99**, 323–334.
- 60) Stiles, B., Wang, Y., Stahl, A., Bassilian, S., Lee, W.P., Kim, Y.J., Sherwin, R., Devaskar, S., Lesche, R., Magnuson, M.A., & Wu, H. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 2082–2087.
- 61) Kurlawalla-Martinez, C., Stiles, B., Wang, Y., Devaskar, S.U., Kahn, B.B., & Wu, H. (2005) *Mol. Cell Biol.*, **25**, 2498–2510.
- 62) Anzelon, A.N., Wu, H., & Rickert, R.C. (2003) *Nat. Immunol.*, **4**, 287–294.
- 63) Ford-Hutchinson, A.F., Ali, Z., Lines, S.E., Hallgrímsson, B., Boyd, S.K., & Jirik, F.R. (2007) *J. Bone Miner. Res.*, **22**, 1245–1259.
- 64) Marino, S., Krimpenfort, P., Leung, C., van der Korput, H.A., Trapman, J., Camenisch, I., Berns, A., & Brandner, S. (2002) *Development*, **129**, 3513–3522.
- 65) Yoo, L.I., Liu, D.W., Le Vu, S., Bronson, R.T., Wu, H., & Yuan, J. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 1929–1939.
- 66) Reddy, P., Liu, L., Adhikari, D., Jagarlamudi, K., Rajareddy, S., Shen, Y., Du, C., Tang, W., Hämäläinen, T., Peng, S.L., Lan, Z.J., Cooney, A.J., Huhtaniemi, I., & Liu, K. (2008) *Science*, **319**, 611–613.
- 67) Kwon, C.H., Zhu, X., Zhang, J., Knoop, L.L., Tharp, R., Smeyne, R.J., Eberhart, C.G., Burger, P.C., & Baker, S.J. (2001) *Nat. Genet.*, **29**, 404–411.
- 68) Yue, Q., Groszer, M., Gil, J.S., Berk, A.J., Messing, A., Wu, H., & Liu, X. (2005) *Development*, **132**, 3281–3291.
- 69) Hagenbeek, T.J., Naspetti, M., Malergue, F., Garçon, F., Nunès, J.A., Cleutjens, K.B., Trapman, J., Krimpenfort, P., & Spits, H. (2004) *J. Exp. Med.*, **200**, 883–894.
- 70) Hagenbeek, T.J. & Spits, H. (2008) *Leukemia*, **22**, 608–619.
- 71) Kuroda, S., Nishio, M., Sasaki, T., Horie, Y., Kawahara, K., Sasaki, M., Natsui, M., Matozaki, T., Tezuka, H., Ohteki, T., Förster, I., Mak, T.W., Nakano, T., & Suzuki, A. (2008) *Eur. J. Immunol.*, **38**, 1331–1340.
- 72) Nishio, M., Watanabe, K., Sasaki, J., Taya, C., Takasuga, S., Iizuka, R., Balla, T., Yamazaki, M., Watanabe, H., Itoh, R., Kuroda, S., Horie, Y., Förster, I., Mak, T.W., Yonekawa, H., Penninger, J.M., Kanaho, Y., Suzuki, A., & Sasaki, T. (2007) *Nat. Cell Biol.*, **9**, 36–44.
- 73) Subramanian, K.K., Jia, Y., Zhu, D., Simms, B.T., Jo, H., Hattori, H., You, J., Mizgerd, J.P., & Luo, H.R. (2007) *Blood*, **109**, 4028–4037.
- 74) Zhu, D., Hattori, H., Jo, H., Jia, Y., Subramanian, K.K., Loison, F., You, J., Le, Y., Honczarenko, M., Silberstein, L., & Luo, H.R. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 14836–14841.
- 75) Cao, X., Wei, G., Fang, H., Guo, J., Weinstein, M., Marsh, C. B., Ostrowski, M.C., & Tridandapani, S. (2004) *J. Immunol.*, **172**, 4851–4857.
- 76) Yilmaz, O.H., Valdez, R., Theisen, B.K., Guo, W., Ferguson, D.O., Wu, H., & Morrison, S.J. (2006) *Nature*, **441**, 475–482.
- 77) Zhang, J., Grindley, J.C., Yin, T., Jayasinghe, S., He, X.C., Ross, J.T., Haug, J.S., Rupp, D., Porter-Westpfahl, K.S., Wiedemann, L.M., Wu, H., & Li, L. (2006) *Nature*, **441**, 518–522.
- 78) Groszer, M., Erickson, R., Scripture-Adams, D.D., Dougherty, J.D., Le Belle, J., Zack, J.A., Geschwind, D.H., Liu, X., Kornblum, H.I., & Wu, H. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 111–116.
- 79) Kwon, C.H., Luikart, B.W., Powell, C.M., Zhou, J., Matheny, S.A., Zhang, W., Li, Y., Baker, S.J., & Parada, L.F. (2006) *Neuron*, **50**, 377–388.
- 80) Plum, L., Ma, X., Hampel, B., Balthasar, N., Coppari, R., Münzberg, H., Shanabrough, M., Burdakov, D., Rother, E., Janoschek, R., Alber, J., Belgardt, B.F., Koch, L., Seibler, J., Schwenk, F., Fekete, C., Suzuki, A., Mak, T.W., Krone, W., Horvath, T.L., Ashcroft, F.M., & Brüning, J.C. (2006) *J. Clin. Invest.*, **116**, 1886–1901.
- 81) Ma, X., Ziel-van der Made, A.C., Autar, B., van der Korput, H. A., Vermeij, M., van Duijn, P., Cleutjens, K.B., de Krijger, R., Krimpenfort, P., Berns, A., van der Kwast, T.H., & Trapman, J. (2005) *Cancer Res.*, **65**, 5730–5739.
- 82) Nguyen, K.T., Tajmir, P., Lin, C.H., Liadis, N., Zhu, X.D., Eweida, M., Tolasa-Karaman, G., Cai, F., Wang, R., Kitamura, T., Belsham, D.D., Wheeler, M.B., Suzuki, A., Mak, T.W., & Woo, M. (2006) *Mol. Cell Biol.*, **26**, 4511–4518.